Quesiti clinici
le risposte dall'evidence based medicine per la pratica clinica quotidiana

COVID-19, la malattia da SARS-CoV-2

1. Introduzione 3
Epidemia o pandemia? 3
Dove informarsi 4
2. Epidemiologia 6
L'inizio dell'epidemia 6
I numeri della pandemia 6
I possibili scenari 8
La valutazione del rischio dell'ECDC 9
3. Che cosa si sa del SARS-CoV-2 15
La carta d'identità dei coronavirus 15
Il SARS-CoV-2 16
4. Il contagio e la malattia 20
Come si trasmette il virus 20
Come si manifesta l'infezione 25
Le alterazioni di laboratorio 30
La diagnostica per immagini 30
Allegato 1 al Capitolo 4 - I test diagnostici 38
I test diretti 39
I test indiretti (sierologici) 42
Accuratezza diagnostica 43
Risposta immunitaria 44
5. Come trattare i pazienti 49
Terapia sintomatica e di supporto 49
I farmaci in corso di studio 49
Farmacovigilanza 57
6. La gestione di particolari sottogruppi 63
Gravidanza e allattamento 63
Età pediatrica 66
Pazienti con comorbilità 68
Telemedicina e assistenza telefonica 69
7. Misure e procedure di sorveglianza epidemiologica 75
Definizione di caso 75
La procedura di conferma diagnostica 77
Il tracciamento dei contatti 78
8. Misure di prevenzione e contenimento 82
Misure di prevenzione per tutta la popolazione 82
Misure di prevenzione per gli operatori sanitari 84
I dispositivi di protezione individuale (DPI) per gli operatori sanitari 85
9. Le strategie di sanità pubblica 90
OMS ed ECDC 90
Istituzioni italiane 91
10. L'importanza di una corretta comunicazione 98
L'approccio comunicativo 98

Quesiti Clinici – anno 11, n. 2, XXII edizione, 07-12-2020

©Editore Zadig via Ampère 59, 20131 Milano
www.zadig.it - e-mail: segreteria@zadig.it
Direttore: Pietro Dri

tel.: 02 7526131 fax: 02 76113040

Autori: Nicoletta Scarpa, Donatella Sghedoni, Maria Rosa Valetto
Revisione: Fabrizio Pregliasco, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano
Redazione: Maria Rosa Valetto

Questo documento, aggiornato al 7 dicembre 2020 (le parti nuove o modificate sono segnalate da un filo verticale a sinistra), fa riferimento a una situazione in continua evoluzione e pertanto alcune informazioni potrebbero successivamente non risultare aggiornate rispetto alle più recenti disponibili.

Un triste addio ai tempi del coronavirus

Questo dossier e il corso sul coronavirus sono stati fortemente voluti dal dottor **Roberto Stella**, presidente dell'Ordine dei Medici di Varese e responsabile formazione della FNOMCeO, che è deceduto il giorno 11 marzo 2020 per COVID-19.
E' stato il primo a sostenere l'importanza della formazione di tutti gli operatori in questa crisi sanitaria e il destino è stato crudele.
A lui va il nostro ringraziamento e il nostro ricordo di un uomo e di un medico sempre pronto a impegnarsi per la professione e per i colleghi, con una mente libera e aperta, sempre positivo e disposto al confronto, il cui sorriso vorremmo aveste visto tutti voi.

Il gruppo di lavoro di FadInMed

Anche la British Medical Association ha espresso le condoglianze per la morte dei numerosi medici italiani (il cui elenco, aggiornato quotidianamente, è riportato nel portale della FNOMCeO) e profonda ammirazione per l'impegno e il sacrificio dei nostri medici.[1]

1. British Medical Association. The Italian medical profession and Covid-19. https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/03/Letter-to-Italian-Medical-Associations.-March-2020-1.pdf

1. Introduzione

Punti chiave

- **Premessa**
- **Epidemia o pandemia?**
- **Dove informarsi**

In sintesi

La diffusione del nuovo coronavirus SARS-CoV-2 è in continua evoluzione, i dati si accavallano e spesso sono fonte di *fake news* e informazioni del tutto incontrollate. Questo dossier vuole fare chiarezza usando solo informazioni *evidence-based*. Sono disponibili comunque online fonti autorevoli e aggiornate in tempo reale.

Epidemia o pandemia?

Un'epidemia è definita come "la presenza di più casi rispetto all'atteso di una particolare malattia in una determinate area, o in uno specifico gruppo di persone in un determinato periodo di tempo"[1-3] e può essere dovuta all'emergenza di un nuovo agente patogeno o a mutazioni genetiche di un agente già esistente, che lo rendono più virulento oppure anche alla recente introduzione di un agente in un ambiente dove non era presente prima, talvolta insieme anche a una diversa suscettibilità della risposta dell'ospite o a nuove modalità di contagio.
Si parla invece di pandemia quando "un'epidemia si diffonde a più continenti o in tutto il mondo". Prima dell'influenza da H1N1 del 2009 la definizione teneva conto anche della gravità della malattia che doveva causare "numeri molto alti di morti e malati". Attualmente la differenza tra pandemia ed epidemia segue solo un criterio di diffusione geografica, anche se psicologicamente una pandemia è percepita dall'opinione pubblica come più grave di un'epidemia.
Il 30 gennaio 2020 l'OMS dichiarava che il focolaio internazionale da nuovo coronavirus, identificato il 9 gennaio e denominato successivamente SARS-CoV-2, era un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale (Public Health Emergency of International Concern – PHEIC)[4] e subito dopo il Consiglio dei Ministri ha dichiarato lo stato di emergenza sanitaria anche in Italia.[5] L'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato lo stato di pandemia.[6]

Le parole chiave dell'epidemia secondo l'Istituto Superiore di Sanità[7]

Focolaio epidemico Si parla di focolaio epidemico quando una malattia infettiva provoca un aumento nel numero di casi rispetto a quanto atteso all'interno di una comunità o di una regione ben circoscritta. Per individuare l'origine di un focolaio è necessario attivare un'indagine epidemiologica dell'infezione tracciando una mappa degli spostamenti delle persone colpite.
Epidemia Con il termine epidemia si intende la manifestazione frequente e localizzata, ma limitata nel tempo, di una malattia infettiva, con una trasmissione diffusa del virus. L'epidemia si verifica quando un soggetto ammalato contagia più di una persona e il numero dei casi di malattia aumenta rapidamente in breve tempo. L'infezione si diffonde, dunque, in una popolazione costituita da un numero sufficiente di soggetti suscettibili.
Pandemia La pandemia è la diffusione di una malattia in più continenti o comunque in vaste aree del mondo. L'OMS definisce cinque fasi di una pandemia: la fase interpandemica, la fase di allerta, la fase pandemica, la fase di transizione prima di ritornare alla fase interpandemica. La fase pandemica è caratterizzata da una trasmissione alla maggior parte della popolazione.
Soggetto "asintomatico" È un soggetto che, nonostante sia affetto da una malattia, non presenta alcun sintomo apparente. Esiste un periodo chiamato "incubazione" in cui una malattia infettiva è già presente senza mostrare alcun sintomo: l'incubazione è quindi "asintomatica" e termina quando il paziente avverte i primi sintomi, momento in cui la malattia da "asintomatica" diventa "sintomatica". Una malattia può rimanere asintomatica per periodi brevi o lunghi; alcune malattie possono rimanere asintomatiche per sempre.
Quarantena È un periodo di isolamento e di osservazione di durata variabile al quale vengono sottoposte persone che potrebbero portare con sé germi responsabili di malattie infettive. L'origine del termine quarantena si riferisce alla durata originaria di quaranta giorni, che in passato si applicava rigorosamente soprattutto a chi proveniva dal mare. Oggi, il tempo indicato per la quarantena è stato ridotto e varia a seconda delle varie malattie infettive, in particolare relativamente al periodo d'incubazione identificato per quella malattia infettiva. Per il coronavirus la misura della quarantena, con sorveglianza attiva, è

stata fissata a quattordici giorni, e si applica agli individui che abbiano avuto contatti stretti con casi confermati di malattia infettiva diffusiva COVID-19, secondo l'Ordinanza del Ministro della Salute del 21 febbraio 2020, Gazzetta Ufficiale 22 febbraio 2020.[8]
Per i dettagli e gli aggiornamenti su isolamento e quarantena adottati per COVID-19, vedi box Isolamento domiciliare fiduciario.

Dove informarsi

Per avere informazioni in tempo reale si rimanda ai seguenti siti che spesso offrono sezioni differenziate per gli operatori sanitari e per la popolazione generale:

- Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/homeNuovoCoronavirus.jsp
- EpiCentro https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/
- Epicentro, raccolta di documenti internazionali di riferimento per l'attività di Infection Prevention and Control (IPC) in contesto sanitario e comunitario https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-ipc-documentazione-internazionale
- OMS https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019 e Regione europea dell'OMS http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19
- European Center for Disease Control (ECDC) https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china
- Centers for Disease Control (CDC), statunitense https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/
- Center for Health Security della Johns Hopkins University, con aggiornamenti quotidiani ricevibili sul cellulare http://www.centerforhealthsecurity.org/resources/2019-nCoV/index.html.

Un altro importante contributo per la conoscenza e l'aggiornamento della comunità scientifica proviene dalle riviste mediche che metteono a disposizione gratuitamente gli articoli integrali che riguardano l'epidemia da SARS-CoV-2:

- *British Medical Journal* https://www.bmj.com/coronavirus
- *Lancet* https://www.thelancet.com/coronavirus
- *JAMA* https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert
- *New England Journal of Medicine* https://www.nejm.org/coronavirus

Si segnala inoltre la sezione dedicata del portale multilingue del Global Health Network https://coronavirus.tghn.org/.
Di grande interesse è un articolo su *Cell* che ha come coautore Anthony Fauci e che analizza la pandemia in atto in una prospettiva storica ed ecologica.[9]

I rapporti tecnici dell'ISS

L'Istituto Superiore di Sanità ha avviato la pubblicazione di una serie di Rapporti tecnici ISS dedicati a fornire indicazioni per la prevenzione e il controllo dell'infezione (Infection Prevention and Control, IPC). L'elenco dei documenti tecnici, in continuo aggiornamento, è disponibile sul sito dell'ISS (https://www.iss.it/rapporti-covid-19). In questo dossier verranno citati per esteso ove necessario.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). WHO pandemic phase description and main actions by phase. https://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic_phase_descriptions_and_actions.pdf?ua=1
2. World Health Organization (WHO). Managing epidemics. Key facts about major deadly. diseases. World Health Organization, 2018. https://www.who.int/emergencies/diseases/managing-epidemics-interactive.pdf
3. Grennan D. What is a Pandemic. JAMA 2019;DOI:10.1001/jama.2019.0700.
4. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)
5. Consiglio dei Ministri. Delibera del 31 gennaio 2020. Dichiarazione dello stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 26 del 1° febbraio 2020. https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/02/01/20A00737/sg
6. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
7. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Le parole dell'epidemia. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/img/info/Glossario-1.pdf
8. Ministero della Salute. Ordinanza 21 febbraio 2020. Ulteriori misure profilattiche contro la diffusione della malattia infettiva COVID-19. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 44 del 22 febbraio 2020. https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/02/22/20A01220/sg

9. Morens D, Fauci A. Emerging pandemic diseases: how we got to COVID-19. Cell 2020;DOI:10.1016/j.cell.2020.08.021.

2. Epidemiologia

Punti chiave

- **L'inizio dell'epidemia**
- **I numeri della pandemia**
- **I possibili scenari**
- **La valutazione del rischio dell'ECDC**

In sintesi

Iniziata nel dicembre 2019 a Wuhan l'epidemia si è rapidamente diffusa. L'andamento del contagio dipende dalle misure di contenzione e di prevenzione poste in atto. Il numero di infetti e di morti è in continuo aggiornamento e può essere seguito in tempo reale nel sito degli ECDC e dell'OMS. Tra gli strumenti per seguire l'andamento in Italia c'è la sorveglianza epidemiologica coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità.

L'inizio dell'epidemia

Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi riferivano che nella città di Wuhan (provincia di Hubei, Cina centro-orientale) si era sviluppato un focolaio epidemico di casi di polmonite atipica a eziologia non nota.[1,2]
Il 9 gennaio 2020 il Center for Disease Control cinese ha comunicato di aver identificato l'agente causale: un nuovo coronavirus, dapprima chiamato 2019-nCoV e successivamente denominato SARS-CoV-2 dall'International Committee on Taxonomy of Viruses. Il virus è stato rapidamente sequenziato e messo a disposizione della comunità scientifica.[3-6]
Uno studio italiano ha analizzato, utilizzando modelli matematici, le variazioni dei genomi disponibili del virus SARS-CoV-2 per ricostruirne la dinamica evolutiva e ha ipotizzato su basi filogenetiche che l'epidemia abbia avuto origine in Cina fra ottobre e novembre 2019. Stando alle stime, a dicembre 2019 l'R_0 (vedi box) sarebbe passato da 0,8 a 2,4 spiegando la diffusione del contagio.[7]
Stanno emergendo altri dati che, direttamente o indirettamente, confermano questa ipotesi. Per esempio uno studio coordinato dall'ISS ha individuato tracce di RNA di SARS-Cov-2 nei campioni di acque di scarico prelevati a Milano e a Torino a dicembre 2019.
Inoltre, uno studio statunitense segnala che già nell'autunno 2019 era aumentata l'attività nei motori di ricerca online di termini collegati alla sintomatologia della COVID-19 ("tosse", "diarrea") da parte della popolazione cinese e che i parcheggi degli ospedali della città di Wuhan risultavano sovraffollati rispetto al medesimo periodo dell'anno precedente.[7a]
Uno studio di sorveglianza globale via web coordinato dai CDC di Atlanta ha analizzato la diffusione di SARS-CoV-2 nel mondo in fase prepandemica (11 settimane, dal 31 dicembre 2019 al 10 marzo 2020). I ricercatori hanno esaminato i rapporti pubblici online dei ministeri della salute nazionali e di altri siti di agenzie governative, le informazioni pubblicate sui *social media* e i comunicati stampa per identificare i nuovi casi confermati di COVID-19. I risultati suggeriscono che in queste 11 settimane i viaggi da pochi Paesi con una significativa trasmissione di SARS-CoV-2 possono avere generato ulteriori focolai in tutto il mondo. In questo intervallo temporale, infatti, sono stati identificati 32.459 casi di COVID-19 in 99 Paesi al di fuori della Cina continentale. Circa tre quarti (75/99) dei Paesi colpiti al di fuori della Cina continentale hanno segnalato il loro primo caso di COVID-19 in persone che si erano recate recentemente in un altro Paese.
I viaggi dall'Italia sono stati collegati alla metà dei primi casi segnalati in Africa (3/6 Paesi) e oltre un terzo dei primi casi segnalati in Europa (36%, 16/45 Paesi) e nelle Americhe (38%, 5/13 Paesi).[7b]

I numeri della pandemia[8-11]

La situazione epidemiologica nel mondo è in continua evoluzione; per avere un quadro della situazione in tempo reale a livello mondiale clicca qui.
Per vedere i dati italiani in tempo reale clicca qui.

Il profilo dei contagiati e le caratteristiche dell'infezione

Il focolaio cinese

Alla fine di gennaio la percentuale di casi con conferma di laboratorio classificata come gravi era del 17% e la letalità (*case fatality rate*, rapporto tra numero di decessi causati dalla condizione e numero di casi accertati, che è il tasso utilizzato per riportare i dati di questa pandemia; si ricorda che la mortalità è invece tra numero di decessi e numero di soggetti della popolazione suscettibile) variava dal 4% al 14%.[12,13] Al di là dei casi confermati, non era chiaro quanti fossero i soggetti con infezione da SARS-CoV-2 (vedi Come si trasmette il virus).

Peraltro è emerso abbastanza rapidamente che la probabilità di sviluppare un quadro più grave era maggiore negli anziani e in chi aveva patologie preesistenti, respiratorie, cardiache o metaboliche (vedi Come si manifesta l'infezione).[8]

Nel focolaio cinese è stata descritta una prevalenza di casi tra gli uomini, attribuita a una maggiore mobilità e probabilità di contatti con la fonte animale primaria, anche se alcuni ricercatori hanno ipotizzato, analogamente ad altre infezioni virali, che possano esserci differenze di genere dovute ai diversi assetti ormonali e immunologici, per favorire in termini evoluzionistici la sopravvivenza femminile.[14]

Nei giovani il decorso era più favorevole, come peraltro era stato già registrato in un'altra malattia da coronavirus, la SARS, che aveva una letalità correlata all'età: <1% sotto i 24 anni, 6% nella fascia 25-44 anni, 15% dai 45-64 anni e >55% negli ultrasessantacinquenni.[15]

Lo studio più ampio sul focolaio cinese[16] si riferisce a 72.314 pazienti. Tra i 44.672 casi confermati con il test diagnostico, la distribuzione era la seguente:

- età: <10 anni 1%; 10-19 anni 1%; 20-29 anni 8%; 30-79 anni 87%; ≥80 anni 3%
- gravità della malattia: lieve 81%, grave 14%, critica 5%
- letalità 2,3%, casi critici 49,0%
- letalità per età: ≥80 anni 14,8%; 70-79 anni 8,0%.

I primi dati italiani ed europei

Dall'analisi dell'ISS sugli 8.342 casi risultati positivi in Italia al 9 marzo 2020 emerge che l'1,4% aveva meno di 19 anni, il 22% era nella fascia di età tra i 19 e i 50 anni, il 37,4% tra i 51 e i 70 anni, e il 39,2% aveva più di 70 anni, per un'età mediana di 65 anni. Il 62,1% erano maschi.

Il tempo mediano trascorso tra il momento di insorgenza dei sintomi e la diagnosi era di 3-4 giorni. Il 10% dei casi era asintomatico, il 5% con pochi sintomi, il 30% con sintomi lievi, il 31% era sintomatico, il 6% aveva sintomi gravi e il 19% critici. Il 24% dei casi esaminati era ospedalizzato. L'analisi conferma che il 56,6% delle persone decedute aveva più di 80 anni, e due terzi di queste aveva tre o più patologie croniche preesistenti.[17]

Circa le caratteristiche dei pazienti deceduti l'ISS il 17 marzo ha pubblicato un report dal quale emerge che l'età media dei decessi dei pazienti deceduti e positivi a SARS-CoV-2 era di 79,5 anni (mediana 80,5 anni, range 31-103 anni) più alta di circa 15 anni rispetto a quella dei pazienti che avevano l'infezione; le donne rappresentavano il 30%.[18]

Per spiegare le differenze di genere sono state avanzate tre ipotesi: una maggiore tendenza degli uomini al tabagismo (fattore di rischio per sviluppare la malattia con un quadro clinico più grave); una maggiore abitudine delle donne a dedicare più tempo all'igiene personale; una risposta immunitaria sia innata sia adattativa più pronta ed efficace nelle donne rispetto agli uomini. [19]

Uno studio statunitense ha analizzato le possibili ragioni nelle differenze di genere nella suscettibilità e nella risposta all'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti con malattia moderata non trattati con farmaci immunomodulatori. Mentre i maschi avevano livelli plasmatici più elevati di citochine (IL-8 e IL-18) e una induzione più robusta di cellule monocitarie, le femmine avevano una maggiore attivazione delle cellule T, particolarmente sostenuta nelle fasce di età più avanzata.[19a]

L'analisi sulle differenze di genere nella risposta immunitaria e dunque negli esiti della malattia si sta arricchendo man mano di nuovi elementi.[19b,19c]

L'80,9% dei decessi si aveva in soggetti con età ≥60 anni, mentre non si registrava alcun decesso sotto i 30 anni di età. Sotto i 50 anni, al 17 marzo, si registravano 17 pazienti deceduti, tutti uomini con patologie preesistenti gravi (patologie cardiovascolari, renali, psichiatriche, diabete, obesità).[18]

Il tasso di letalità era pari al 7,2%, con una netta crescita in relazione all'età. Secondo gli esperti dell'ISS, le possibili spiegazioni dell'elevato tasso di letalità e della differenza rispetto a quello rilevato in Cina (2,3%) e in altri paesi è stato individuato nell'età media elevata della popolazione italiana (rappresentata per il 23% da soggetti di età ≥65 anni, con conseguente elevata prevalenza di comorbilità), nei criteri di notifica che attribuiscono a COVID-19 tutti i decessi dei soggetti positivi e dalle strategie adottate per l'effettuazione del tam-

pone (nella prima ondata dell'epidemia effettuato solo ai soggetti sintomatici), che potrebbero sottostimare il numero dei casi (denominatore).
I sintomi più comuni presentati al momento del ricovero erano dispnea e febbre, meno comuni erano invece tosse, diarrea ed emottisi. L'insufficienza respiratoria era la complicanza più comune (97,2% dei casi); si aveva un danno renale acuto nel 27,8% dei casi, un danno miocardico acuto nel 10,8% e una sovrainfezione batterica nel 10,2%.
L'analisi dell'ECDC (aggiornamento al 23 aprile 2020) indica che il SARS-CoV-2 causa una malattia lieve (cioè non polmonite o polmonite lieve) in circa l'80% dei casi, con guarigione, il 14% ha una malattia più grave e il 6% una malattia critica. La grande maggioranza delle forme critiche e dei decessi si sono verificati tra gli anziani e i soggetti con altre condizioni croniche di fondo.[10]

Gli operatori sanitari

Nella casistica cinese il personale sanitario rappresentava il 3,8% dei casi confermati, con il 14,8% di casi gravi/critici e 5 decessi.[16]
Per l'Italia la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici (FNOMCeO) già il 17 marzo pubblicava un appello nel quale segnalava che su 2.300 operatori sanitari positivi l'80% erano medici e infermieri e che le prospettive di ulteriori contagi era altissimo a causa della mancanza di DPI adeguati e dello stress dovuto alla carenza di personale organico.[20]
Al 4 dicembre l'ISS segnala che sono 73.390 gli operatori sanitari italiani contagiati (21.963 dei quali negli ultimi 30 giorni).[21]
Un'analisi condotta dall'Università La Sapienza di Roma e dall'Università di Oxford traccia il profilo degli operatori sanitari deceduti con COVID-19: età mediana 48 anni, 68% donne (dati in linea con la popolazione generale). I medici rappresentano il 57,8%, gli infermieri il 16,5%, gli assistenti sanitari l'8,3%, gli odontoiatri il 5,8%.[22]

I possibili scenari

Una delle prime stime sulla possibile evoluzione dell'epidemia si deve ai ricercatori dell'università di Hong Kong che hanno considerato anche le misure sanitarie di mitigazione dell'epidemia, comprese le limitazioni nei viaggi.[23] Hanno evidenziato che poiché gli individui infetti con sintomi lievi non cercano assistenza medica sono probabili una sottostima e un ritardo nella registrazione dei casi, dovuta anche al tempo necessario per i test di conferma.
Un report dell'Imperial College di Londra[24] ha stimato che ben due terzi dei casi di infezione da SARS-CoV-2 esportati dalla Cina possono essere rimasti non diagnosticati, avendo potenzialmente originato in altri Paesi catene multiple di contagio interumano, destinate a emergere successivamente.
Uno dei principali interrogativi nella costruzione dei modelli sui possibili scenari è la trasmissibilità del virus (vedi Come si trasmette il virus).
E' stato stimato che nei primissimi momenti del focolaio di Wuhan, verosimilmente dall'inizio di dicembre, ogni individuo infettato abbia contagiato in media altri 2-3 individui e che quindi le dimensioni dell'epidemia siano raddoppiate ogni 6,4 giorni.
Circa gli strumenti utilizzati per il controllo dei focolai e cioè l'isolamento dei casi e dei contatti, alcune simulazioni concludevano che, seppure tali strumenti utilizzati in maniera molto efficiente avessero la potenzialità di riuscire a controllare il focolaio in circa tre mesi, tale possibilità dipendeva dal tempo fra l'inizio dei sintomi e l'isolamento dei casi, dal numero dei contatti rintracciati e dall'intensità della trasmissione da parte dei casi asintomatici.[25]
Rispetto alle sindromi respiratorie acute da coronavirus (vedi box), l'epidemia da SARS-CoV-2 si caratterizza per una maggiore trasmissibilità, a fronte di una minore letalità.[26,27]
Una esaustiva ricostruzione dell'andamento della pandemia dall'inizio dell'anno con il succedersi dei dati epidemiologici e delle ipotesi della sua origine, corredata da infografiche, si deve a una metanalisi di ricercatori cinesi e statunitensi.[28]

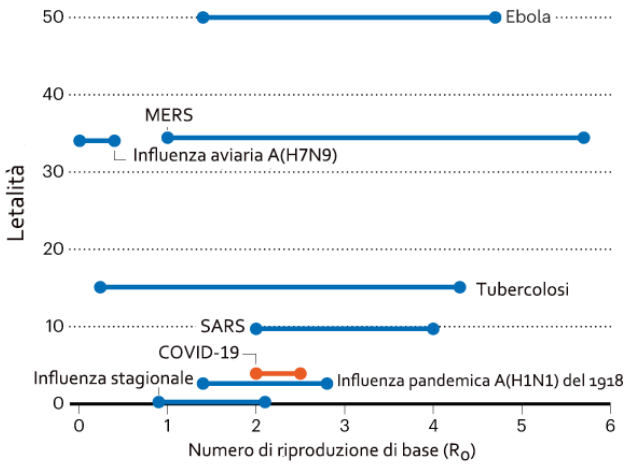
L'importanza di R_0[1,2]

R_0 (numero di riproduzione di base, *basic reproductive number*) è un parametro importante in un'epidemia: rappresenta il numero medio di infezioni secondarie determinate da ciascun individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile e misura la trasmissibilità potenziale di una malattia infettiva. Quanto maggiore è il valore di R_0, tanto più elevato è il rischio di diffusione dell'epidemia. Per esempio,

un R_0 pari a 2 significa che in media un singolo malato infetterà due persone; un R_0 inferiore a 1 significa che l'epidemia può essere contenuta. R_0 dipende dalla probabilità di trasmissione per singolo contatto tra una persona infetta e una suscettibile, dal numero dei contatti della persona infetta e della durata dell'infettività. Delle tre variabili su cui si può agire per ridurre R_0, la probabilità di trasmissione e la durata dell'infettività non sono modificabili senza un vaccino o una terapia, mentre la diagnosi tempestiva del caso può contenere il numero di contatti. L'OMS e numerosi enti di ricerca di tutto il mondo hanno diffuso stime di R_0 per l'infezione da SARS-CoV-2 comprese tra 1,4 e 3,8.
Queste stime di R_0 sono state sostanzialmente confermate da un'analisi effettuata sul focolaio della nave da crociera in acque territoriali giapponesi Diamond Cruise (da 2,06 a 2,52).[3] Mentre uno studio greco ha stimato un R_0 fino a 4,6.[4]
Un'altra variabile epidemiologica di interesse pratico è il "serial interval" o SI, che esprime l'intervallo di tempo fra la comparsa di sintomi di un caso primario (che trasmette l'infezione) e la comparsa di sintomi in un caso secondario (che viene infettato). In una serie di casi a Hong King e Shenzhen si è visto che questo intervallo è in media di circa 5,2 giorni, diminuito col procedere dell'epidemia (verosimilmente per le misure di controllo adottate) e più breve nei maschi.[5]
R_0 descrive la trasmissione in una popolazione completamente suscettibile, e quindi nella fase epidemica iniziale in assenza di interventi. Il valore dell'indice si può modificare a seguito di modifiche nei contatti sociali (per esempio a seguito di interventi di distanziamento sociale) oppure a seguito della riduzione del numero di persone suscettibili. Viene allora solitamente indicato con R_t (indice di trasmissibilità) o R_e (per effettivo), che rappresenta una stima di intensità di trasmissione nella popolazione generale assumendo che, diversamente da quanto succede nella realtà in presenza di misure di contenimento, tutti abbiano le stesse probabilità di contrarre l'infezione. Diversamente da R_0, R_t varia nel corso di un'epidemia, riducendosi con la diminuzione dei soggetti suscettibili (immunizzati per effetto della malattia o di un vaccino, guariti o deceduti) e in funzione delle misure adottate e aumentando con la comparsa di focolai.
Per ulteriori dettagli sulle stime di R_0 e R_t si rimanda alle FAQ pubblicate dall'ISS.[6]

1. Istituto Superiore di Sanità. Che cos'è R0 e perché è così importante. https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5268851
2. Adam D. A guide to R - the pandemic's misunderstood metric. Nature 2020;DOI:10.1038/d41586-020-02009-w.
3. Zhang S, Diao M, et al. Estimation of the reproductive number of Novel Coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: a data-driven analysis. Int J Infect Dis 2020;DOI:10.1016/j.ijid.2020.02.033.
4. Anastassopoulou C, Russo L, et al. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. MedRxiv 2020. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20022186v4.
5. Zhao S, Cao P, et al. The time-varying serial interval of the coronavirus disease (COVID-19) and its gender-specific difference. A data-driven analysis using public surveillance data in Hong Kong and Shenzhen, China from January 10 to February 15, 2020. Infect Control Hosp Epidemiol 2020;DOI:10.1017/ice.2020.64.
6. Istituto Superiore di Sanità. FAQ sul calcolo dell'Rt. https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5477037

Figura 1. Confronto di letalità e contagiosità di COVID-19[27]



La valutazione del rischio dell'ECDC

L'ultima valutazione del *risk assessment* (valutazione del rischio) dell'ECDC[10] è del 4 dicembre 2020 e adotta come criterio di valutazione del rischio la situazione epidemiologica dei vari Paesi riportata nel bollettino set-

timanale dell'ECDC. La classificazione distingue Paesi ad andamento stabile (*stable trends*) e Paesi con andamento preoccupante (*concerning trends*), questi ultimi con:

- incremento marcato (≥60/100.000) o prolungato (≥7 giorni) del tasso di notifica dei casi a 14 giorni
- incremento marcato (≥60/100.000) o prolungato (≥7 giorni) del tasso di notifica dei casi a 14 giorni nelle fasce più anziane della popolazione (65-79 anni e/o ≥80 anni di età)
- incremento marcato (≥3%) o prolungato (≥7 giorni) della positività al test
- incremento marcato (≥10/100.000) o prolungato (≥7 giorni) della mortalità.

Dopo mesi di continuo aumento, i dati epidemiologici rilevano un'iniziale decrescita dei casi notificati nei Paesi UE/SEE e nel Regno Unito. Tuttavia, la trasmissione resta elevata nella maggior parte dell'Europa e nella settimana 23-29 novembre 2020, 30 Paesi su 31 mostrano un andamento "gravemente preoccupante".
L'Italia rientra tra i Paesi con andamento preoccupante, con alta probabilità di infezione, alta frequenza di casi nella popolazione anziana, alta frequenza di casi gravi e di mortalità, per quanto si osservi un decremento della curva epidemiologica.
Il documento segnala il rischio aggiuntivo potenziale legato alle festività natalizie e di fine anno con attività di socializzazione e mobilità e a un fattore aggravante descritto come "stanchezza pandemica" (*pandemic fatigue*) che comporta la perdita di motivazione a seguire le misure di protezione.
L'abolizione troppo precoce delle misure di mitigazione può comportare un aumento dei casi e dei ricoveri. Secondo i modelli previsionali se messa in atto in coincidenza delle festività si osserverebbe già nella prima settimana di gennaio 2021; se messa in atto il 7 dicembre, si osserverebbe prima di Natale.
Si raccomanda un'adeguata comunicazione del rischio alla popolazione, tenendo conto anche dell'impatto sociale, personale ed economico dei provvvedimenti.

La sorveglianza epidemiologica integrata in Italia

Dal 28 febbraio, l'ISS coordina un sistema di sorveglianza[1] che integra a livello individuale i dati microbiologici ed epidemiologici forniti dalle Regioni e dalle Province Autonome (PA) e dal Laboratorio nazionale di riferimento per SARS-CoV-2 dell'ISS. I dati vengono raccolti attraverso una piattaforma web dedicata (http://covid-19.iss.it).
La sorveglianza comprende tutti i casi di COVID-19 diagnosticati dai laboratori di riferimento regionali. I dati individuali vengono aggiornati da ciascuna Regione/Provincia Autonoma con cadenza giornaliera. Tuttavia è opportuno segnalare che il completamento delle informazioni può richiedere qualche giorno specie nelle Regioni/Province Autonome con trasmissione locale sostenuta del virus. Per questo motivo, non deve sorprendere la possibile mancata concordanza con quanto riportato attraverso altri flussi informativi che raccolgono dati aggregati con minor livello di dettaglio.
Periodicamente viene prodotta e pubblicata su EpiCentro un'infografica che descrive, attraverso grafici, mappe e tabelle, la diffusione dell'epidemia in Italia e riporta le caratteristiche delle persone affette. Con cadenza bisettimanale viene pubblicato anche un bollettino di approfondimento. Vengono proposti sia i dati cumulativi (dalla segnalazione del primo caso in Italia) sia i dati degli ultimi 30 giorni.

I dati aggiornati al 2 dicembre[2] riportano 1.651.705 casi di COVID-19 diagnosticati dai laboratori di riferimento regionale. Il tempo mediano tra la data di insorgenza dei primi sintomi e la data di diagnosi varia dai 2 ai 5 giorni a seconda della fase epidemica (più lungo in corrispondenza dei picchi epidemici primariverile e autunnale). L'età mediana è di 48 anni (range 0-109), con una netta tendenza alla diminuzione, passando da oltre 60 anni nei primi due mesi dell'epidemia a circa 30 anni nella settimana centrale d'agosto per poi risalire successivamente. Il 51,3% dei casi è di sesso femminile. Si osserva una lieve predominanza di casi tra gli gli uomini all'inizio dell'epidemia e durante l'estate.
La letalità aumenta in relazione all'età ed è più elevata nel sesso maschile a partire dalla fascia di età 30-39 anni.

Nel 53,3% dei casi segnalati viene riportata almeno una comorbilità. Secondo i dati della sorveglianza integrata, le comorbilità più frequenti sono le cardiopatie (46%), seguono il diabete (30%), l'insufficienza renale (20%) e le malattie croniche respiratorie (19%), i tumori (16%), le forme di ictus/ischemia cerebrale (10%). L'ipertensione è segnalata nel 68% delle cartelle cliniche e l'obesità nell'11%.[3]

Escludendo dal totale dei casi segnalati i casi guariti (740.170) e quelli deceduti (55.824), il 58,5% dei casi è asintomatico, l'11,9% paucisintomatico, il 24,6% ha sintomi lievi, il 4,2% ha sintomi gravi e lo 0,6% un quadro clinico critico.[2]
La maggior parte dei casi è autoctono (74,4%), una minoranza è importata dall'estero (0,4%) o proveniente da altre Regione/Provincia Autonoma (0,1%).

Il 27,9% dei nuovi casi diagnosticati in Italia è stato identificato tramite attività di screening, il 22,5% nell'ambito di attività di *contact tracing*, mentre il 32,8% si riferisce all'attività di diagnosi di soggetti sintomatici.

L'indice di trasmissione nazionale (Rt) viene calcolato escludendo sia i casi asintomatici, identificati attraverso attività di screening e/o tracciamento dei contatti, sia i casi importati da un altro Paese. Per i primi, infatti, non è possibile risalire a quando hanno contratto l'infezione e di conseguenza a quando hanno avuto una più elevata probabilità di trasmettere l'infezione, mentre i secondi, se prontamente isolati, potrebbero non contribuire alla trasmissione del virus.

L'R_t riferito al periodo 11-24 novembre 2020 è 0,91 (limiti di confidenza al 95% da 0,79 a 1,08) e potrebbe sottostimare leggermente la reale trasmissione del virus a livello nazionale. Si riscontrano valori di R_t puntuale inferiore a 1 in 16 Regioni/Province Autonome. Di queste, 15 hanno un R_t puntuale inferiore a uno anche nell'intervallo di confidenza maggiore, indicando una diminuzione significativa nella trasmissibilità.
Nell'insieme "...per la seconda settimana consecutiva, l'incidenza calcolata negli ultimi 14 giorni è diminuita a livello nazionale. Questi dati sono incoraggianti e confermano l'impatto delle misure di mitigazione realizzate nelle ultime settimane. L'incidenza rimane ancora troppo elevata per permettere una gestione sostenibile, pertanto è necessario raggiungere livelli di trasmissibilità significativamente inferiori a 1 su tutto il territorio nazionale consentendo una ulteriore diminuzione nel numero di nuovi casi di infezione e, conseguentemente, una riduzione della pressione sui servizi sanitari territoriali e ospedalieri. Si conferma pertanto la necessità di mantenere la drastica riduzione delle interazioni fisiche tra le persone. È fondamentale che la popolazione eviti tutte le occasioni di contatto con persone al di fuori del proprio nucleo abitativo che non siano strettamente necessarie e di rimanere a casa il più possibile. … È importante continuare il rafforzamento dei servizi territoriali, attraverso un coinvolgimento straordinario di risorse professionali di supporto e anche attraverso l'utilizzo di strumenti tecnologici come la "app" Immuni, nelle attività di ricerca dei contatti in modo da identificare precocemente tutte le catene di trasmissione e garantire una efficiente gestione, inclusa la quarantena dei contatti stretti e l'isolamento immediato dei casi secondari".

Per quanto riguarda i dati sui decessi,[1] la circolare del 25 febbraio del Ministero della Salute stabilisce che la certificazione di decesso per COVID-19[4] deve essere accompagnata da un parere dell'ISS. Per questo motivo, è stato creato un gruppo di lavoro che analizza i dati delle cartelle cliniche e delle schede di morte ISTAT recanti le cause di decesso di questi pazienti.

L'analisi dei pazienti deceduti positivi a SARS-CoV-2 (n=55.824 al 2 dicembre) conferma le tendenze osservate fino a oggi. Consolida quanto già noto sul profilo anagrafico (età mediana 80 anni, 42,3% donne), sulle comorbilità (il 3,1% dei pazienti non ha alcuna patologia, il 12,4% presenta 1 patologia, il 18,5% 2 patologie e il 65,9% 3 o più patologie) e sui tempi della progressione clinica (valori mediani: trascorrono 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi al decesso, 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi al ricovero in ospedale, 7 giorni dal ricovero in ospedale al decesso; il tempo intercorso dal ricovero in ospedale al decesso è di 12 giorni per coloro che sono trasferiti in rianimazione, di 6 giorni per coloro che non sono trasferiti).[5]

Rischio di contagio nelle RSA

Nelle Residenze sanitarie assistenziali (RSA), dove persone con disabilità, gravi patologie neurologiche e anziane vivono a stretto contatto tra loro e con il personale che li assiste, gli effetti dell'emergenza sanitaria da COVID-19 sono stati particolarmente gravi. E' noto, infatti, che gli anziani e coloro che hanno patologie pregresse sono a maggior rischio di un esito grave della malattia. Occorre quindi stabilire una procedura per identificare e isolare i residenti delle RSA e gli operatori sanitari infetti e attivare appropriate misure di prevenzione e controllo dell'epidemia.[6]
Per tenere sotto controllo la situazione e adottare eventuali strategie di rafforzamento dei programmi e dei principi fondamentali di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza (ICA), dal 24 marzo 2020 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha avviato una *survey* specifica sul contagio da COVID-19 nelle RSA. L'indagine si basava sulla compilazione di un questionario al fine di acquisire informazioni sulla gestione di eventuali casi sospetti/confermati di infezione da SARS-CoV-2.7
Il report finale (aggiornamento 5 maggio)[8] dopo il contatto telefonico avviato con 3.417 RSA fa riferimento alle 3.292 strutture che hanno risposto al questionario e sono situate in tutte le Regioni, prevalentemente in Lombardia, Emilia-Romagna, Piemonte, Toscana, Veneto ed Emilia Romagna.
Hanno risposto alla domanda sul personale positivo al tampone 1.320 strutture: 278 (21%) hanno dichiarato una positività. Le frequenze più alte di strutture con personale riscontrato positivo al tampone si hanno nelle Province autonome di Bolzano (50%), di Trento (46,7%), seguite da Lombardia (40%), Piemonte (25%), Marche (23,5%), Emilia Romagna (18,1%), Veneto (16,6%), Liguria (15,8%), Friuli Venezia Giulia (12,8%), Toscana (12,4%). Le altre Regioni riportano valori inferiori al 10% o pari a zero.

Dei 9.154 deceduti (tasso di mortalità calcolato come numero di deceduti sul totale dei residenti pari all'8,2%), 680 erano risultati positivi al tampone e 3.092 avevano presentato sintomi similinfluenzali. Il tasso di mortalità fra i residenti, considerando i casi di positività o con sintomi similinfluenzali è del 3,1% ma aumenta al 6,5% in Lombardia.
L'88,8% delle strutture ha dichiarato di aver adottato divieti di ingresso.

1. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sistema di sorveglianza integrata COVID-19. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza
2. Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19, Aggiornamento nazionale: 2 dicembre 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_2-dicembre-2020.pdf
3. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il ruolo delle patologie croniche pregresse nella prognosi dei pazienti COVID-19. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-flussi-dati-confronto-patologie-croniche-pregresse
4. Ministero della Salute. Richiamo in ordine a indicazioni fornite con la circolare del 22 febbraio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73368&parte=1%20&serie=null
5. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sistema di sorveglianza nazionale. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a SARS-CoV-2 in Italia. Aggiornamento del 2 dicembre 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_2_dicembre.pdf
6. McMichael T, Currie D, et al. Epidemiology of COVID-19 in a long-term care facility in king county, Washington. New Eng J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2005412.
7. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Survey sul contagio da COVID-19 nelle RSA. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-survey-rsa
8. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Survey nazionale sul contagio COVID-19 nelle strutture residenziali e sociosanitarie. Report finale. Aggiornamento 5 maggio. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/sars-cov-2-survey-rsa-rapporto-finale.pdf

La mortalità da COVID-19 in Italia

Un rapporto prodotto congiuntamente dall'Istituto nazionale di statistica (Istat) e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) fornisce una lettura integrata dei dati epidemiologici di diffusione dell'epidemia di COVID-19 e dei dati di mortalità totale acquisiti e validati da Istat riguardanti 6.866 comuni italiani (l'87% dei 7.904 complessivi) e l'86% della popolazione residente. A marzo 2020 si osserva a livello medio nazionale una crescita del 49,4% dei decessi per tutte le cause. Nel periodo dal primo decesso per COVID-19 (20 febbraio) al 31 marzo, i decessi passano da 65.592 (media del quinquennio 2015-2019) a 90.946 nel 2020. L'eccesso dei decessi è di 25.354 unità, di questi il 54% è costituito dai morti diagnosticati COVID-19 (13.710). Nel mese di marzo, il 91% dell'eccesso di mortalità riscontrato a livello medio nazionale si concentra nelle aree ad alta diffusione dell'epidemia, dove i decessi per tutte le cause sono più che raddoppiati rispetto alla media 2015-2019. Sempre a marzo, le province più colpite dall'epidemia hanno visto i seguenti incrementi percentuali dei decessi, rispetto allo stesso mese nel periodo 2015-2019: Bergamo (+568%), Cremona (+391%), Lodi (+371%), Brescia (+291%), Piacenza (+264%), Parma (+208%), Lecco (+174%), Pavia (+133%), Mantova (+122%), Pesaro e Urbino (+120%).[1] L'aggiornamento ai primi cinque mesi del 2020 riguarda 7.357 comuni (93,1% dei 7.904 complessivi, per una copertura del 95% della popolazione residente in Italia) e mostra che solo nell'area ad alta diffusione dell'epidemia persiste ancora nel mese di maggio un lieve eccesso di mortalità (+3,9% su scala nazionale). Il primato spetta alla Lombardia (+8,6%), seguita dal Trentino Alto-Adige (+7,1%).[2] Il più recente rapporto ISTAT-ISS (luglio 2020) approfondisce gli aspetti epidemiologici legati alla presenza di malattie o gruppi di malattie che hanno contributo al decesso al fine di comprendere in quanti casi COVID-19 sia stato effettivamente la causa principale, direttamente responsabile del decesso e quale sia stato il ruolo di altre malattie. L'analisi di 4.942 schede di morte (15,6% delle 31.573 segnalazioni pervenute alla Sorveglianza Nazionale Integrata) indica che COVID-19 è la causa direttamente responsabile della morte nell'89% dei casi positivi, mentre per la restante quota le cause di decesso sono le malattie cardiovascolari (4,6%), i tumori (2,4%), le malattie del sistema respiratorio (1%), il diabete (0,6%), le demenze (0,6%) e le malattie dell'apparato digerente (0,5%). La quota di decessi direttamente imputabili a COVID-19 varia in base all'età, raggiungendo il valore massimo (92%) nella classe 60-69 anni e il minimo (82%) sotto i 50 anni di età. Anche se si conferma il ruolo delle comorbilità, la malattia è fatale anche in assenza di concause (28,2% dei decessi analizzati). Le concause più frequenti che contribuiscono al decesso sono la cardiopatia ipertensiva (18% dei decessi), il diabete mellito (16%), le cardiopatie ischemiche (13%), i tumori (12%). Le complicanze che portano al decesso sono principalmente la polmonite (79% dei casi) e l'insufficienza respiratoria(55%). Altre complicanze meno frequenti sono lo shock (6%), la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e l'edema polmonare (6%), le complicanze cardiache (3%), la sepsi e le infezioni non specificate(3%).[3]
Il sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera (SiSMG) raccoglie i dati di 19 città italiane e stima la mortalità per differenza tra i valori della mortalità osservata e i valori della mortalità attesa (media per giorno della settimana e numero della settimana calcolata nei 5 anni precedenti e pesata per la popolazione residente). Si conferma il significativo eccesso di mortalità generale, con il picco nella prima settimana di aprile. Nelle città del Centro-Sud, l'incremento è stato minore. L'incremento della mortalità è stato maggiore negli uomini rispetto alle donne. Si osserva inoltre una maggiore mortalità intraospedaliera al Nord, mentre al Sud è maggiore la quota di decessi extraospedalieri.[4]

Per quanto riguarda la Regione più colpita, la Lombardia, la letalità stimata al 15 aprile 2020 per COVID-19 (18,3%) è stata la più alta in assoluto, 3 volte superiore a quella del Veneto (6,4%) e 2 volte superiore rispetto al resto dell'Italia (10,6%). Circa i tassi di mortalità, risultano pari a 112,9 decessi ogni 100.000 abitanti in Lombardia (19,2 per 100.000 in Veneto, 20,6 per 100.000 nel resto d'Italia).[5]

L'ultimo rapporto SiSMG (18-24 novembre 2020) evidenza nelle città e comuni del Nord e del Centro-Sud un incremento della mortalità in tutte le classi di età.[6]

Un'analisi effettuata sui dati di mortalità italiani (7.904 comuni, primo quadrimestre 2020 rispetto al primo quadrimestre degli anni 2016-2019) individua un gradiente di mortalità Nord-Sud, con il tasso più elevato in Lombardia (eccesso di mortalità di oltre 23.000 casi). Il più elevato eccesso di mortalità si è osservato nella città di Bergamo per gli uomini (88,9% al picco della pandemia) e a Pesaro per le donne (84,2%).[7]

1. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)-Istituto Superiore di Sanità (ISS). Impatto dell'epidemia da COVID-19 sulla mortalità totale della popolazione residente primo trimestre 2020. https://www.istat.it/it/files//2020/05/Rapporto_Istat_ISS.pdf
2. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)-Istituto Superiore di Sanità (ISS). Impatto dell'epidemia da COVID-19 sulla mortalità totale della popolazione residente periodo gennaio-maggio 2020. https://www.istat.it/it/files//2020/07/Rapp_Istat_Iss_9luglio.pdf
3. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)-Istituto Superiore di Sanità (ISS). Impatto dell'epidemia COVID-19 sulla mortalità: cause di morte nei deceduti positivi a SARS-CoV-2. https://www.istat.it/it/files//2020/07/Report_ISS_Istat_Cause-di-morte-Covid.pdf
4. Mortalità Giornaliera (SiSMG) ed analisi della mortalità cumulativa nelle città italiane in relazione all'epidemia di COVID-19. http://www.deplazio.net/images/stories/SISMG/SISMG_COVID19.pdf
5. Odone A, Delmonte D, et al. COVID-19 deaths in Lombardy, Italy: data in context. Lancet 2020; DOI:https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30099-2.
6. Andamento della mortalità giornaliera (SiSMG) nelle città italiane in relazione all'epidemia di COVID-19. Rapporto 18-24 novembre 2020. http://www.salute.gov.it/portale/caldo/SISMG_sintesi_ULTIMO.pdf
7. Blangiardo M, Cameletti M, et al. Estimating weekly excess mortality at sub-national level in Italy during the COVID-19 pandemic. PLoS One 2020;DOI:10.1371/journal.pone.0240286.

Bibliografia

1. Li Q, Guan X, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. New Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
2. Wuhan City Health Committee (WCHC). Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city 2019. updated 31 December 2019-14 January 2020. http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989
3. Tan WJ, Zhao X, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019-2020. China CDC Weekly 2020;2:61-2.
4. Zhu N, Zhang D, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
5. Lu R, Zhao X, Let al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
6. Holmes E. Initial genome release of novel coronavirus 2020. http://virological.org/t/initial-genome-release-of-novel-coronavirus/319
7. Lai A, Bergna A, et al. Early phylogenetic estimate of the effective reproduction number of SARS-CoV-2, J Medic Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.25723.
8. World Health Organization (WHO). WHO situation reports https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports e WHO situation report n. 19, 8 febbraio 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200208-sitrep-19-ncov.pdf?sfvrsn=6e091ce6_4
9. European Center for Disease Control (ECDC). Novel coronavirus, pneumonia cases associated (daily update). https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china.
10. European Center for Disease Control (ECDC). 4 dicembre 2020. Rapid Risk Assessment: Risk of COVID-19 transmission related to the end-of-year festive season. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk-assessment-COVID-19-transmission-related-the-end-of-year-festive-season.pdf
11. European Center for Disease Control (ECDC). Situation update – worldwide. https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases
12. European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-1
13. Li LQ, Huang T, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. J Med Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.25757.
14. Úbeda F, Jansen V. The evolution of sex-specific virulence in infectious diseases. Nature Communication 2016; DOI:https://doi.org/10.1038/ncomms13849.
15. Monaghan K. SARS: down but still a threat. In: Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats, Knobler S, Mahmoud A, et al (eds). Learning from SARS: preparing for the next disease outbreak. Workshop summary. Washington (DC), National Academies Press; 2004. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92458/
16. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Outbreak in China. Summary of a report of 72.314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
17. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Comunicato stampa n. 19 del 9 marzo 2020.
18. Istituto Superiore di Sanità (ISS) Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia. Il

report è basato sui dati aggiornati al 17 marzo 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf
19. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità. Differenze di genere in COVID-19: possibili meccanismi. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-differenze-genere
20. FNOMCeO. L'appello di medici e infermieri: la priorità deve essere chi cura e assiste. 2020 https://portale.fnomceo.it/lappello-di-medici-e-infermieri-la-priorita-deve-essere-chi-cura-e-assiste/
21. Epicentro. Dati della sorveglianza integrata COVID-19 in Italia. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dashboard
22. Lapolla P, Mingoli A, et al. Deaths from COVID-19 in healthcare workers in Italy. What can we learn? Infect Control Hosp Epidemiol 2020;DOI:10.1017/ice.2020.241.
23. Wu J, Leung K, et al. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet 2020;DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9. Et al. Coronavirus infections - more than just the common cold. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.0757.
24. Bhatia S, Natsukl I, et al Report 6: Relative sensitivity of international surveillance. Febbraio 2020. https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College---COVID-19---Relative-Sensitivity-International-Cases.pdf
25. Hellewell J, Abbott S, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. Lancet Glob Health 2020;DOI:10.1016/S2214-109X(20)30074-7.
26. del Rio C, Malani PD. 2019 Novel Coronavirus - Important Information for Clinicians. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.1490.
27. The coronavirus pandemic in five powerful charts. Nature 2020;https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-00758-2/d41586-020-00758-2.pdf
28. Tang D, Comish P, et al. The hallmarks of COVID-19 disease. PLOS Pathogens 2020; DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536.

Aggiornamento del 03-07-2020

7a. Nsoesie E, Rader B, et al. Analysis of hospital traffic and search engine data in Wuhan China indicates early disease activity in the Fall of 2019. https://dash.harvard.edu/handle/1/42669767

Aggiornamento del 03-08-2020

7b. Dawood F, Ricks P, et al. Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the prepandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis. Lancet Infect Dis 2020 DOI:10.1016/S1473-3099(20)30581-8.

Aggiornamento del 07-09-2020

19a. Takahashi T, Ellingson M, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2700-3.

Aggiornamento del 10-11-2020

19b. Forsyth K, Anguera M. Time to get ill: the intersection of viral infections, sex, and the X chromosome. Curr Opin Physiol 2021;DOI:10.1016/j.cophys.2020.09.015.
19c. Gabriele L, Fragale A, et al. Type I IFN-dependent antibody response at the basis of sex dimorphism in the outcome of COVID-19. Cytokine Growth Factor Rev 2020;DOI:10.1016/j.cytogfr.2020.10.001)

3. Che cosa si sa del SARS-CoV-2

Punti chiave

- **La carta d'identità dei coronavirus**
- **Il SARS-CoV-2**

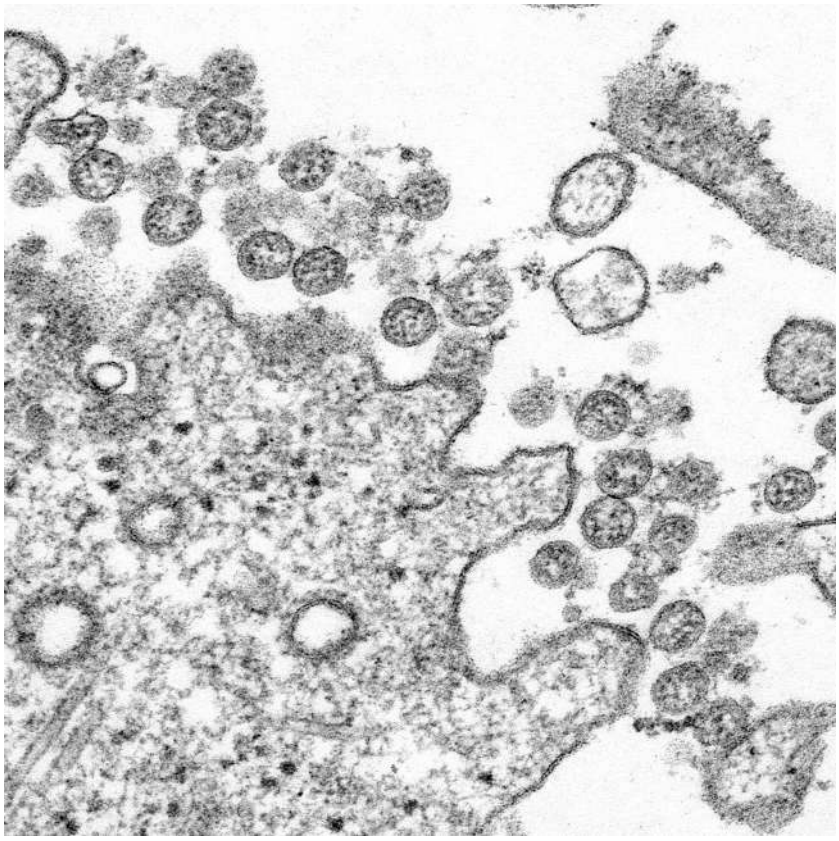
In sintesi

I coronavirus sono virus a RNA che causano per lo più infezioni non gravi delle prime vie respiratorie. Alcuni però hanno un tropismo per le basse vie respiratorie e causano malattie gravi come la SARS e la MERS. Il SARS-CoV-2 è stato sequenziato in più laboratori; non si ha ancora certezza sulla specie animale di origine (più probabile una specie di pipistrelli) anche se il mercato all'ingrosso del pesce di Wuhan come partenza del focolaio è accertata.

La carta d'identità dei coronavirus

I coronavirus (CoV) sono un genere di virus a RNA (sottofamiglia *Orthoronavirinae*, famiglia *Coronaviridae*, sottordine *Cornidovirineae*, ordine *Nidovirales*) che possono causare diverse malattie nell'uomo, principalmente infezioni del tratto respiratorio superiore e del tratto gastrointestinale. La gravità di queste condizioni è molto variabile, dal momento che i coronavirus sono responsabili sia di una buona parte delle comuni sindromi da raffreddamento sia di sindromi respiratorie gravi come la SARS (sindrome respiratoria acuta grave, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) e la MERS (sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East Respiratory Syndrome*, vedi box).[1,2,3]
Devono il loro nome all'aspetto dei virioni al microscopio elettronico, dovuto alle proteine S (*spike*) del peplomero virale che creano un'immagine che ricorda una corona reale o la corona solare (Figura 2).

Figura 2. Immagine al microscopio elettronico delle particelle virali in un paziente infettato dal SARS-CoV-2



I coronavirus sono tra i virus a RNA più lunghi, circa 30 Kb (HIV, per confronto, è lungo circa 9 Kb).
I coronavirus sono comuni in molte specie animali (come i cammelli e i pipistrelli) ma in alcuni casi, se pur raramente, possono modificarsi e infettare l'uomo per poi diffondersi nella popolazione.
Dei 7 coronavirus umani conosciuti fino a oggi e comuni in tutto il mondo, i primi sono stati identificati a partire dagli anni Sessanta, i più recenti nel nuovo millennio.

- Coronavirus umani comuni
  - 229E (coronavirus alpha)
  - NL63 (coronavirus alpha)
  - OC43 (coronavirus beta)
  - HKU1 (coronavirus beta)
- Altri coronavirus umani
  - MERS-CoV (il coronavirus beta che causa la *Middle East respiratory syndrome*)
  - SARS-CoV (il coronavirus beta che causa la *Severe acute respiratory syndrome*)
  - SARS-CoV-2 (denominato in precedenza 2019-nCoV).

Sindromi respiratorie acute da coronavirus (SARS e MERS)[1-4]

La **SARS** (sindrome respiratoria acuta grave, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) è stata descritta per la prima volta in Cina nel 2002. L'epidemia ha provocato nel biennio 2002-2003 8.098 casi accertati in 26 Paesi, con 774 decessi (letalità stimata 10%). Dal 2004 in poi non sono stati individuati altri casi.
Permane l'incertezza sull'epidemiologia e l'ecologia dell'infezione. Il *reservoir* del virus è stato individuato nei pipistrelli, ma il passaggio all'uomo avviene attraverso un ospite intermedio, lo zibetto, considerato in Cina una prelibatezza alimentare.
Il meccanismo principale di morbilità e letalità della SARS è la cosiddetta sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) per cui, dopo l'infezione dell'epitelio delle vie respiratorie inferiori mediata dall'interazione della proteina di superficie del virus con il recettore d'ingresso ACE2, si scatena una violenta infiammazione acuta che porta alla formazione di uno strato di fibrina sugli alveoli polmonari impedendo così gli scambi gassosi. A oggi non sono stati identificati farmaci efficaci né prodotto un vaccino.
La **MERS** (sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East Respiratory Syndrome*) è originata nel 2012 in Arabia Saudita per poi diffondersi ad altri Paesi del Medio Oriente, dove ha registrato il massimo numero di casi, e nel mondo (27 Paesi all'apice dell'epidemia), Europa compresa. A differenza della SARS, la MERS non è mai scomparsa e l'infezione continua a trasmettersi all'uomo dai camelidi mentre la trasmissione uomo-uomo ha colpito soprattutto gli operatori sanitari che hanno curato i pazienti. Anche a gennaio 2020 sono stati segnalati casi sporadici negli Emirati Arabi Uniti.
Il numero totale cumulativo di casi è 2.499 accertati, con 861 decessi (letalità stimata 34%).
La più accreditata ipotesi identifica nel pipistrello il serbatoio naturale e nei dromedari l'ospite intermedio, anche se non sono state definite le modalità del salto di specie con la trasmissione all'uomo. I pazienti con MERS presentano, oltre a disturbi respiratori gravi, importanti complicazioni intestinali e talora un danno renale acuto. Questo diverso spettro clinico è stato correlato a un diverso recettore d'ingresso virale, la molecola CD26 (dipeptidil-peptidasi 4, DPP4) espressa non solo dall'epitelio delle basse vie respiratorie, ma anche da quelle dell'apparato intestinale e renale.
Anche per la MERS, né farmaci specifici né vaccini sono stati sviluppati per cui ci si limita a misure di contenimento e prevenzione della trasmissione secondaria.

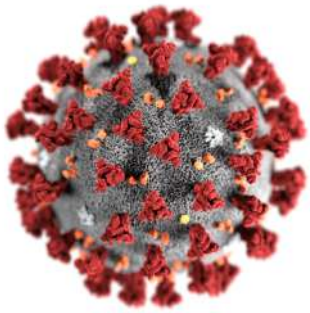
1. World Health Organization (WHO). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) . https://www.who.int/csr/sars/en/
2. European Center for Disease Control (ECDC). Severe acute respiratory syndrome (SARS). https://www.ecdc.europa.eu/en/severe-acute-respiratory-syndrome
3. World Health Organization (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/
4. European Center for Disease Control (ECDC). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). https://www.ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus

Il SARS-CoV-2

Il coronavirus SARS-CoV-2 è stato sequenziato a metà gennaio dai ricercatori cinesi[4-6] e successivamente in altri laboratori nel mondo, Italia compresa. Il Coronavirus Study Group (CSG) dell'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) ne ha sviluppato la tassonomia, confermando che si tratta di un virus nuovo, della famiglia dei *Coronaviridae,* imparentato con l'agente responsabile della SARS e ha proposto un criterio per individuare i singoli isolati: SARS-CoV-2/Isolato/Ospite/Data/Luogo.[7]
La disponibilità dell'intera sequenza genomica del virus e di più isolati virali è un presupposto per arrivare rapidamente ad affinare le conoscenze sulle caratteristiche peculiari di questo nuovo coronavirus e, soprattutto, per la messa a punto di test diagnostici e lo *screening* di potenziali farmaci. Diversi gruppi di ricerca

stanno analizzando le mutazioni spontanee del virus per ricostruire la mappa della diffusione e identificare eventuali mutazioni che comportino modifiche del comportamento biologico.[8,9]
I risultati mostrano che il SARS-CoV-2 condivide per il 79,5% la sequenza genica del coronavirus della SARS e per il 96,2% quella di un coronavirus dei pipistrelli. Inoltre, il SARS-CoV-2 condivide con il coronavirus della SARS lo stesso recettore di ingresso delle cellule, l'ACE2.[10]
Uno studio che confronta le varie caratteristiche dei geni principali dei virus SARS, MERS CoV e SARS-CoV-2 conclude che quest'ultimo ha una maggiore efficienza nell'espressione genica delle proteine strutturali.[11,12]
Il virus che si è diffuso nel resto del mondo ha sostanzialmente la stessa sequenza del virus originariamente isolato a Wuhan, dunque è avvenuto un solo evento di passaggio di specie.[10]
Successivamente, è comparso in Europa e si è diffuso negli Stati Uniti un tipo virale caratterizzato da una mutazione (codificante per l'aminoacido 614) che si esprime a livello della proteina S (*spike*) di legame con ACE2 che implicherebbe un maggiore efficienza nel legame stesso, dunque una maggiore capacità infettante e probabilmente una maggiore aggressività clinica.[13,14] Al momento della individuazione della mutazione si è ipotizzato che potesse modificare le caratteristiche antigeniche del patogeno.[15]
Successivamente dati preclinici hanno indicato che la mutazione D614G aumenta la capacità di trasmissione ma non modifica in modo significativo l'antigenicità. Pertanto non sarebbe vanificato lo sforzo finora messo in atto per lo sviluppo di un vaccino.[15a,15b]
Questa mutazione, denominata D614G, è stata osservata anche in tutti i ceppi virali isolati in Italia. Nella proteina trascritta la sostituzione di un aspartato con una glicina modificherebbe la conformazione della proteina S.
Nel 56% dei ceppi isolati in Italia sono descritte altre due mutazioni vicine tra loro (aminoacidi 203 e 204) a carico delle proteine del nucleocapside, che ne determinano una riduzione della stabilità.[15c]
Sono state state descritte anche due delezioni, entrambe associate a un comportamento meno aggressivo di SARS-CoV-2. La prima è a carico del nucleotide 382 del genoma virale che codifica per la proteina non strutturale ORF8,[15d] la seconda coinvolge 9 nucleotidi codificanti per 3 aminoacidi della proteina non strutturale NSP1.[15e]
La ricerca ha inoltre fatto molti passi avanti nella conoscenza dell'espressione e della regolazione del recettore ACE2. Oltre che sui pneumociti di tipo II la sua presenza è stata riscontrata in diversi tessuti. A livello dei pneumociti di tipo II, degli enterociti e delle cellule mucipare dell'epitelio nasale la co-espressione con la serina-proteasi transmenbrana di tipo 2 sarebbe determinante per l'ingresso nella cellula. L'espressione di ACE2 è modulata (*upregulation*) dagli interferoni e da stimoli infettivi (per esempio da virus influenzali).[16]
Non è stata ancora individuata con certezza la specie animale di origine (*reservoir*), anche se si suppone si tratti dei pipistrelli della specie *Rhinolophus affinis*, con trasmissione diretta all'uomo o con eventuali altri ospiti intermedi (al momento non identificati). Ci sono diverse ipotesi, ma ancora nessuna certezza, e fra gli animali candidati come specie intermedia sono stati proposti i pangolini[17] e altri animali come alcune specie di tartarughe[18] che condividono la caratteristica di essere venduti vivi, in maniera peraltro illegale e quindi difficilmente tracciabile, nei mercati cinesi.
Una ricerca effettuata durante la pandemia ha isolato nei pangolini un nuovo coronavirus che condivide con SARS-CoV-2 una gran parte del genoma. In particolare la sequenza che codifica per il dominio di legame con il recettore di ingresso nelle cellule è identica. Si ipotizza che SARS-CoV-2 sia frutto della ricombinazione di un virus CoV-simile dei pangolini e uno CoV-simile dei pipistrelli.[19] E' possibile che la permanenza dei pipistrelli a stretto contatto con altri animali e con gli esseri umani abbia favorito le mutazioni e il passaggio di specie, sempre in analogia a quanto avvenuto con le altre sindromi respiratorie dovute ad altri betacoronavirus, ma la trasmissione zoonotica dal mercato del pesce di Wuhan non è stata accertata in tutti i casi.[4,10]
Peraltro la correlazione epidemiologica con il mercato all'ingrosso del pesce di Wuhan come origine del focolaio è accertata.[20-22]

Figura 3. La ricostruzione tridimensionale del SARS-CoV-2 fatta dai CDC di Atlanta



Un recente studio su diverse specie animali infettate sperimentalmente con SARS-CoV-2 per via intranasale ha mostrato che nei pipistrelli il virus provoca un'infezione transitoria e persiste nell'apparato respiratorio e nel sistema linfatico in accordo con l'ipotesi che questi mammiferi fungano da *reservoir*. Nel furetto si verifica un'infezione subclinica con trasmissione da individuo a individuo, simile a quella osservata nell'uomo, che rende questo modello animale candidato potenziale allo sviluppo di vaccini o farmaci antivirali. Mentre maiali e polli, specie coinvolte in precedenti zoonosi virali e utilizzate ampiamente nell'alimentazione umana, non contraggono l'infezione da SARS-CoV-2.[23]

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus. https://www.who.int/health-topics/coronavirus
2. European Center for Disease Control (ECDC). Factsheet for health professionals on coronaviruses. https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses
3. Tok T, Tatar G. Structures and functions of coronavirus proteins: molecular modeling of viral nucleoprotein. Int J Virol Infect Dis 2017;017;2(1):001-001.
4. Zhou P, Yang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
5. Tan W, Zhao X, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019-2020. China CDC Weekly 2020;2:61-2.
6. Zhu N, Zhang D, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med;DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
7. Gorbalenya A, Baker S, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Biorxiv 2020;DOI:https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862.
8. Castells M, Lopez-Tort F, et al. Evidence of increasing diversification of emerging SARS-CoV-2 strains. J Med Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.26018.
9. Pachetti M, Marini B, et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. J Translat Med 2020;DOI:10.1186/s12967-020-02344-6.
10. Lu R, Zhao X, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
11. Kandeel M, Ibrahim A, et al. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2. Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. J Med Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.25754.
12. Andersen K, Rambaut A, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Med 2020;26:450-2.
13. Becerra-Flores M, Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. Int J Clin Pract 2020;DOI:10.1111/ijcp.13525.
14. Korber B, Fischer W, et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. BioRxiv 2020;DOI:10.1101/2020.04.29.069054.
15. Kim S, Nguyen V, et al. A novel synonymous mutation of SARS-CoV-2: is this possible to affect their antigenicity and immunogenicity? Vaccines 2020;DOI:10.3390/vaccines8020220.
16. Ziegler C, Allon S, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. Cell 2020;DOI:10.1016/j.cell.2020.04.035
17. Cyranoski D. Did pangolins spread the China coronavirus to people? Nature 2020 DOI:10.1038/d41586-020-00364-2.
18. Liu Z, Xiao X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. J Med Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.25726.
19. Xiao K, Zhai J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature 2020; DOI:10.1038/s41586-020-2313-x.
20. Paules C, Marston H, et al. Coronavirus infections-more than just the common cold. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.0757.
21. Cohen J. Mining coronavirus genomes for clues to the outbreak's origins. Science 2020;DOI:10.1126/science.abb1256-.
22. Li Q, Guan X, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
23. Schlottau K, Rissmann M, et al. SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. Lancet Microbe 2020;DOI:10.1016/S2666-5247(20)30089-6.

Aggiornamento del 03-07-2020

15c. Benvenuto D, Demir A, et al. Evidence for mutations in SARS-CoV-2 Italian isolates potentially affecting virus transmission. J Med Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.26104.

Aggiornamento del 07-09-2020

15d. Young B, Fong S, et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study. Lancet 2020;396:603-11.
15e. Benedetti F, Snyder G, et al. Emerging of a SARS-CoV-2 viral strain with a deletion in nsp1. J Transl Med 2020;DOI:10.1186/s12967-020-02507-5.

Aggiornamento del 10-11-2020

15a. Plante J, Liu Y, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2895-3.

Aggiornamento del 07-12-2020

15b. Hou Y, Chiba S, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. Science 2020;DOI:10.1126/science.abe8499.

4. Il contagio e la malattia

Punti chiave

- **Come si trasmette il virus**
- **Qual è il periodo di incubazione**
- **Come si manifesta l'infezione**
- **Le alterazioni di laboratorio**
- **La diagnostica per immagini**

In sintesi

Il meccanismo principale di trasmissione del SARS-CoV-2 è tramite *droplet* attraverso il contatto con i casi sintomatici; è possibile, pur molto meno frequente, la trasmissione da un soggetto infetto non ancora sintomatico. Il periodo di incubazione può raggiungere le due settimane e i sintomi di presentazione non sono specifici, essendo simili a quelli di una sindrome influenzale. Il virus causa una polmonite interstiziale grave, spesso bilaterale e provoca anche numerose altre manifestazioni. Esami di laboratorio e diagnostica per immagini forniscono elementi importanti in termini diagnostici e prognostici.

Come si trasmette il virus

Le nozioni sulle modalità di trasmissione del SARS-CoV-2 sono state mediate all'inizio dalle conoscenze sugli altri coronavirus patogeni per gli esseri umani[1-5] e sono state via via integrate dalle informazioni disponibili con il diffondersi della pandemia.

La trasmissione interumana[5a]

Le modalità di trasmissione interumana dei coronavirus sono tre:

- attraverso la saliva e le secrezioni delle vie aeree superiori veicolati da tosse e/o starnuti, ma anche dalla fonazione. Questa modalità di trasmissione viene anche descritta come trasmissione tramite *droplet* (≥5 µm di diametro); anche la saliva o le secrezioni respiratorie generate dal tratto respiratorio di un soggetto infetto soprattutto con la tosse o starnuti e nebulizzate (aerosol, particelle <5 µm di diametro) a distanze brevi (<1 metro) possono fare da vettore a patogeni;
- per contatto diretto ravvicinato, con la stretta di mano e toccando con le mani contaminate le mucose di bocca, naso e occhi;
- per via oro-fecale.

Si ricorda che secondo i CDC[6] la "stretta prossimità" fra contatti è da intendersi indicativamente come una distanza entro i 2 metri.
Va precisato che le raccomandazioni sulle diverse condizioni per garantire un adeguato distanziamento fisico sono di fatto una necessaria semplificazione e che nell'esprimere tali misure si dovrebbe tenere conto di più variabili (carica virale, suscettibilità individuale, frequenza respiratoria, presenza di tosse, ventilazione, affollamento dell'ambiente). I ricercatori del Massachusetts Institute of Technology di Boston hanno realizzato una tabella per valutare il rischio di trasmissione da asintomatici in diverse condizioni.[6a]
Si veda anche la definizione di contatto stretto nel box dedicato.
La trasmissione per via aerogena (che avviene attraverso particelle di dimensioni <5 µm che si possono propagare a distanza >1 metro) non è documentata per i coronavirus incluso SARS-CoV-2, a eccezione di specifiche procedure che possono generare aerosol (per esempio intubazione, tracheotomia, ventilazione forzata) e che avvengono soltanto in ambito sanitario. Con il procedere delle conoscenze, è stata ritenuta plausibile la possibilità di generazione di aerosol in caso di COVID-19 con sintomi respiratori.[6b,6c]
Sollecitata anche da un appello della comunità scientifica[6d] l'OMS ha riconosciuto la possibilità della trasmissione per aerosol in ambienti affollati e poco ventilati.[6e]
La procedura del tampone respiratorio è tra quelle a rischio di generare aerosol.
Una simulazione condotta con l'utilizzo di una luce laser in una camera scura ha permesso di visualizzare le particelle emesse con la semplice fonazione. Le particelle avevano un diametro variabile da 20 a 500 µm e la loro quantità era in relazione diretta con il volume della voce. L'interposizione di un panno leggermente umi-

do quasi annullava l'emissione.[7] La respirazione e la fonazione producono anche particelle di dimensioni più ridotte, dell'ordine di grandezza del micron, che sono troppo piccole per depositarsi a causa della gravità e sono trasportate e disperse per diffusione; la loro emissione è particolarmente abbondante da parte di quei soggetti con l'infezione identificati come superdiffusori (*superspreader*).
Le goccioline inalate si depositano a livello delle vie aeree superiori, dove possono essere rimosse dalle secrezioni nasali e dall'attività mucociliare. Al contrario, l'aerosol può penetrare nei polmoni e depositarsi negli alveoli. Gli aerosol provenienti da persone infette possono quindi rappresentare un pericolo di inalazione anche a notevoli distanze e in spazi chiusi, soprattutto in caso di scarsa ventilazione. Il possibile contributo degli aerosol infetti all'attuale pandemia suggerisce l'opportunità di indossare una mascherina ogni volta che si pensa che le persone infette possano essere nelle vicinanze e di fornire un'adeguata ventilazione degli spazi chiusi.[8]
In analogia con il comportamento di altri coronavirus si ipotizza che la trasmissione legata all'aerosol di secrezioni e particelle virali sia proporzionale alla gravità dei sintomi respiratori.[9]
SARS-CoV-2 si può anche trasmettere per contatto diretto o indiretto con oggetti o superfici nelle immediate vicinanze di persone infette che siano contaminate da loro secrezioni (saliva, secrezioni nasali, espettorato), per esempio attraverso le mani contaminate che toccano bocca, naso o occhi.[5]

La questione degli asintomatici

La possibilità di trasmissione di SARS-CoV-2 da parte di persone asintomatiche è stata fin da subito uno degli aspetti più dibattuti. Data la costruzione di questo documento per progressivi aggiornamenti, le prove riportate di seguito rispecchiano la cronologia con cui sono state acquisite dalla comunità scientifica e mostrano come dall'incertezza iniziale sul ruolo degli asintomatici si sia passati progressivamente ad assegnare loro un peso non trascurabile nella trasmissione.
Nel Situation Report n. 12 del 1° febbraio 2020,[3] l'OMS ribadiva che il meccanismo principale di trasmissione del SARS-CoV-2 è il contatto con i casi sintomatici (persone che hanno contratto l'infezione e hanno già manifestato i sintomi della malattia), ma ha riconosciuto la possibilità, più rara ("*not a major driver of transmission*"), di una trasmissione da persone con infezione non ancora sintomatiche, in analogia con quanto già noto per altri coronavirus come il MERS-CoV.
A questo proposito, la prima descrizione di trasmissione da parte di un caso presintomatico/asintomatico si riferiva a una *manager* cinese proveniente da Wuhan che ha contagiato quattro colleghi con cui ha avuto contatti durante un viaggio di lavoro in Germania.[10] Era però emerso successivamente che alcuni sintomi erano inizialmente presenti, ma che la donna si era automedicata con antipiretici.
Un'altra segnalazione di trasmissione da un soggetto asintomatico è stata descritta in un nucleo familiare cinese. Una giovane di 20 anni senza sintomi ha trasmesso la malattia a quattro familiari che sono diventati sintomatici e hanno mostrato il quadro radiologico caratteristico nell'arco di una decina di giorni dal contatto stretto durante un viaggio.[11]
Inoltre già dalle prime segnalazioni di infezione è emersa la possibilità di una forma asintomatica in età pediatrica.[12] Un'analisi successiva su una serie di casi pediatrici in Cina mostra che i bambini sono infettati in maniera analoga agli adulti, ma sono molto più spesso asintomatici e quindi possono essere molto importanti nel diffondere l'infezione tra i conviventi. Questo dato sarebbe un'ulteriore motivazione a favore della chiusura delle scuole.[13,14]
Un'attività di follow up su un singolo caso di una turista cinese in Corea, con tracciamento puntuale di tutti i contatti del periodo asintomatico di incubazione, fino a due giorni prima della comparsa della febbre, rinforza invece la tesi che il virus non possa infettare in fase asintomatica.[15]
Le istituzioni sanitarie[16,17] hanno confermato che il virus è stato rintracciato nelle vie respiratorie 24-48 ore prima dell'insorgenza di una sintomatologia sospetta. Peraltro, uno studio cinese[18] ha stimato che prima del 23 gennaio (data delle misure restrittive sulla mobilità aerea in Cina) è sfuggito alla diagnosi (*undocumented*) l'86% dei casi di trasmissione. Il tasso di trasmissione degli infetti "non documentati" sembra essere stato poco più della metà di quello degli infetti documentati; ma il numero in assoluto molto maggiore degli infetti "non documentati" avrebbe un impatto rilevante sulla diffusione del virus.
Più recentemente, le probabilità di trasmissione sono state stimate utilizzando le informazioni sul contagio di 77 coppie di caso primario-caso secondario e sull'andamento temporale della dispersione virale di 94 casi con conferma di laboratorio. Nei tamponi la carica virale, corrispondente al momento della massima trasmissibilità, era più elevata al momento dell'insorgenza dei sintomi. E' stato stimato che la trasmissione in fase pre-

sintomatica possa riguardare, in contesti di convivenza familiare, con ricerca attiva dei casi e con quarantena extradomiciliare, il 44% dei casi secondari.[19]
Anche un ampio studio sull'andamento dell'epidemia nella provincia cinese dello Huhan conferma che la fase presintomatica corrisponde alla massima probabilità di trasmissione di SARS-CoV-2.[19a]
Alcuni dati disponibili indicano che gli asintomatici, nonostante abbiano una minore carica virale, possono eliminare il virus, secondo alcuni studi anche per un periodo più lungo rispetto ai sintomatici, ed essere quindi fonte di contagio. Vanno pertanto seguiti con un adeguato follow up fino alla negativizzazione del test molecolare.[20,21,21a,21b]
Uno studio statunitense condotto in una residenza sanitaria (età media 78,6 anni) valutando la comparsa di sintomi di COVID-19 e la positività dei tamponi ripetuti a intervalli programmati ha stabilito che il 56% dei casi positivi era asintomatico al momento dell'effettuazione del test.[22]
Il follow up di passeggeri ed equipaggio della nave da crociera Diamond Princess fornisce elementi chiarificatori: di 96 soggetti positivi al virus con tampone nasofaringeo, ma clinicamente asintomatici, 11 hanno sviluppato sintomi da 3 a 5 giorni dopo il tampone (quindi, in realtà, erano presintomatici); tutti gli altri sono rimasti asintomatici fino all'eliminazione del virus, provata da 2 tamponi negativi in successione. Il rischio di sviluppare sintomi aumentava con l'età. Il 27% dei positivi asintomatici aveva una comorbilità. Il 90% degli infettati si è negativizzato dopo un periodo di 15 giorni, più lungo in caso di età avanzata. Dei 32 compagni di cabina dei positivi inizialmente negativi al test, 8 sono divenuti positivi entro 3 giorni, ma rimanendo asintomatici.[22a]
Un'analisi retrospettiva di 7.770 contatti stretti (familiari, lavorativi o sociali) di 1.114 casi confermati mostra che il 36% dei casi era asintomatico e che effettuando il test molecolare sulla base dei sintomi sfugge il 62% delle diagnosi. Inoltre, la probabilità di trasmissione dal caso indice al contatto stretto (*secondary attack rate*) è del 5-9% per i contatti domestici, dell'1-3% per i contatti sia lavorativi contatti sia sociali.[22l]
Una revisione sistematica di 79 studi in tutto il mondo su oltre 6.000 casi accertati di COVID-19 ha stabilito che la quota di asintomatici si colloca intorno al 20%, con ampia variabilità (3-67%). Limitando l'analisi alle persone sottoposte a screening la quota sale al 31%. L'essere asintomatico si associa a una minore probabilità di trasmettere l'infezione.[22b]
Una successiva revisione individua un'ampia variabilità nella stima della quota di asintomatici (4-81%), che spiega con l'inclusione in alcune casistiche di quote di presintomatici e sintomatici lievi. Suggerisce che gli asintomatici si distribuiscano maggiormente nelle fascia di età pediatrica e giovanile, ma esprime incertezza sulla capacità infettante di questo sottogruppo.[22c]
Un autorevole articolo a firma dei ricercatori del National Institute of Allergy and Infectious Diseases di Bethesda, guidato da Anthony Fauci, ribadisce che gli asintomatici sarebbero il 40-50% delle persone con infezione da SARS-CoV-2 e che a loro è riconducibile più del 50% degli eventi nella catena di trasmissione.[22d,22e22f]

La questione dei superdiffusori

Anche se non è ancora stato individuato il meccanismo per cui alcune persone (superdiffusori o *superspreader*) hanno un'efficienza maggiore nella trasmissione di SARS-CoV-2, si sta progressivamente definendo il loro peso nella trasmissione stessa di SARS-CoV-2 e sta emergendo che, per effetto dei surpediffusori, il virus si diffonde nella popolazione non in modo uniforme ma a *cluster*.
Un'analisi su 1.038 casi identificati a Hong Kong e l'attività di tracciamento dei contatti e di individuazione dei *cluster* suggerisce che circa il 20% dei casi confermati sia stato responsabile dell'80% dei contagi, mentre circa il 70% dei casi confermati non abbia contagiato nessuno.[22g]
Analogamente, uno studio indiano condotto nella primavera-estate 2020 su 575.000 contatti sottoposti a test di conferma e quasi 85.000 casi confermati conclude che il 70% dei casi confermati non ha contagiato nessuno, mentre all'8% dei casi confermati è riconducibile il 60% dei contagi.[22h]
E' chiaramente dimostrato da modelli matematici che individuare e isolare un superdiffusore avrebbe un impatto determinante sull'R_t e quindi sulla progressione dell'epidemia.[22i]

Isolamento da materiali biologici

Una ricerca effettuata in pazienti ricoverati in un ospedale cinese con COVID-19 ha rilevato la presenza di SARS-CoV-2 anche in campioni ematici e in tamponi anali. In una fase tardiva dell'infezione, la positività è anzi risultata più frequente nei campioni anali che in quelli orali, suggerendo la possibilità di una trasmissione per via oro-fecale.[23]

In 66 pazienti convalescenti i tamponi rettali sono risultati positivi all'RNA virale per altri 2 giorni dopo la negativizzazione dei tamponi faringei.[24]
Nell'insieme questi dati hanno suggerito la possibilità di effettuare il test molecolare per la ricerca dell'RNA virale anche in un campione di feci, in aggiunta al campione prelevato nelle vie respiratorie.[25]
Il virus è stato individuato anche nelle lacrime e secrezioni congiuntivali dei pazienti.[26]
Un ulteriore studio ha ricercato l'RNA virale in diversi campioni biologici, confermando che il riscontro di positività è più frequente nei campioni prelevati dalle basse vie respiratorie e meno in quelli ematici. La positività delle feci, comunque presente in meno di un terzo dei campioni, è stata riscontrata anche in due casi senza diarrea, mentre le urine sono risultate negative.[27]

La trasmissione ambientale

Una revisione ha cercato di chiarire le probabilità di questa via di trasmissione sulla base dei dati disponibili sugli altri coronavirus patogeni per l'uomo come il coronavirus della SARS, il coronavirus MERS o i coronavirus umani endemici (HCoV). L'analisi di 22 studi mostra la persistenza su superfici inerti, come metallo, vetro o plastica per un massimo di 9 giorni e la facilità di inattivazione nell'arco di pochi minuti con procedure di disinfezione delle superfici con etanolo (62-71%), perossido di idrogeno (0,5%) o ipoclorito di sodio (0,1%). Risultano meno efficaci il cloruro di benzalconio (0,05-0,2%) e la clorexidina digluconato (0,02%).[28]
E' utile ricordare che la persistenza del virus sulle superfici, anche se va ovviamente evitata con pulizia e disinfezione accurate, è condizione necessaria ma non sufficiente per il contagio, che dipende da carica infettante e condizioni ambientali in cui il virus rimane più o meno vitale (per esempio secrezioni umide dove la vitalità è maggiore rispetto alle superfici inerti senza presenza di sostanze organiche e altre contaminazioni).
Uno studio ha valutato la permanenza nel tempo del virus SARC-CoV-2 su varie superfici (rame, cartone, acciaio inossidabile e plastica). Le prove sperimentali sono state condotte a temperatura ambiente (21-23°C) con umidità relativa del 40%. L'emivita del virus era inferiore a 2 ore sul rame e a 5 ore sul cartone, mentre un abbattimento completo della sopravvivenza si osservava dopo 4 e 24 ore, rispettivamente. Sull'acciaio inossidabile la carica infettante si dimezzava solo dopo circa 6 ore, sulla plastica dopo circa 7; l'azzeramento richiedeva almeno 48 ore per l'acciaio e 72 per la plastica.[29]
Ci sono elementi suggestivi di una relazione tra fattori climatici stagionali e trasmissione in comunità o insorgenza di focolai, in linea con la natura di virus respiratorio di SARS-CoV-2. Da un'analisi di 50 città nel mondo, risulta che le 8 con maggiore trasmissione di comunità alla data dell'8 marzo (Wuhan, Tokyo, Daegu, Qom, Milano, Parigi, Seattle, Madrid) si trovano su una fascia stretta di latitudine (da 30° N a 50° N) e hanno un clima simile, con temperature medie comprese tra 5 e 11 °C in quel periodo e umidità bassa.[29a]

Ambiente ospedaliero

Uno studio condotto da ricercatori di Singapore su tre pazienti, di cui uno sintomatico,[30] ha cercato di chiarire le modalità di trasmissione e l'entità della contaminazione ambientale da SARS-CoV-2 in ambito ospedaliero. I pazienti erano ricoverati in stanze di isolamento per infezioni trasmesse per via aerea con 12 ricambi d'aria all'ora, con bagni e antibagni, e sono stati raccolti campioni sull'aria e sulle superfici delle stanze prima e dopo la pulizia di routine prevista. Prima della pulizia si è rilevata la presenza virale su tazza, lavandino e maniglia del bagno e sulle uscite della ventilazione, mentre i campioni di aria non mostravano tracce del virus. Dopo pulizia, tutti i campioni erano invece negativi a dimostrazione dell'importanza della sanificazione ambientale e contemporaneamente della necessità di mantenere l'igiene delle mani per evitare la potenziale diffusione anche tramite particelle fecali.
Un altro studio, condotto nei reparti ospedalieri di Wuhan (sia generali, sia di terapia intensiva) ha rilevato una diffusa presenza del virus oltre che nei rifiuti e sui corrimano dei letti, anche sui pavimenti e sui *mouse* dei computer. La contaminazione era maggiore nei reparti di terapia intensiva che nei reparti generali. Il virus è stato inoltre rilevato nell'aria a circa 4 metri di distanza dai pazienti, a conferma del rischio di infezione elevato per il personale sanitario.[31]
La probabilità di trasmissione associata all'assistenza sanitaria in seguito alla gestione di un caso confermato è considerata bassa, a condizione che vengano messe in atto tutte le misure di prevenzione per il personale, i pazienti e i visitatori.[32]
Uno studio mostra come grazie a un approccio fortemente proattivo della rete di ospedali pubblici di Hong Kong, che hanno valutato 1.275 casi sospetti e trattato 42 casi confermati nei primi 42 giorni dell'emergenza, nessuno dei 413 operatori sanitari sia risultato infetto e che non ci sono stati casi di trasmissione ospedaliera. Solo il 2,7% degli operatori si era però esposto senza protezione adeguata, era stato messo in quarantena per 14 giorni ed era comunque risultato negativo. L'approccio comprendeva sorveglianza attiva a livello laborato-

ristico, isolamento precoce per le infezioni trasmissibili per via aerea, test molecolari rapidi, forum di discussione per il personale, discussioni individuali sul controllo delle infezioni, addestramento all'uso delle protezioni personali e per le procedure a rischio, controllo della *compliance* al lavaggio delle mani. Inoltre mascherine chirurgiche erano state fornite non solo a tutti gli operatori sanitari e ai pazienti, ma anche a tutti i visitatori.[33]

L'efficacia di rigorose misure di prevenzione e di protezione è confermata dai risultati ottenuti al Brigham and Women's Hospital di Boston nel momento di picco della pandemia applicando il programma raccomandato dai CDC statunitensi. Tra i 9.149 pazienti ricoverati nell'arco di 12 settimane, 697 erano pazienti con COVID-19, ma solo in un caso la trasmissione è avvenuta in ospedale; anche nei restanti 8.370 ricoveri per cause diverse da COVID-19 si è verificato un solo caso di trasmissione in ospedale.[33a]

Il rischio di infezione per il personale sanitario coinvolto in procedure che generano aerosol senza adeguati dispositivi di protezione individuale (DPI) è considerato elevato, come dimostrano i casi accertati di operatori sanitari in Italia (vedi).[34,35]

Nel corso della seconda ondata epidemica in cui rischi legati all'esposizione professionale sono meglio controllati, la quota di operatori contagiati è sensibilmente diminuita rispetto alla prima ondata.

Peraltro uno studio di coorte effettuato in Scozia tra marzo e giugno 2020 stabilisce che gli operatori sanitari e i loro familiari conviventi hanno un rischio aumentato di ricovero per COVID-19 e pesano per un sesto dei ricoveri ospedalieri.[35a]

La trasmissione domestica

Il ruolo degli asintomatici è particolarmente rilevante nella trasmissione domestica, in particolare tra le persone conviventi in isolamento domiciliare fiduciario. Uno studio retrospettivo dei CDC cinesi ha confrontato la probabilità di trasmissione tra contatti domestici o non domestici (in termini di *second attack rate*, ipotizzando un periodo di incubazione di 5 giorni, una durata media della trasmissibilità di 13 giorni e l'assenza di isolamento tra contatti domestici). Il rischio di trasmissione è risultato in relazione inversa con l'età dei soggetti suscettibili, non significativamente differente nel periodo di incubazione rispetto alla fase asintomatica.[1]

Anche un recente studio prospettico dei CDC statunitensi conferma l'elevata probabilità e la rapidità di trasmissione tra le mura domestiche: il 75% dei contagi si verifica entro 5 giorni dalle manifestazioni di malattia del caso indice. Non osserva particolari differenze in funzione dell'etnia e dell'età dei soggetti.[2]

Peraltro dai dati della sorveglianza ISS emerge che dopo il periodo estivo, durante il quale la trasmissione è avvenuta con maggiore frequenza nelle fasce di età più giovani e nei luoghi di aggregazione. Attualmente, "si rileva un considerevole aumento della trasmissione locale del virus su tutto il territorio nazionale, che provoca focolai anche di dimensioni rilevanti soprattutto in ambito familiare.[3]

1. Jing QL, Liu MJ, et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2020;DOI:10.1016/S1473-3099(20)30471-0.
2. Grijalva C, Rolfes M, et al. Transmission of SARS-COV-2 infections in households - Tennessee and Wisconsin, April–September 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020. DOI:10.15585/mmwr.mm6944e1.
3. Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19, Aggiornamento nazionale: 7 novembre 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_7-novembre-2020.pdf

Gli animali domestici[1-4]

Non esiste alcuna prova che gli animali da affezione giochino un ruolo nella diffusione di SARS-CoV-2. La sorveglianza veterinaria e gli studi sperimentali suggeriscono comunque che alcuni animali domestici possano essere suscettibili a SARS-CoV-2.

I dati ottenuti in sperimentazioni di laboratorio in cui gli animali erano sottoposti a un aerosol diretto di coronavirus, situazione ben diversa da quella che si potrebbe verificare nella realtà quotidiana, indicano una suscettibilità nel gatto e meno nel cane all'infezione da SARS-CoV-2 che può dare luogo a infezioni asintomatiche/paucisintomatiche ovvero manifestarsi con un quadro clinico conclamato (anoressia, vomito, diarrea, difficoltà respiratorie e tosse).

I primi casi di positività a SARS-CoV-2 di animali da compagnia di padroni che hanno avuto la COVID-19 facevano riferimento a test che non hanno ricercato l'RNA virale e che potrebbero quindi essere falsi positivi. Successivamente il virus è stato isolato in cani, asintomatici, conviventi con casi confermati di COVID-19.

Il principio di precauzione suggerisce di adottare le misure igieniche che andrebbero sempre tenute come il lavaggio delle mani prima e dopo essere stati a contatto con gli animali, con la lettiera o la scodella del cibo, evitare leccamenti, effusioni e condivisione del cibo. In presenza di un paziente con COVID-19, l'animale deve evitare i contatti ravvicinati con il paziente, al pari dei membri del nucleo familia-

re. Va peraltro sottolineato come la presenza di un animale d'affezione possa, in situazioni di isolamento sociale o quarantena, rappresentare un'opportunità per migliorare la qualità della vita, il tono dell'umore, il senso di solitudine, con un potenziale beneficio su ansia e depressione.

1. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Primo piano. Infezione da SARS-CoV-2 tra gli animali domestici. https://www.iss.it/en/primo-piano/-/asset_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5325554
2. Ministero della Salute. Animali d'affezione e coronavirus. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4396
3. Mallapaty S. Coronavirus can infect cats - dogs, not so much. Nature 2020;DOI:10.1038/d41586-020-00984-8.
4. Sit T, Brackman C, et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2334-5.

Periodo di incubazione[2,4,36-38]

Il periodo di incubazione è stimato fra i 2 e i 14 giorni, con una media di 5 giorni.

Come si manifesta l'infezione

I primi dati[4,12,39-46]

L'11 febbraio 2020 l'OMS ha dato un nome alla malattia causata da SARS-CoV-2, battezzandola COVID-19 (COronaVIrus Disease-19 in base all'anno di comparsa).
I sintomi più comuni di un'infezione delle alte vie respiratorie da parte dei coronavirus nell'uomo includono febbre, tosse, cefalea, faringodinia, difficoltà respiratorie, malessere generale per un breve periodo di tempo. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite o broncopolmonite, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale, fino alla morte.
L'interessamento delle basse vie respiratorie e le complicanze sono più frequenti nelle persone con preesistenti patologie croniche dell'apparato cardiovascolare e respiratorio e nelle persone con compromissione del sistema immunitario, nei neonati e negli anziani.
I primi dati sulle manifestazioni cliniche della sindrome respiratoria riconducibile al SARS-CoV-2 si riferivano a decine o centinaia di pazienti, talora di gruppi familiari, giunti all'osservazione delle strutture sanitarie cinesi.[12,40,41]
Il primo studio[40] su una quarantina di casi ricoverati in ospedale a Wuhan indicava che i pazienti erano adulti (età media 49 anni), per la maggior parte maschi (73%) e in buona parte con storia di frequentazione del mercato all'ingrosso del pesce (66%). La malattia colpiva per due terzi soggetti sani e per un terzo (32%) pazienti con condizioni mediche croniche sottostanti come il diabete (20%), l'ipertensione arteriosa (15%) e le malattie cardiovascolari (15%).
Un secondo studio,[12] che è stato fondamentale per la conferma della trasmissione interumana e per rilevare che esistono casi con decorso lieve-moderato, riguardava un nucleo familiare di 7 persone ricoverate per polmonite di natura da determinare.
Studi retrospettivi su pazienti ricoverati in ospedale (che rappresentano verosimilmente il sottogruppo più grave) hanno confermato un'età media dei contagiati nella fascia adulta, con una media variabile dai 35 ai 60 anni, la prevalenza di pazienti di sesso maschile e il fatto che i pazienti che necessitano di ricovero in terapia intensiva hanno malattie croniche o età avanzata.[43-45,47-49]

Dalla polmonite interstiziale alla malattia sistemica

Il quadro conclamato dell'infezione da SARS-CoV-2 è quello della polmonite virale acuta. I sintomi d'esordio sono però piuttosto aspecifici e affini a quelli di altre forme respiratorie acute rispetto alle quali può essere difficile una diagnosi differenziale sulla base dell'obiettività clinica e dell'anamnesi patologica del paziente. Solo con l'evolversi della malattia si palesano caratteristiche peculiari nel decorso (maggiore durata dei sintomi e più probabile necessità di ospedalizzazione) e nei risultati della diagnostica di laboratorio e per immagini (vedi dopo). Questo dato è di particolare rilevanza in vista della stagione influenzale.[49a]
La sintomatologia si presenta nel 90% dei casi in forma sindromica:[4,12,40-44, 47,50]

- iperpiressia (>90% dei casi) anche elevata, sopra i 39°C
- tosse in genere secca (45-80% dei casi), più raramente produttiva (28% dei casi)
- malessere (44-80% dei casi)
- dispnea (20-50% dei casi) entro una mediana di 8 giorni
- faringodinia (5% dei casi)
- cefalea (3-20% dei casi)
- mialgie (11-36% dei casi).

Si riteneva all'inizio che nell'infezione da SARS-CoV-2, a differenza di quanto osservato per altri coronavirus umani, fossero rari i sintomi gastrointestinali come la diarrea (2-3% dei casi), la nausea e il vomito (1-4% dei casi), mentre con il tempo è emersa una sottodiagnosi di questi disturbi.[51] Uno studio multicentrico statunitense riporta che il 61,3% dei pazienti ha riferito almeno un sintomo gastrointestinale, in genere anoressia (34,8%), diarrea (33,7%) o nausea (26,4%). Inoltre i sintomi gastrointestinali dominavano il quadro clinico nel 20,3% dei casi ed erano i sintomi di esordio nel 14,2% dei casi.[52]
Due sintomi frequenti, a volte unica manifestazione dell'infezione, sono anosmia e ageusia, che vanno dunque sempre indagate di fronte a un paziente con sospetto clinico.[53,54,54a] In uno studio multicentrico europeo, che ha analizzato 417 pazienti con COVID-19 in forma lieve o moderata, l'85,6% aveva disturbi olfattivi e l'88,0% disturbi gustativi. Nell'11,8% dei casi i disturbi olfattivi erano il primo sintomo della malattia.[54]
Un'indagine multicentrica italiana rileva che nei pazienti con malattia lieve anosmia e ageusia/disgeusia sono frequenti (60% all'insorgenza, un altro 6% nei giorni successivi), ma in genere si risolvono spontaneamente entro il primo mese.[54b] I disturbi dell'olfatto e del gusto rappresentano un elemento distintivo utile per la diagnosi differenziale rispetto ad altre malattie respiratorie acute, come l'influenza stagionale.
Fin dalle prime descrizioni del quadro clinico è emerso l'interessamento precoce dell'apparato visivo, con la congiuntivite come sintomo d'esordio.[39-46] Altri sintomi oculari sono congestione e dolore delle congiuntive, fotofobia, occhio secco e lacrimazione.[55] Una metanalisi condotta da ricercatori italiani conclude che la presenza di congiuntivite è indice di una condizione più grave.[56]
Con il progredire delle conoscenze sul quadro clinico diventa sempre più evidente un interessamento dell'apparato cardiovascolare con danno miocardico (sofferenza ischemica, miocardite, infarto del miocardio) che si associa a una prognosi peggiore.[57-61,61a] La European Society of Cardiology (ESC) ha pubblicato le linee guida per la diagnosi e il trattamento delle malattie cardiovascolari durante la pandemia.[62]
E' inoltre descritta la possibilità di una compromissione neurologica con un ampio spettro di presentazioni cliniche (agitazione, cefalea, stato confusionale, convulsioni, accidenti cerebrovascolari, encefalite, sofferenza piramidale con coinvolgimento del tratto cortico-spinale).[63,64,64a]
La stessa anosmia può essere considerata una manifestazione neurologica, in quanto viene ricondotta al neurotropismo del virus.[64a]
La risonanza magnetica può mostrare un'encefalopatia su base ischemica.[65] Quando effettuata, la ricerca del virus nel liquor è stata negativa[66] o ha mostrato una carica virale molto bassa, che non consente di escludere fenomeni di contaminazione piuttosto che un vero e proprio passaggio nel liquor.[64a]
A seguito dell'accumularsi di segnalazioni aneddotiche di manifestazioni dermatologiche (rash, orticaria, vescicole) si è giunti a descrivere un quadro abbastanza peculiare di COVID-19, caratterizzato da un esantema papulovescicolare che interessa generalmente il tronco, in assenza o con minima presenza di prurito, che insorge a distanza di 2-12 giorni (mediana 3 giorni) dai sintomi dominanti e persiste per 4-15 giorni (mediana 8 giorni).[67] Tardivamente può comparire una acrocianosi, accompagnata da fenomeni necrotici.[68]

I casi gravi o complicati

Tra le complicanze, l'ARDS (15-30%) si manifesta dopo 9 giorni (valore mediano), seguita dall'immediato ricovero in terapia intensiva per il supporto ventilatorio.[4,40]
Due studi pubblicati contemporaneamente su *Lancet Respiratory Medicine* hanno esaminato le caratteristiche dell'ARDS associata a COVID-19.
Il primo studio, condotto con disegno prospettico in diversi ospedali italiani ha esaminato la funzionalità respiratoria, il quadro radiologico (TC e angio TC) e i livelli di D-dimero in 301 pazienti con ARDS COVID-associata e ha effettuato un confronto con due gruppi di controllo di pazienti con ARDS tradizionale. L'ARDS COVID-associata condivide alcuni elementi con la forma classica, ma si distingue per un aumento dello spazio morto, riconducibile ai diffusi fenomeni tromboembolici. In presenza di danno polmonare alla TC e di livelli elevati di D-dimero, la prognosi è peggiore.[68a]
Il secondo studio, condotto con disegno prospettico su pazienti COVID-19 con ARDS ricoverati in due ospedali britannici, aveva l'obiettivo di definire con precisione l'assetto infiammatorio valutando un ampio pannello di marcatori. Va premesso che nell'ARDS tradizionale, non COVID-associata, si distinguono due forme: una iperinfiammatoria con rilevante movimento di citochine, aumento dell'incidenza di shock ed elevato rischio di morte, l'altra con risposta infiammatoria meno marcata ed esiti sfavorevoli meno frequenti. E' emerso che dei 39 pazienti COVID solo 8 avevano una forma iperinfiammatoria, gli altri 31 una forma ipoinfiammatoria (mortalità 63% rispetto a 39%, differenza non statisticamente significativa). La mortalità nei pazienti con COVID-19 è risultata superiore a quella di un gruppo di controllo con ARDS per entrambe le forme. Que-

sti dati ridimensionano il ruolo della cosiddetta "tempesta citochinica" (vedi dopo) come fattore aggravante il decorso della malattia.[68b]
Uno studio prospettico multicentrico italiano (7 centri di terapia intensiva, 301 pazienti consecutivi reclutati nel mese di marzo 2020) chiarisce che l'ARDS associata a COVID-19 ha caratteristiche simili alla forma classicamente descritta, con riduzione della *compliance* e aumento del peso polmonare. L'aumento dello spazio morto osservato in una considerevole quota di pazienti è riconducibile ai fenomeni tromboembolici. Circa i parametri prognostici, il contemporaneo riscontro di una riduzione della *compliance* e di un aumento del D-dimero (circa 35% dei casi) si associa a un rischio maggiore di mortalità a 28 giorni.[68c]
Una ricerca statunitense ha messo a punto una scala basata su 6 criteri clinici (febbre, iperferritinemia, alterato rapporto neutrofili/linfociti, movimento degli enzimi epatici LDH, AST, D-dimero e innalzamento delle citochine) per valutare la gravità della forma iperinfiammatoria, ribattezzata cHIS (COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome) e considerata a maggior rischio di evoluzione sfavorevole.[68d]
Altre complicanze includono coma, compromissione neurologica, ipotensione, shock, insufficienza renale, ischemia del miocardio, danno epatico, fenomeni trombotici, ischemia mesenterica.[44,69,70a]
La predisposizione a fenomeni trombotici e a complicanze vascolari sarebbe sostenuta da un danno endoteliale che determina l'attivazione piastrinica e disturbi della coagulazione che si associano a un decorso clinicamente sfavorevole e a un aumento del rischio di morte.[70b,70c]
Le complicanze e la prognosi peggiore, con aumento del rischio di morte, si verificano con maggior frequenza nei pazienti con comorbilità, in particolare con malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie oncologiche e diabete mellito.[40,71-75]
Per meglio identificare i fattori di rischio di morte durante un ricovero per COVID-19, è stata utilizzata la la piattaforma OpenSAFELY che gestisce le cartelle cliniche elettroniche di 17,4 milioni di assistiti dal Servizio sanitario nazionale britannico. Il rischio di morte è risultato associato con l'età avanzata e alcune comorbilità (diabete, obesità, cancro, malattie respiratorie, cuore, reni, fegato, condizioni neurologiche e autoimmuni) così come con una condizione socio-economica svantaggiata, il genere maschile, l'etnia non bianca. Anche l'asma è stata identificata come fattore di rischio, contrariamente a quanto ritenuto in precedenza.[75]
Uno studio retrospettivo di coorte condotto nelle terapie intensive lombarde (3.988 pazienti, età mediana 63 anni, 79,9% uomini; mortalità durante il ricovero 12%, in terapia intensiva 27%; periodo di interesse 20 febbraio-22 aprile 2020) individua come fattori di rischio indipendente per la mortalità l'età avanzata, il sesso maschile, i parametri di funzionalità respiratoria compromessi al momento dell'ingresso in terapia intensiva, una storia di broncopneumopatia cronica ostruttiva, di ipercolesterolemia e di diabete di tipo 2.[75a]
Nel Regno Unito, sulla base di una rete di dati provenienti da 1.205 ambulatori di medicina generale, sorveglianza epidemiologica, registri ospedalieri e di mortalità su oltre 6 milioni di pazienti adulti è stato messo a punto l'algoritmo QCOVID per la predizione del rischio di ricovero ospedaliero e di morte.[75b]
Fin dalle prime osservazioni è emersa una possibile relazione tra stato di fumatore e suscettibilità a COVID-19 con andamento sfavorevole della malattia. Questa sensazione sul campo è stata confermata da una revisione sistematica che indica per i fumatori un aumento del rischio di avere sintomi gravi (rischio relativo 1,4) e di ricovero in terapia intensiva con necessità di ventilazione meccanica invasiva e di morte (rischio relativo 2,4).[76]
L'osservazione di una elevata prevalenza di obesità tra i pazienti con COVID-19 e di una tendenza a un decorso clinicamente più grave è inizialmente stata messa in relazione con le comorbilità metaboliche e cardiovascolari. Si sta facendo strada l'ipotesi però che l'obesità in quanto tale possa essere un fattore di rischio perché lo stato di infiammazione cronica che la caratterizza predisporrebbe alla risposta immunitaria incontrollata e amplificata, mediata in particolar modo da IL-6.[77]
I dati dell'ISS riportano un prevalenza di obesità dell'11,1% nei pazienti deceduti per COVID-19. Questa condizione si associa a un aumento della probabilità di sviluppare l'insufficienza renale acuta e shock. L'associazione è più forte nei pazienti giovani (sotto i 60 anni di età).[77a]
Una recente revisione, oltre a confermare questi dati e ipotesi, si interroga sugli effetti del *lockdown* sul decorso delle comorbilità e sull'incremento del peso corporeo e mette in dubbio che interventi di immunizzazione tramite vaccini possano avere un'efficacia diversa nei sottogruppi con sovrappeso od obesità.[77b]
I pazienti con forma grave di COVID-19 tendono ad avere una più elevata carica virale e un lungo periodo di dispersione del virus, dato che suggerisce la possibilità di utilizzare la carica virale come indicatore di prognosi.[78]

Il peso dei geni[78a]

Il gruppo di ricerca The Severe Covid-19 GWAS Group, cui partecipano diversi centri italiani, ha condotto in 3 ospedali italiani e 4 spagnoli uno studio di associazione *genomewide*, analizzando il genoma di 1.610 pazienti con COVID-19 ricoverati, tutti con insufficienza respiratoria, e di 2.205 soggetti di controllo per determinare eventuali varianti genetiche associate a un maggior rischio di sviluppare la malattia o forme più gravi o aggressive. L'associazione con una maggiore probabilità di insufficienza respiratoria è stata identificata per alcuni geni localizzati in una regione del cromosoma 3 (probabilmente coinvolti nella modulazione della risposta infiammatoria al virus o dell'espressione di un recettore) e per il locus AB0 dei gruppi sanguigni (effetto protettivo per il gruppo 0 e predisponente per il gruppo A).[78b]
Sempre a una regione del cromosoma 3, di cui è stata tracciata la diffusione nelle varie etnie secondo la spinta selettiva dell'evoluzione, è stato associato il rischio di COVID-19 . Questa regione è diffusa in modo diverso nelle popolazioni asiatiche, europee e africane. Il tratto di maggior rischio per una COVID-19 grave è presente nell'8% della popolazione europea, ha diversa frequenza nelle popolazioni asiatiche ed è quasi del tutto assente nelle popolazioni africane.[78c]
Un'altra ricerca indica che nei pazienti gravi c'è un difetto riconducibile a varianti del genoma (perdita di funzione in 13 loci genici) nella regolazione della produzione di interferone di tipo 1. Tali varianti risultano associate a una COVID-19 grave nel 3,5% dei casi studiati. E' interessante il fatto che tale difetto non avesse mai determinato manifestazioni cliniche nella risposta immune ad altri patogeni.[78d]
Alcuni studi condotti in Paesi caratterizzati da un tessuto sociale multietnico come gli Stati Uniti o il Regno Unito individuano in alcuni sottogruppi (neri o ispanici) e anche nelle fasce di età più giovani una maggiore suscettibilità all'infezione e/o a un decorso grave.[78e,78f,78g,78h]
Resta da stabilire se questa tendenza sia da mettere in relazione a fattori genetici o a determinanti di svantaggio socio-economico e di accesso alle cure. Peraltro uno studio recente riporta una maggiore espressione a livello dell'epitelio nasale della serina proteasi trasmembrana 2 (TMPRSS2), responsabile dell'attivazione delle proteine virali nella fase di ingresso nelle cellule ospiti, in soggetti di etnia nera rispetto a soggetti di etnia bianca.[78i]

Un decorso clinico prolungato[78l]

Una quota dei soggetti con infezione da SARS-CoV-2, anche lieve-moderata, ha esperienza di un decorso prolungato della malattia (il 10% oltre 3 settimane, una certa percentuale, al momento non stimabile, per mesi).
Uno studio statunitense ha rilevato che solo il 65% delle persone è tornato al precedente livello di salute 14-21 giorni dopo un test positivo.[78m]
Questa condizione viene indicata come "COVID post acuta" o "COVID prolungata" (*long* COVID) e ha le caratteristiche di una malattia multisistemica. In particolare si considera come post acuta la condizione che si prolunga oltre 3 settimane dalla comparsa dei sintomi e come cronica quella oltre le 12 settimane. Nella definizione non si tiene conto della storia di positività al test molecolare, data la possibilità che nel momento del picco pandemico i pazienti non abbiano eseguito l'indagine o che siano stati falsi negativi.[78l,78n]
L'osservazione e la descrizione di questa condizione si deve anche al gruppo di ricerca della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS di Roma sui pazienti geriatrici[78o] e allo UK COVID Symptom Study.[78p]
Nello studio italiano, i dati raccolti grazie all'organizzazione di un servizio di assistenza post ricovero, mostrano a 60 giorni nell'87% dei pazienti la persistenza di almeno un sintomo (più spesso astenia e/o dispnea).[78q]
Superata la fase acuta, i pazienti possono presentare i postumi delle complicanze tromboemboliche ovvero avere un quadro clinico aspecifico, dominato da *fatigue* e mancanza di fiato. Possono essere presenti gli altri sintomi aspecifici descritti per la fase acuta della malattia. Molti pazienti recuperano spontaneamente, anche se lentamente.
Al momento non sono noti i meccanismi che sostengono la COVID-19 post acuta ma sono stati ipotizzati una persistente viremia dovuta a una risposta anticorpale debole o assente, una ricaduta o una reinfezione, reazioni infiammatorie e/o immunitarie, ma anche fattori psicologici collegabili allo stress post traumatico.
Nell'attesa di approfondire le conoscenze pare ragionevole una valutazione clinica complessiva ed è indicata l'effettuazione ripetuta della pulsossimetria.
In aggiunta alla sensazione aspecifica e generalizzata di malessere, emergono, quando indagati con indagini mirate, danni e sequele su diversi apparati. L'apparato cardiovascolare risulta coinvolto in un quota elevata di pazienti (nel 75% dei casi si osservano alterazioni alla RM e nel 60% dei casi uno stato di infiammazione

del miocardio) senza un'apparente relazione con le condizioni di salute preesistenti o con la gravità dell'infezione da SARS-CoV-2.[78r]
L'infezione da SARS-CoV-2 può avere un ruolo nell'insorgenza o nella slatentizzazione di malattie autoimmuni (tiroidite subacuta, malattia di Kawasaki, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, porpora trombocitopenica, anemia emolitica, sindrome di Guillain-Barré).[78s]

Le reinfezioni

Alla fine di agosto 2020, è stato documentato il primo caso di reinfezione in un trentatreenne di Hong Kong, risultato positivo e ricoverato nel mese di marzo con completa remissione. A distanza di 4 mesi e mezzo, il paziente, asintomatico, ha effettuato un test di screening al ritorno da un viaggio in Europa ed è risultato nuovamente positivo con alta carica virale. I due ceppi virali erano differenti.[78t]
L'ECDC ha pubblicato un documento sui 6 casi finora documentati di reinfezione da COVID-19 negli Stati Uniti, Belgio, Ecuador e India (2 casi) con un intervallo variabile tra 63 e 142 giorni tra le due diagnosi. Da queste segnalazioni aneddotiche emerge che non vi è alcuna relazione tra la gravità della prima infezione e della reinfezione (talora più grave, talora asintomatica) e un comportamento molto variabile della risposta anticorpale. In tutti i casi descritti sono state riscontrate variazioni del genoma di SARS-CoV-2.[78u]
Accanto ai casi di reinfezione vera e propria, è descritta la positivizzazione del test molecolare in una fase successiva alla guarigione ratificata da criteri clinici e di laboratorio. Nell'esperienza dei ricercatori del Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Team, questa evenienza si verifica nel 16,7% dei casi, è spesso accompagnata da sintomi come faringodinia e rinite e, in attesa di chiarire la possibilità che i pazienti siano portatori del virus, va gestita secondo il principio di precauzione (distanziamento, uso della mascherina e ripetizione del test).[78v]
L'ECDC sottolinea l'importanza di distinguere le reinfezioni dalla persistente positività al test molecolare, fenomeno già descritto anche in un momento più precoce della pandemia e il cui significato è tuttora incerto. Si rimanda all'Allegato 1 per i dettagli sulla gestione dei pazienti con persistente positività.

I riscontri autoptici

I polmoni dei pazienti deceduti per COVID-19 mostrano un danno alveolare diffuso con infiltrazione perivascolare/interstiziale di linfociti T. Questo aspetto istopatologico non è specifico, in quanto si osserva anche in pazienti deceduti con polmonite influenzale. E' invece distintivo di COVID-19 il danno endoteliale, con presenza intracellulare del virus e lesione delle membrane cellulari, e una diffusa microangiopatia con trombosi a livello dei capillari alveolari. Il tessuto polmonare risponde al danno con una neoangiogenesi.[1,2,3] Le particelle virali si riscontrano soprattutto a livello dei pneumociti.[1]
La presenza di fenomeni trombotici non è costantemente osservata come dato autoptico, mentre vengono segnalati, successivamente alla fase acuta essudativa, fenomeni di riorganizzazione tessutale con formazione di membrane ialine, ispessimento dei setti alveolari, proliferazione dei fibroblasti e fibrosi, iperplasia dei pneumociti con ispessimento interstiziale e collasso degli alveoli.[3]
Anche i riscontri autoptici confermano il fatto che COVID-19 è una malattia sistemica, con interessamento del miocardio (miocardite, endocardite ed epicardite), del fegato (infiltrazione di linfociti e plasmacellule e fibrosi) e del rene. In aggiunta a queste localizzazioni, che sono le più frequenti, è descritto il coinvolgimento di pancreas, surreni, sistema nervoso centrale e grossi vasi.[3,4,5]
Il quadro istologico suggerisce la presenza di una risposta infiammatoria sistemica diffusa con alterazioni della immunomodulazione.[6]
L'ISS ha pubblicato un rapporto tecnico sulle procedure per i riscontri diagnostici nei pazienti deceduti con COVID-19.[7] e uno sulla definizione, certificazione e classificazione delle cause di morte.[8]
Con la circolare del 2 maggio 2020 il Ministero della Salute ha dato indicazione sull'effettuazione di autopsie in corso di pandemia.[9]

1. Carsana L, Sonzogni A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect Dis 2020;DOI:10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
2. Ackermann M, Verleden S, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19. New Engl J Med 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
3. Schaller T, Hirschbühl K, et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.8907.
4. Hanley B, Naresh K, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe 2020;DOI:10.1016/S2666-5247(20)30115-4.
Matschke J, Lütgehetmann M, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. Lancet Neurol 2020;19:919-29
5. Matschke J, Lütgehetmann M, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. Lancet Neurol 2020;19:919-29.
6. Bernadette Schurink B, Roos E, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. Lancet Microbe 2020;DOI:10.1016/S2666-5247(20)30144-0.
7. Rapporto ISS COVID-19 n. 6/2020. Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+COVID-19+n.+6_2020+Autopsie+v27+marzo.pdf/c4b363a1-a246-c36c-

d007-ae24ed7e648b?t=1585307031219
8. Rapporto ISS COVID-19 n. 49/2020. Istituto Superiore di Sanità. COVID-19: rapporto *ad interim* su definizione, certificazione e classificazione delle cause di morte. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19++49_2020+%281%29.pdf/9378da12-76ae-f51f-9666-14c7c2078a17?t=1592583825077
9. Ministero della Salute. Indicazioni emergenziali connesse ad epidemia COVID-19 riguardanti il settore funebre, cimiteriale e di cremazione (Revisione post DPCM 26 aprile 2020). Circolare del 2 maggio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73965&parte=1%20&serie=null

Le alterazioni di laboratorio

La conferma diagnostica viene dai test specifici (vedi La procedura di conferma diagnostica e Test diagnostici).

Esami ematochimici

Al momento del ricovero gli esami di laboratorio possono mostrare leucopenia e linfopenia, trombocitopenia, aumento degli indici di flogosi.
L'analisi dei parametri ematologici di 69 pazienti a Singapore[79] ha rilevato una leucopenia nel 29% dei pazienti (grave in un solo caso $<2x10^9$/l), una linfopenia nel 28% e una lieve trombocitopenia nel 20% ($100-150x10^9$/l). Il ricovero in terapia intensiva si associava a una linfopenia più marcata e a livelli più alti di LDH.
Il peggioramento dei parametri coagulativi, con trombocitopenia, aumento dei livelli di D-dimero, dei prodotti di degradazione del fibrinogeno e allungamento del tempo di protrombina, sembra associato a una cattiva prognosi. Sarebbe infatti indicativo di un'attivazione dei processi della coagulazione predisponente a fenomeni tromboembolici descritti in un numero non trascurabile di pazienti gravi.[80-83,83a]
Alcuni studi segnalano anche un aumento del fattore VIII e degli anticorpi antifosfolipidi e livelli di aggregazione piastrinica superiori a quanto attesso sulla base dei livelli di trombina.[70c]
I fenomeni tromboembolici interessano non solo l'albero vascolare polmonare, ma anche i vasi periferici, tipicamente le vene profonde degli arti inferiori.[84,85]
L'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)[86] e l'American College of Chest Physician (ACCP)[86a] hanno pubblicato le linee guida per la diagnosi e la gestione dei disturbi della coagulazione associati a COVID-19.
Anche la determinazione degli indici di flogosi come la proteina C reattiva o l'interleuchina 6 (IL-6) può dare indicazioni sulla gravità e sulla prognosi.[87]
E' stato affermato che soprattutto quello di IL-6 riflette la cosiddetta tempesta citochinica, uno dei meccanismi fisiopatologici più temibili dell'infezione da SARS-CoV-2, per quanto ancora da chiarire con precisione nella sue dinamiche.[88]
Da una revisione sistematica con metanalisi emerge che i livelli medi di IL-6 misurati nei pazienti con COVID-19 sono inferiori a quelli medi rilevati nella sindrome da liberazione di citochine (100 volte), nella sepsi (27 volte) e in forme di distress respiratorio acuto (12 volte).[88a]

I test diagnostici

Vedi Allegato 1 a questo capitolo.

La diagnostica per immagini

L'ISS ha pubblicato un rapporto tecnico sulla diagnostica per immagini di COVID-19.[88b]

Indagini radiologiche

L'esame radiologico del torace evidenzia in genere un coinvolgimento dell'interstizio polmonare; la TC torace mostra consolidamenti subsegmentali mono o più spesso bilaterali e aspetto a vetro smerigliato. Si tratta di elementi poco specifici per porre una diagnosi differenziale con altre polmoniti virali.[11,40,41,43,44,71]
In una serie di 51 pazienti cinesi la TC ha mostrato una sensibilità del 98% (rispetto al 71% dell'rRT-PCR). Quasi tutti i pazienti (50 su 51) avevano aspetti anomali compatibili con una polmonite virale fin dall'inizio. Dei 50 pazienti con anomalie, il 72% mostrava aspetti tipici (opacità a vetro smerigliato periferiche, spesso nei lobi polmonari inferiori), mentre i rimanenti avevano aspetti atipici e di più difficile diagnosi.[89]
Uno studio di piccole dimensioni conferma la maggiore sensibilità della TC del torace rispetto alla rRT-PCR (97,2% rispetto a 83,3%) nei casi sospetti o iniziali.[90]

Uno studio italiano più ampio ha confermato la superiorità della TC del torace rispetto al test molecolare in un contesto di elevata probabilità a priori (sensibilità dell'indagine radiologica 90,7%, specificità 78,8%, potere predittivo positivo 86,4%, potere predittivo negativo 85,1%, accuratezza 85,9%). Ha inoltre evidenziato una quota di pazienti con esito discordante dei due esami (37,6% dei casi con TC suggestiva e tampone negativo) e con esito negativo di entrambi (4,9%) che sono stati considerati casi di COVID-19 sulla base del giudizio clinico e opportunamente trattati.[90a]
Una revisione di 13 studi pubblicati da dicembre 2019 a febbraio 2020 su oltre 27.000 pazienti adulti con COVID-19 mirava a definire il ruolo della TC del torace. Il tasso di positività dell'indagine è risultato alto (89,8%), specie con la TC a strato sottile (90,4%). I quadri radiologici più comuni sono opacità a vetro smerigliato (83,2%) associata a consolidamento (58,4%), ispessimento dei setti interlobulari (48,5%), ispessimento della pleura (52,5%), broncogrammi aerei (46,5%). Il coinvolgimento è in genere bilaterale (78,2%), multilobulare (70,8%) e predilige i lobi inferiori. Gli autori sottolineano che si tratta di reperti aspecifici, presenti in altre infezioni del polmone e che è pertanto necessaria la conferma diagnostica con i test molecolari.[91]
L'interessamento del parenchima polmonare ha una progressione simile nei vari pazienti, che culmina dopo 10-12 giorni di malattia.[92]
Due casi italiani con COVID-19, che sono esitati in ARDS, hanno mostrato aspetti particolari come versamenti pleurici e un aspetto di ingrossamento a forma tubulare dei vasi polmonari con una improvvisa riduzione di calibro e linfoadenopatia mediastinica. Tali aspetti, se confermati, potrebbero costituire un segno radiologico precoce di un iniziale deterioramento polmonare.[93]
Nei bambini che hanno sintomi lievi, la semplice radiografia del torace può essere negativa. Le immagini alla TC possono essere simili a quelle degli adulti, con opacità a vetro smerigliato sottopleuriche mono o bilaterali e consolidamenti con aloni circostanti.[14]
Un documento di consenso internazionale ha stabilito le indicazioni alla diagnostica per immagini del torace:[94]

- l'indicazione non sussiste nei pazienti con sospetto di COVID-19 e quadro clinico lieve, a meno che siano a rischio di progressione
- la diagnostica per immagini è indicata nei pazienti con COVID-19 e peggioramento dei sintomi respiratori
- in situazioni con risorse limitate, la diagnostica per immagini è indicata per il *triage* dei pazienti con sospetto di COVID-19 con quadro clinico moderato-grave e una probabilità a priori di malattia alta.

Accanto ai quadri radiologici suggestivi di polmonite interstiziale, vengono descritti processi di natura tromboembolica. L'embolia polmonare acuta è riportata in un terzo circa dei casi, associata a livelli particolarmente elevati di D-dimero.[95]

Indagini ecografiche

Si è affermata nella pratica clinica, con una significativa esperienza nei centri italiani, l'impiego dell'ecografia toracica. Il quadro descritto per COVID-19 è aspecifico, con un aumento della densità della superficie polmonare e aree di consolidamento bilaterali e comparsa di linee B (riverberi verticali iperecogeni che originano dalla linea pleurica e che si estendono in profondità a tutto lo schermo). Le opacità a vetro smerigliato della TC corrispondono al quadro ecografico definito "*white lung*".[96,97]
L'ecografia ha diversi vantaggi: può essere eseguita al letto del paziente, senza necessità di trasferimenti all'interno della struttura ospedaliera, ed è più sensibile dell'indagine radiologica nell'individuare segni di polmonite.[96-98] Offre inoltre la possibilità di controlli ripetuti per seguire l'evoluzione clinica, meno proponibile con gli esami radiologici.[96-97]
Tuttavia, poiché al momento non è stato descritto un quadro ecografico tipico, la specificità può essere limitata, non tanto in questa fase pandemica, quando la probabilità a priori della malattia è alta, ma nel periodo successivo.[98]
Uno studio italiano suggerisce peraltro che la TC resti superiore all'ecografia (maggiore specificità a fronte di maggiore sensibilità) in contesti di prevalenza sia moderata sia alta.[98b]
Dall'esperienza italiana deriva una proposta di standardizzazione dell'ecografia polmonare nei pazienti con COVID-19.[99]

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus. https://www.who.int/health-topics/coronavirus
2. Ministero della Salute. Circolare del 27 gennaio 2020. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV) in Cina. http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/archivioNormativaNuovoCoronavirus.jsp
3. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus(2019-nCoV). Situation Report-12.

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf?sfvrsn=273c5d35_2
4. European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-1
5. Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2020. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. (aggiornamento 28 marzo 2020). https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID+2_+Protezioni_REV.V6.pdf/740f7d89-6a28-0ca1-8f76-368ade332dae?t=1585569978473
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza a viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm
7. Anfinrud P, Stadnytskyi V, et al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMc2007800. link al video https://www.nejm.org/do/10.1056/NEJMdo005745/full/?requestType=popUp&relatedArticle=10.1056%2FNEJMc2007800
8. Meselson M. Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMc2009324.
9. Wu J, Leung K, et al. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
10. Rothe C, Schunk M, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany. N Eng J Med 2020 DOI:10.1056/NEJMc2001468 https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001468
11. Bai Y, Yao L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.2565.
12. Chan J, Yuan S, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30184-7, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9
13. Bi Q, Wu Y, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in Shenzhen China. Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. Medrvix 2020;DOI:https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20028423.
14. Xia W, ShaoJ, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection. Different points from adult. Ped Pulmonol 2020;https://doi.org/10.1002/ppul.24718.
15. Bae J. A Chinese case of COVID-19 did not show infectivity during the incubation period: based on an epidemiological survey. J Prev Med Public Health 2020;DOI:10.3961/jpmph.20.048.
16. World Health Organization (WHO). Considerations in the investigation of cases and clusters of COVID-19. https://www.who.int/publications-detail/considerations-in-the-investigation-of-cases-and-clusters-of-covid-19
17. European Center for Disease Control (ECDC). 12 March 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf
18. Li R, Pei S et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science 2020;DOI:10.1126/science.abb3221.
19. He X, Lau E, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med 2020;DOI: 10.1038/s41591-020-0869-5.
20. Zhou R, Li F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. Int J Infect Dis 2020; DOI:10.1016/j.ijid.2020.05.030.
21. Wang Y, Tong J, et al. Characterization of an asymptomatic cohort of SARS-COV-2 infected individuals outside of Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020;DOI:10.1093/cid/ciaa629.
22. Arons M, Hatfield K, et al, for the Public Health–Seattle and King County and CDC COVID-19 Investigation Team. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. NEJM 2020;DOI: 10.1056/NEJMoa2008457.
23. Zhang W, Du R, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect 2020;9:386-9.
24. Lin Y, Xu S, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J 2020;DOI:10.1097/CM9.0000000000000774.
25. Li Y, Hu Y, et al. Positive result of Sars-Cov-2 in faeces and sputum from discharged patient with COVID-19 in Yiwu, China. J Med Virol 2020; DOI: 10.1002/jmv.25905.
26. Xia J, Tong J, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. J Med Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.25725.
27. Wang W, Xu Y, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA 2020;DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
28. Kampfa G, Todtb D, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020;DOI:10.1016/j.jhin.2020.01.022.
29. van Doremalen N, Bushmaker T, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020;382:1564-67.
30. Wei S, Ong X, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.3227.
31. Guo Z, Wang Z, et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. Emerg Infect Dis 2020;DOI:10.3201/eid2607.200885.
32. World Health Organization (WHO). Infection prevention and control during healthcare when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim Guidance. Geneva 2020. WHO/2019-nCoV/IPC/v2020.1. https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected
33. Cheng V, Wong S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. Infect Control Hosp Epidemiol;DOI:10.1017/ice.2020.58.

34. Tran K, Cimon K, et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS One 2012;7:e35797-e.
35. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO). Coronavirus, Anelli (FNOMCeO): proteggere i medici, comunicato stampa del 21 febbraio 2020. https://portale.fnomceo.it/coronavirus-anelli-fnomceo-proteggere-i-medici/
36. del Rio C, Malani D. 2019 Novel Coronavirus - Important information for clinicians. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.1490.
37. Ministero della Salute. Nuovo coronavirus e COVID-19. http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5337&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto
38. European Center for Disease Control (ECDC). Technical report. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19, 8 April 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation-first%20update.pdf
39. Wang C, Horby P, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
40. Huang C, Wang Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
41. Chen N, Zhou M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
42. Jasper Fuk-Woo Chan J, Shuofeng Yuan S, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30185-9
43. Chang, Lin M, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.1623. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761043
44. Wang D, Hu B, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.1585. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044
45. Li Q, Guan X, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
46. EpiCentro. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Coronavirus, sintomi e diagnosi. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sintomi-diagnosi
47. Chen N, Zhou M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
48. Zhou F, Yu T, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
49. Fang L, Karakiulakis G, et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Resp Med 2020;DOI:10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
50. Li LQ, Huang T, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. J Med Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.25757.
51. Liang W, Feng Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 Novel Coronavirus. Gut 2020. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320832.
52. Redd W, Zhou J, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States. A multicenter cohort study. Gastroenterology 2020; DOI:https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045.
53. ENT UK at The Royal College of Surgeons of England. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection, 21 March 2020. https://www.entuk.org/loss-sense-smell-marker-covid-19-infection
54. Lechien J, Chiesa-Estomba C, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2020;DOI:10.1007/s00405-020-05965-1.
55. Chen L, Deng C, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. Acta Ophthalmol 2020;DOI:10.1111/aos.14472.
56. Loffredo L, Pacella F, et al. Conjunctivitis and COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol 2020; DOI:10.1002/jmv.25938.
57. Shi S, Qin M, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020;DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950.
58. Fried A, Ramasubbu K, et al. The variety of cardiovascular presentationsof COVID-19. Circulation 2020; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
59. Bangalore S, Sharma A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 - A case series. N Engl J Med 2020; DOI:10.1056/NEJMc2009020.
60. Wei J, Huang F, et al. Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prognosis. Heart 2020;DOI:10.1136/heartjnl-2020-317007.
61. Valente S, Anselmi F, et al. Acute coronary syndromes during COVID-19. Eur Heart J 2020;DOI:10.1093/eurheartj/ehaa457.
62. European Society of Cardiology (ESC). Guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 Pandemic, 2020. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Education-General/Topic%20pages/Covid-19/ESC%20Guidance%20Document/ESC-Guidance-COVID-19-Pandemic.pdf
63. Gklinos, P. Neurological manifestations of COVID-19: a review of what we know so far. J Neurol 2020;DOI:10.1007/s00415-020-09939-5.
64. Zubair A, McAlpine L, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the Coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. A review. JAMA Neurol 2020;DOI:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
65. Kandemirli S, Dogan L, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. Radiology 2020;DOI:10.1148/radiol.2020201697.
66. Helms J, Kremer S, et al. Neurologic features in sSevere SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2008597.

67. Marzano A, Genovese G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. J Am Acad Dermatol 2020;DOI:10.1016/j.jaad.2020.04.044.
68. Balestri R, Termine S, et al. Late onset of acral necrosis after SARS-CoV-2 infection resolution. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;DOI:10.1111/jdv.16668.
69. Xu L, Liu J, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver Int 2020; DOI:10.1111/liv.14435.
70. Selby N, Forni L, et al. COVID-19 and acute kidney injury in hospital: summary of NICE guidelines. BMJ 2020;369:m1963.
71. Holshue M, DeBolt C, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001191.
72. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Outbreak in China. Summary of a report of 72.314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.2648.
73. Tian W, Jiang W, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients. A systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.26050
74. Zhang J, Lu S, et al. Do underlying cardiovascular diseases have any impact on hospitalised patients with COVID-19? Heart 2020;DOI:10.1136/heartjnl-2020-316909.
75. Selvan M. Risk factors for death from COVID-19. Nat Rev Immunol 2020. DOI:10.1038/s41577-020-0351-046a.
76. Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. Tob Induc Dis 2020; DOI:10.18332/tid/119324.
77. Chiappetta S, Sharma, et al. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. Int J Obes 2020; DOI:https://doi.org/10.1038/s41366-020-0597-4
78. Liu Y, Yan LM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis 2020; DOI:10.1016/S1473-3099(20)30232-2.Li
79. Fan B, Seng T, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32129508/PMID 321295089)
80. Tang N, Li D, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020;DOI:10.1111/jth.14768. doi:10.1111/jth.14768.
81. Yang X, Yang Q, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020;DOI:10.1111/jth.14848.
82. Zhang L, Yan X, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost 2020;DOI: 10.1111/jth.14859.
83. Tang N, Bai H, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020;DOI:10.1111/jth.14817.
84. Ren B, Yan F, et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. Circulation 2020;DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407.
85. Zhang L, Feng X, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome Circulation 2020;DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.
86. Thachil J, Tang N, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020;18:1023-6.
87. Liu F, Li L, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol 2020;127:104370.
88. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant B, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell 2020;DOI:10.1016/j.cell.2020.04.026.
89. Fang Y, Zhang H, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. Radiology 2020;DOI:10.1148/radiol.2020200432.
90. Long C, Xu H, et al. Diagnosis of the coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? Eur J Radiol 2020;DOI:10.1016/j.ejrad.2020.108961.
91. Bao C, Liu X, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings. A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Radiol 2020;DOI:10.1016/j.jacr.2020.03.006.
92. Bernheim A, Mey X, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19). Relationship to duration of infection. Radiology 2020;DOI:10.1148/radiol.2020200463.
93. Albarello F, Pianura E, et al. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: an uncommon radiological presentation. Intern J Infect Dis 2020;DOI:10.1016/j.ijid.2020.02.043.
94. Rubin G, Ryerson C, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic. A multinational consensus statement from the Fleischner Society. Chest 2020;DOI:10.1016/j.chest.2020.04.003.
95. Leonard-Lorant I, Delabranche X, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. Radiology 2020;DOI:10.1148/radiol.2020201561.
96. Soldati G, Smargiassi A, et al. On lung ultrasound patterns specificity in the management of COVID-19 patients. J Ultrasound Med 2020;DOI:10.1002/jum.15326.
97. Soldati G, Smargiassi A, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. J Ultrasound Med 2020;DOI:10.1002/jum.15284.
98. Vetrugno L, Bove T, et al. Lung ultrasound and the COVID-19 "pattern": not all that glitters today is gold tomorrow. J Ultrasound Med 2020;DOI:10.1002/jum.15327.
99. Soldati G, Smargiassi A, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for patients with COVID-19. J Ultrasound Med 2020;DOI:10.1002/jum.15285.

Aggiornamento del 03-07-2020

21a. Long Q, Tang X, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat 2020;DOI:10.1038/s41591-020-0965-6.
21b. Lavezzo E, Franchin E, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vò. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2488-1.

22a. Sakurai A, Sasaki T, et al. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. New Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMc2013020.
29a. Sajadi M, Habibzadeh P, et al. Temperature, humidity, and latitude analysis to estimate potential spread and seasonality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open 2020;DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.11834.
54a. Whitcroft K, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.8391.
54b. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, et al. Evolution of altered sense of smell or taste in patients with mildly symptomatic COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020;DOI:10.1001/jamaoto.2020.1379.
78b. Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2020283.

Aggiornamento del 03-08-2020

5a. World Health Organization (WHO). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Luglio 2020. https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions
6b. Klompas M, Baker M, et al. Airborne transmission of SARS-CoV-2. Theoretical considerations and available evidence. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.12458.
78q. Carfì A, Bernabei R, for the Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.12603.
70b. Goshua G, Pine A, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol 2020;DOI:10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
75a. Grasselli G, Greco M, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA 2020;DOI:10.1001/jamainternmed.2020.3539.
83a. Liao D, Zhou F, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol 2020;DOI:10.1016/S2352-3026(20)30217-9.
88b. Rapporto ISS COVID-19 n. 55/2020. Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19 Versione del 7 luglio 2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+55_2020+%281%29.pdf/58785625-ecfb-73f2-50e7-24232ad86741?t=1595423035780

Aggiornamento del 07-09-2020

6a. Jones N, Qureshi Z, et al. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? BMJ 2020;370:m3223.
49a. Shah S, Barish P, et al. Clinical features, diagnostics, and outcomes of patients presenting with acute respiratory illness. A retrospective cohort study of patients with and without COVID-19. EclinicalMedicine 2020;DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100518.
64a. Iadecola C, Anrather J, et al. Effects of COVID-19 on the nervous system, Cell 2020;DOI:10.1016/j.cell.2020.08.028.
68a. Grasselli G, Tonetti T, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. Lancet Respir Med 2020;DOI:10.1016/S2213-2600(20)30370-2.
68b. Sinha P, Calfee C, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. Lancet Respir Med 2020;DOI:10.1016/S2213-2600(20)30366-0.
78l. Greenhalgh T, Knight M, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ 2020;370:m3026.
78m. Tenforde M, Kim S, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:993-998.
78o. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. Aging Clin Exp Res 2020;DOI:10.1007/s40520-020-01616-x.
78p. UK COVID Symptom Study. How long does COVID-19 last? https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxIcmmdL-EFjh_aI-
78t. Parry J. COVID-19: Hong Kong scientists report first confirmed case of reinfection. BMJ 2020;370:m3340.
90a. Falaschi Z, Danna P, et al. Chest CT accuracy in diagnosing COVID-19 during the peak of the Italian epidemic: a retrospective correlation with RT-PCR testing and analysis of discordant cases. Eur J Radiol 2020;DOI:10.1016/j.ejrad.2020.109192.

Aggiornamento del 05-10-2020

22b. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2020;DOI:10.1371/journal.pmed.1003346.
33a. Rhee C, Baker M, et al; CDC Prevention Epicenters Program. Incidence of nosocomial COVID-19 in patients hospitalized at a large US academic medical center. JAMA Netw Open 2020;DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.20498.
70a. Moheb M, Naar L, et al. Gastrointestinal complications in critically ill patients with and without COVID-19. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.19400.
77b. Popkin B, Du S, et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. Obes Rev 2020;DOI:10.1111/obr.13128.
78e. Rentsch C, Kidwai-Khan F, et al. Patterns of COVID-19 testing and mortality by race and ethnicity among United States veterans: a nationwide cohort study. PLoS Med 2020;DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003379.
78f. Williamson E, Walker A, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature 2020;584:430-6.
78g. Cunningham J, Vaduganathan M, et al. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. JAMA Intern Med 2020;DOI:10.1001/jamainternmed.2020.5313.

78i. Bunyavanich S, Grant C, et al. Racial/ethnic Variation in nasal gene expression of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.17386.
78r. Puntmann V, Carerj M, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020;DOI:10.1001/jamacardio.2020.3557.
78u. European Center for Disease Control (ECDC). Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Re-infection-and-viral-shedding-threat-assessment-brief.pdf

Aggiornamento del 10-11-2020

6c. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html
6d. Morawska L, Milton D. It is time to address airborne transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis 2020;DOI:10.1093/cid/ciaa939.
6e. World Health Organization (WHO). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Luglio 2020 https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions
22c. Nikolai L, Meyer C, et al. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: invisible yet invincible. Int J Infect Dis 2020;DOI:10.1016/j.ijid.2020.08.076.
22d. Lerner A, Folkers G, et al. Preventing the spread of SARS-CoV-2 with masks and other "low-tech" interventions. JAMA. 2020;DOI:10.1001/jama.2020.21946.
22e. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Scientific brief: SARS-CoV-2 and potential airborne transmission. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-SARS-CoV-2.html
22f. Moghadas S, Fitzpatrick M, et al. The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. Proc Natl Acad Sci USA 2020;DOI:10.1073/pnas.2008373117.
22g. Adam D, Wu P, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. Nat Med 2020;DOI:10.1038/s41591-020-1092-0.
22h. Laxminarayan R, Wahl B, et al. Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states. Science 2020;DOI:10.1126/science.abd7672.
22i. Endo A. Centre for the mathematical modelling of infectious diseases COVID-19 Working Group, et al. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. Wellcome Open Res 2020;DOI:10.12688/wellcomeopenres.15842.3.
35a. Shah A, Wood R, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. BMJ 2020;DOI: 10.1136/bmj.m3582.
61a. Giustino G, Pinney S, et al. Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol 2020;DOI:10.1016/j.jacc.2020.08.059.
68d. Webb B, Peltan I, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. Lancet Rheumatol 2020;DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30343-X.
75b. Clift A, Coupland C, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. BMJ 2020;371:m3731.
77a. Onder G, Palmieri L, et al; Italian National Institute of Health COVID-19 Mortality Group. Nonrespiratory complications and obesity in patients dying with COVID-19 in Italy. Obesity 2020;DOI:10.1002/oby.23007.
78a. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. Hum Genomics 2020;DOI:10.1186/s40246-020-00290-4.
78c. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. Nature 202;DOI: 10.1038/s41586-020-2818-3.
78d. Zhang Q, Bastard P, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science 2020;DOI:10.1126/science.abd4570.
78h. Zakeri R, Bendayan R, et al. A case-control and cohort study to determine the relationship between ethnic background and severe COVID-19. EClinicalMedicine 2020;DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100574.
78n. Rubin R. As their numbers grow, COVID-19 "long haulers" stump experts. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.17709.
78s. Saad M, Alfishawy M, et al. COVID-19 and autoimmune diseases: a systematic review of reported cases. Curr Rheumatol Rev 2020;DOI:10.2174/1573397116666201029155856.
78v. Landi F, Carfì A, et al; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Team. Predictive factors for a new positive nasopharyngeal swab among patients recovered from COVID-19. Am J Prev Med 2020;DOI:10.1016/j.amepre.2020.08.014.
88a. Leisman D, Ronner L, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med 2020;DOI:10.1016/S2213-2600(20)30404-5.

Aggiornamento del 07-12-2020

19a. Sun K, Wang W, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. Science 2020;DOI:10.1126/science.abe2424.
22l. Ng O, Marimuthu K, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2020;DOI:10.1016/S1473-3099(20)30833-1.
68c. Grasselli G, Tonetti T, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. Lancet Respir Med 2020;DOI:10.1016/S2213-2600(20)30370-2.
70c. Piazza G, Morrow D. Diagnosis, management, and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.23422.
86a. Spyropoulos A, Levy J, et al; Subcommittee on perioperative, critical care thrombosis, haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardi-

zation Committee communication. Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020;DOI:10.1111/jth.14929.
98b. Colombi D, Petrini M, et al. Comparison of admission chest computed tomography and lung ultrasound performance for diagnosis of COVID-19 pneumonia in populations with different disease prevalence. Eur J Radiol 2020;DOI:10.1016/j.ejrad.2020.109344.

Allegato 1 al Capitolo 4 - I test diagnostici

La diagnostica dell'infezione da SARS-CoV-2 è in continua evoluzione, sia per la progressiva disponibilità di nuove metodiche, sia per le mutate esigenze in risposta all'evoluzione del quadro epidemiologico.
Sul sito della Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) è disponibile una panoramica aggiornata periodicamente sui test disponibili e sulle loro prestazioni (sensibilità e specificità) effettivamente rilevate da laboratori che, da tutto il mondo, volontariamente rendono disponibili i risultati ottenuti con i test che hanno provato.[1]
Anche la Commissione Europea ha pubblicato un database sui test disponibili, integrato con la letteratura scientifica pertinente e con un motore di ricerca sulle sequenze virali e le sequenze utilizzate come sonde nei test molecolari.[1a] Le istituzioni sanitarie hanno via via modificato le raccomandazioni.[2,3,4]
E' bene chiarire che i dispositivi per la diagnosi di COVID-19 possono essere classificati secondo diversi criteri: la necessità di usare apparecchiature per l'esecuzione del test, il tipo di marcatore ovvero la destinazione d'uso (personale sanitario o cittadino).[5]
In base all'**uso di apparecchiature** si possono distinguere due categorie di test commerciali marcati CE:

- **test per l'uso su macchine analizzatrici** (qualitativi, semiquantitativi o quantitativi)
- **test che non necessitano di apparecchiature**, ma procedure manuali, non automatizzate (qualitativi o semiquantitativi): questi sono i cosiddetti test rapidi che possono essere utilizzati singolarmente o in piccole serie.

Alcuni test per l'uso su macchine analizzatrici automatizzate possono anch'essi fornire risultati in tempi rapidi ed essere progettati sotto forma di apparecchiature portatili, ma non rientrano nella categoria dei "test rapidi" della Commissione Europea.
Circa la **tipologia di marcatore** si distinguono:

- **test diretti** che rilevano componenti virali (RNA o antigene): vengono eseguiti su tampone nasofaringeo, saliva o lavaggio bronco-alveolare
  - tra questi, i **test molecolari NAAT** (Nucleic Acid Amplification Testing) rilevano la presenza dell'RNA virale attraverso l'identificazione di specifiche sequenze genomiche caratteristiche del virus e la loro amplificazione ciclica e sono quelli attualmente raccomandati da OMS ed ECDC per la elevata sensibilità ed alta specificità. Richiedono tuttavia laboratori attrezzati e personale specificamente addestrato. Sono stati usati fin dall'inizio della pandemia e rappresentano tuttora lo standard di riferimento
  - vi sono poi le **metodiche di ricerca dell'antigene**, immunoenzimatiche, che rilevano determinate proteine di superficie del virus avvalendosi di anticorpi specifici. Al momento questi test hanno una sensibilità e una specificità inferiori ma sono più economici e richiedono attrezzature di laboratorio meno complesse. Si possono trovare anche come test rapidi o come test che richiedono piccole apparecchiature
- **test indiretti** (test sierologici o anticorpali) su sangue intero, siero o plasma. Rilevano una risposta immunitaria all'infezione e sono presenti sia come test che si avvalgono di apparecchiature sia come test rapidi.

Per quanto riguarda l'**utilizzatore**, i test a uso professionale comprendono sia i test destinati all'uso presso un laboratorio sia i test rapidi utilizzati da personale sanitario al di fuori del laboratorio (*point of care test*). Questi ultimi sono differenti dai test auto-diagnostici, destinati a essere utilizzati dal paziente stesso in ambito domestico: per tali dispositivi bisogna accertarsi che abbiano il marchio CE seguito da un numero di 4 cifre (es: CE1234) che identifica l'organismo notificato che ha eseguito la valutazione.
I primi dispositivi registrati in Italia sono stati i test per l'RNA virale a partire dalla seconda metà di febbraio, mentre i primi test sierologici di laboratorio sono stati registrati solo a partire dalla metà di marzo. Poi l'offerta di dispositivi diagnostici è aumentata rapidamente.[6]
Un documento congiunto del Ministero della Salute e dell'ISS traccia la strategia d'uso dei test diagnostici:

- **casi sospetti e casi positivi**: ricerca del virus nel contesto delle indagini cliniche ed epidemiologiche di soggetti con sintomatologia compatibile con una infezione da SARS-CoV-2, inclusi i contatti stretti sintomatici, e dei test effettuati per definire la guarigione dei casi positivi;

contatti stretti asintomatici: i test devono essere limitati ai contatti stretti di un caso confermato sia che il test sia prescritto all'inizio che alla fine della quarantena di 10 giorni (vedi dopo, circolare del 12 ottobre 2020.[16] Se la richiesta dei test diagnostici, anche in ambito scolastico, per i contatti stretti, viene effettuata dal medico di medicina generale o dal pediatra di libera scelta, deve essere sempre accompagnata dalla segnalazione al Dipartimento di Prevenzione di competenza. I dati relativi ai test da qualsiasi soggetto vengano

eseguiti devono essere riportati al Dipartimento di Prevenzione (DdP) per evitare ripetizioni di test e soprattutto un allineamento tra risultati dei test e azioni di sanità pubblica. La persona in attesa del risultato del test deve essere posta in quarantena. Se il risultato del test è positivo, il Dipartimento di Prevenzione prescriverà l'isolamento alla persona interessata e la quarantena ai contatti stretti.
Sebbene i test molecolari siano quelli di riferimento in molte circostanze si può ricorrere ai test antigenici rapidi. Il documento propone anche una tabella sinottica di guida all'uso dei test nei diversi contesti in base alla situazione epidemiologica e alla organizzazione sanitaria regionale.
La definizione di "caso confermato" dovrebbe essere aggiornata in relazione all'utilizzo dei test antigenici rapidi senza una conferma con test molecolari soprattutto in presenza di situazioni con link epidemiologico dove la positività del test rapido individua di per sé l'intervento come "caso", per l'attivazione rapida delle azioni di controllo.[6a]

I test diretti

Il test molecolare: RT-PCR su tampone rinofaringeo

Fin dall'inizio della pandemia[7-10] e tuttora questo test rappresenta lo standard per la conferma dell'infezione da SARS-CoV-2.

Come funziona

Si basa sull'individuazione delle sequenze di RNA specifiche del virus attraverso l'amplificazione con RealTime Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).
Il rapporto tecnico dell'ISS n. 11 spiega i principi della diagnosi molecolare con RT-PCR.[11]
La diagnosi deve essere effettuata utilizzando due sequenze target di SARS-CoV-2. In aree con diffusa trasmissione di COVID-19 è considerata sufficiente come diagnosi di laboratorio la positività al test RT-PCR rilevata su una singola sequenza *target* di SARS-CoV-2.
Le linee guida OMS sottolineano come sia necessaria un'attenta interpretazione dei risultati debolmente positivi in quanto alcuni esami hanno dimostrato di produrre falsi segnali. D'altra parte, uno o più risultati negativi non escludono necessariamente l'infezione da SARS-CoV-2 per una serie di fattori tra i quali la qualità del campione (quantità di materiale genetico presente, modalità di raccolta, conservazione e spedizione, aspetti tecnici riguardanti la metodica o mutazioni del virus).

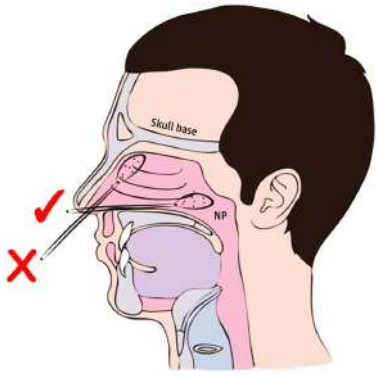
Come si effettua

Per quanto riguarda la sede di raccolta del campione si raccomanda:[2,10]

- la raccolta di campioni prelevati dalle alte vie respiratorie, con tampone rinofaringeo o nasofaringeo o la loro combinazione (la raccolta combinata è preferibile, in alternativa si raccomanda il prelievo rinofaringeo), tuttavia
- ove possibile i campioni biologici devono essere prelevati dalle basse vie respiratorie, come espettorato, aspirato endotracheale o lavaggio bronco-alveolare, specie se il prelievo viene effettuato in fase tardiva di malattia o in un paziente con forte sospetto clinico ma tampone prelevato dalle alte vie respiratorie negativo.

Modalità di raccolta semplificata con prelievo in sedi alternative (fosse nasali, turbinati) sarebbero più adatti a situazioni particolari (screening di ampi gruppi, pazienti poco collaboranti), ma non sono sufficientemente validati.
La raccolta dei campioni biologici deve avvenire adottando precauzioni e dispositivi di protezione individuale utili a minimizzare la possibilità di esposizione a patogeni. Campioni biologici aggiuntivi quali sangue, urine e feci possono essere raccolti per monitorare la presenza di virus nei diversi compartimenti corporei.
Il rapporto tecnico dell'ISS n. 11[11] descrive in modo dettagliato e illustra tramite alcuni videotutorial le procedure corrette per l'effettuazione dei tamponi (vedi videotutorial per l'esecuzione corretta del tampone), dalla sede alla modalità di esecuzione del prelievo orofaringeo o nasale, dall'etichettatura alla conservazione e spedizione.
I CDC statunitensi hanno pubblicato una linea guida su come raccogliere e gestire i campioni orofaringei e nasofaringei.[13]
Anche sul *New England Journal of Medicine* è stato pubblicato un articolo su come si esegue il tampone nasofaringeo.[14]

Figura. La direzione corretta (✓) e quella scorretta (X) per il tampone
(skull base: base cranica, NP nasofaringe)[12]



I campioni devono essere immediatamente trasportati in laboratorio e impiegati nella diagnosi molecolare. L'estrazione dell'RNA e l'amplificazione con tecnica Real Time PCR richiedono alcune ore. Il risultato viene comunicato alle autorità competenti sia italiane sia internazionali (ECDC, OMS).[15]

Quando va effettuato

La circolare del Ministero della Salute del 12 ottobre 2020[16] ha modificato i criteri precedenti sulla durata e il termine dell'isolamento fiduciario sulla base della mutata situazione epidemiologica, le indicazioni già espresse da OMS ed ECDC (vedi dopo) e il parere del Comitato Tecnico Scientifico.

I **casi positivi asintomatici** possono rientrare in comunità dopo un periodo di isolamento di almeno 10 giorni dalla comparsa della positività, al termine del quale risulti eseguito un test molecolare con risultato negativo (10 giorni + test).

I **casi positivi sintomatici** possono rientrare in comunità dopo un periodo di isolamento di almeno 10 giorni dalla comparsa dei sintomi (non considerando anosmia e ageusia/disgeusia che possono avere prolungata persistenza nel tempo) accompagnato da un test molecolare con riscontro negativo eseguito dopo almeno 3 giorni senza sintomi (10 giorni, di cui almeno 3 giorni senza sintomi + test).

I **casi positivi a lungo termine**, cioè le persone che, pur non presentando più sintomi, continuano a risultare positive al test molecolare per SARS-CoV-2, in caso di assenza di sintomatologia (fatta eccezione per ageusia/disgeusia e anosmia che possono perdurare per diverso tempo dopo la guarigione) da almeno una settimana, possono interrompere l'isolamento dopo 21 giorni dalla comparsa dei sintomi. Questo criterio potrà essere modulato dalle autorità sanitarie d'intesa con esperti clinici e microbiologi/virologi, tenendo conto dello stato immunitario delle persone interessate (nei pazienti immunodepressi il periodo di contagiosità può essere prolungato).

I **contatti stretti asintomatici** di casi con infezione da SARS-CoV-2 confermati e identificati dalle autorità sanitarie, devono osservare:

- un periodo di quarantena di 14 giorni dall'ultima esposizione al caso

oppure

- un periodo di quarantena di 10 giorni dall'ultima esposizione con un test antigenico o molecolare negativo effettuato il decimo giorno.

La circolare raccomanda inoltre di:

- eseguire il test molecolare a fine quarantena a tutte le persone che vivono o entrano in contatto regolarmente con soggetti fragili e/o a rischio di complicanze
- prevedere accessi al test differenziati per i bambini
- non prevedere quarantena né l'esecuzione di test diagnostici nei contatti stretti di contatti stretti di caso (ovvero non vi sia stato nessun contatto diretto con il caso confermato), a meno che il contatto stretto del caso non risulti successivamente positivo a eventuali test diagnostici o nel caso in cui, in base al giudizio delle autorità sanitarie, si renda opportuno uno screening di comunità.

Nell'attività di tracciamento dei contatti c'è consenso nell'identificare tutti gli individui che sono stati o possono essere stati a contatto con un caso confermato o probabile di COVID-19, focalizzando la ricerca con particolare attenzione alle 48 ore precedenti l'insorgenza dei sintomi fino al momento della diagnosi e dell'isola-

mento del caso. L'OMS raccomanda di identificare i contatti di un caso confermato da 2 giorni prima e fino a 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi.[17]
L'ECDC tiene conto del fatto che il virus è stato identificato in campioni del tratto respiratorio 1-2 giorni prima della comparsa dei sintomi e può persistere per 7-12 giorni nei casi moderati e fino a 2 settimane nei casi gravi.[18]
Ad aprile, l'ECDC ha pubblicato i criteri per la dimissione del paziente ospedalizzato o la conclusione della quarantena per il paziente domiciliare, in un contesto di trasmissione virale sostenuta:[19]

- paziente ricoverato in ospedale per COVID-19: 2 test molecolari (RT-PCR) negativi a distanza di 24 ore, dopo almeno 8 giorni dalla comparsa dei sintomi
- se dimesso in una comunità chiusa (come una struttura residenziale): deve essere ospitato in camera singola fino a 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e la risoluzione della febbre da almeno tre giorni e il miglioramento clinico degli altri sintomi
- se immunocompromesso: autoisolamento fino ad almeno 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e la risoluzione della febbre da almeno tre giorni e il miglioramento clinico degli altri sintomi
- caso sospetto o confermato con quadro clinico lieve: autoisolamento fino a 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e la risoluzione della febbre e il miglioramento clinico degli altri sintomi da almeno tre giorni
- familiari e altri contatti dei pazienti COVID-19: per i *caregiver* dei pazienti COVID-19 quarantena per 14 giorni dopo l'ultimo contatto; per i *caregiver* o i familiari che sviluppano sintomi nel periodo di quarantena di 14 giorni, isolamento domiciliare per 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e la risoluzione della febbre da almeno tre giorni e il miglioramento clinico degli altri sintomi; se i sintomi peggiorano, rivolgersi al medico.

I nuovi criteri indicati dal Ministero della Salute a ottobre 2020[12] per porre fine all'isolamento riprendono quelli stabiliti già a giugno dall'OMS,[20] indipendentemente dalla gravità clinica della malattia e senza necessità di effettuare un nuovo test:

- paziente sintomatico: 10 giorni dopo la comparsa della sintomatologia e 3 giorni senza sintomi (compresi la febbre e i sintomi respiratori). Per esempio un paziente sintomatico per 2 giorni può concludere l'isolamento dopo 13 (10 + 3) giorni, un paziente sintomatico per 14 giorni dopo 17 (14 + 3) giorni.
- paziente asintomatico: 10 giorni dopo la positività al test molecolare.

L'indicazione dell'OMS intende tenere conto del rapporto rischi/benefici per l'individuo e la comunità di lunghi periodi di isolamento, ma ribadisce che i singoli Paesi possono mantenere le indicazioni espresse all'inizio della pandemia basate sul riscontro di 2 tamponi negativi a distanza di almeno 24 ore.[20]
La scelta del limite temporale di 10 giorni per porre fine all'isolamento è avvalorata da una metanalisi sulla cinetica e l'eliminazione (*shedding*) virale dei coronavirus (79 studi su SARS-CoV-2, 8 studi sui SARS-CoV e 11 studi su MERS-CoV). In nessuno studio sono state individuate particelle virali di SARS-CoV-2 con capacità replicativa dopo il nono giorno di malattia, nonostante la persistente eliminazione dell'RNA a livello delle vie respiratorie superiori (tempo medio di eliminazione 17 giorni), vie respiratorie inferiori (14,6 giorni), feci (17,2 giorni), siero (16,6 giorni) e la carica virale elevata (picco ai giorni 10-14 di malattia).[20a]

Metodiche molecolari alternative

Negli Stati Uniti è stato messo a punto il test SHERLOCK (Specific High Sensitivity Enzymatic Reporter UnLOCKing) per la ricerca rapida (risposta entro un'ora) dell'RNA virale sfruttando la tecnica di *editing* genetico Crispr/Cas9. Il test ha mostrato sui tamponi nasofaringei una sensibilità del 93,1% e una specificità del 98,5%.[21]

I test antigenici[22-24]

Vengono utilizzati da qualche tempo test rapidi basati sul rilevamento, nei campioni respiratori del paziente, delle proteine virali (antigeni). Si tratta in genere di test immunologici a flusso laterale in grado di fornire la risposta in circa 15-30 minuti.
Le modalità di raccolta del campione sono del tutto analoghe a quelle dei test molecolari (tampone naso-faringeo o, in alternativa, altri campioni biologici).
L'accuratezza diagnostica è inferiore a quella della RT-PCR. Data l'assenza di un passaggio di amplificazione del marcatore ricercato, la sensibilità è inferiore rispetto alla RT-PCR e molto variabile; la specificità è variabile e dipende dalla gestione complessiva del campione prelevato (campioni appena prelevati hanno sensibilità e specificità alta). Sono possibili false negatività in presenza di una bassa carica virale e false positività per cross-reattività con gli antigeni di altri coronavirus umani.

Sulla base delle indicazioni dell'OMS, il loro impiego è indicato soltanto nel caso in cui la RT-PCR non sia facilmente disponibile o siano richiesti tempi di risposta più brevi. In ogni caso le diagnosi di positività ottenute da questi test devono essere confermate con un test RT-PCR.
Pur tenendo conto dei limiti della metodica, questi test sono stati introdotti per lo screening dei passeggeri nei porti e negli aeroporti. Alla fine di settembre il Ministero della Salute ha emanato una circolare per l'impiego nelle scuole tenendo conto del fatto che "pur considerando la possibilità di risultati falso-positivi (per questo i risultati positivi al test antigenico vengono confermati con il test molecolare) e di falso-negativi (la sensibilità del test non è certo pari al 100% e, inoltre, bisogna considerare il periodo finestra fra il momento dell'esposizione a rischio e la comparsa della positività), grazie all'uso di tali test rapidi è stato intercettato comunque un rilevante numero di contagiati, probabilmente con alte cariche virali, che non sarebbero stati individuati in altro modo".[24]

I test salivari[2,24]

La possibilità di impiegare un campione di saliva per la diagnostica di SARS-CoV-2 rappresenta un'opportunità in contesti sanitari caratterizzati da sovraccarico e in situazioni (ambienti scolastici o lavorativi, aeroporti e stazioni ferroviarie, etc) dove sono necessarie attività di screening con risposta rapida.
Sulla saliva si possono effettuare entrambi i test diretti, sia quello molecolare sia quello antigenico.
Va detto che per ottenere un reale vantaggio nei tempi di risposta è necessario non solo che si semplifichi il campionamento, ma anche che si riescano a evitare i passaggi in laboratorio, utilizzando per esempio soluzioni rapide a lettura visiva (qualitativa).
Inoltre, molti dei test attualmente disponibili sono stati certificati su campioni biologici differenti dalla saliva, in genere le secrezioni respiratorie, e la loro affidabilità sulla saliva deve essere verificata.
L'OMS non raccomanda i test salivari molecolari per la diagnostica clinica di routine.[2]
La ricerca di nuove metodiche sta procedendo.
La Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato l'uso in emergenza di due test molecolari sulla saliva.[25,26] Circa la seconda metodica, i ricercatori della Yale School of Public Health hanno valutato l'affidabilità di test molecolari sulla saliva confrontando campioni salivari autoprelevati dai pazienti e tamponi nasofaringei effettuati da operatori sanitari, riscontrando una sensibilità simile. In base a questi risultati un test salivare con campionamento gestito direttamente dal paziente garantirebbe una buona affidabilità del risultato ed eviterebbe, in contesti caratterizzati da sovraccarico con mancata disponibilità di personale, la diretta interazione tra paziente e operatore e l'ingresso di un soggetto potenzialmente positivo in strutture sanitarie.[27]
In Italia lo sviluppo, la validazione e la certificazione di test rapidi salivari è delegata all'Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani.
Utilizzando un kit commerciale per la RT-PCR, i ricercatori dello Spallanzani hanno stabilito che il campione salivare non è inferiore a quello rino-faringeo per la diagnosi di COVID-19.[27a]
A conclusioni incoraggianti, per quanto basate su studi di numero e qualità metodologica limitata, sull'affidabilità dei campioni salivari è giunta anche una revisione italiana. Gli autori ribadiscono che il test molecolare con prelievo naso-faringeo resta comunque lo standard di riferimento, al momento non sostituibile.[27b]

Prelevando campioni di lavaggio orale con acqua sterile o di saliva proveniente dalla parte posteriore dell'orofaringe di 285 operatori sanitari, i ricercatori del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York hanno valutato l'accuratezza diagnostica e la concordanza con il tampone molecolare oro-faringeo o naso-faringeo, utilizzando sia la metodica RT-PCR, sia due test diretti commerciali. Il test salivare è risultato più affidabile rispetto al tampone oro-faringeo e paragonabile a quello naso-faringeo. Era invece inadeguata l'affidabilità del campione ottenuto con il lavaggio orale.[27c]

I test indiretti (sierologici)[22]

Come funzionano

I test sierologici (o immunologici) individuano e misurano la presenza di anticorpi (IgM e/o IgG, anche IgA) prodotti in risposta all'infezione da SARS-CoV-2.
Il termine anticorpi neutralizzanti fa riferimento alla capacità, studiata in colture cellulari, di alcuni anticorpi non solo di riconoscere l'agente patogeno ma di bloccarne l'attività (nel caso di SARS-CoV-2 l'ingresso nella cellula) e dunque di avere un effetto protettivo.

Come si effettuano

Per i test anticorpali, effettuati su sangue venoso, si utilizzano diverse metodiche (immunocromatografia a flusso laterale, LFI, dosaggio immunoenzimatico, ELISA, chemoluminescenza, CLIA). Le prestazioni variano in funzione dei test usati e delle caratteristiche del paziente (età, gravità della malattia, momento della determinazione rispetto alla fase di malattia).
Sono possibili false positività da reazioni crociate con altri coronavirus umani, ma anche con situazioni fisiologiche (gravidanza) o patologiche (malattie autoimmuni).
Sono disponibili sia test sierologici tradizionali (destinati all'impiego in laboratorio) che forniscono risultati quantitativi (titolo anticorpale) o qualitativi (presenza/assenza di anticorpi), sia test rapidi a lettura visiva (qualitativi, tempi di risposta 10-15 minuti).

Quando si effettuano

I test sierologici non danno informazioni sullo stato di infezione in atto, ma indicano solo se il soggetto è entrato in contatto con il virus, dunque non sostituiscono i test basati sul rilevamento del virus in secrezioni respiratorie attraverso la RT-PCR.
In linea con l'ECDC, il Ministero della Salute ricorda che:[28]

- un test anticorpale positivo indica se la persona è stata infettata da SARS-CoV-2 (se IgM positive: infezione recente; se IgM negative e IgG positive: infezione pregressa) ma non indica necessariamente se gli anticorpi sono neutralizzanti, se una persona è protetta e per quanto tempo, e se la persona è guarita
- un test anticorpale negativo può avere vari significati: una persona non è stata infettata da SARS-CoV-2, oppure è stata infettata molto recentemente (meno di 8-10 giorni) e non ha ancora sviluppato la risposta anticorpale al virus, oppure è stata infettata ma il titolo di anticorpi che ha sviluppato è, al momento dell'esecuzione del test, al di sotto del livello di rilevazione del test.

Nel recente aggiornamento sulla diagnostica di COVID-19, l'OMS ribadisce che il dosaggio degli anticorpi non può essere utilizzato da solo per la diagnosi e la gestione della malattia.[10] Facendo riferimento a una revisione Cochrane[29] specifica che poiché gli anticorpi di tipo IgM non appaiono con un significativo anticipo su quelli IgG, non è evidente alcun vantaggio nel dosaggio degli uni o degli altri e che non è chiaro il ruolo delle IgA. Tuttavia, per la conferma di un'infezione recente i sieri dei pazienti acuti e convalescenti devono essere testati con un test (semi)quantitativo o quantitativo validato. Il primo campione deve essere raccolto durante la fase acuta della malattia e il secondo campione almeno 14 giorni dopo. Il livello massimo di anticorpi viene in genere raggiunto nella terza-quarta settimana dopo l'insorgenza dei sintomi.
La sieroconversione o un aumento dei titoli anticorpali nei sieri appaiati aiuterà a confermare se l'infezione è recente e/o acuta. Se il campione iniziale risulta positivo, questo risultato potrebbe essere dovuto a un'infezione passata che non è correlata alla malattia attuale.
I test immunologici sono invece importanti per gli studi di sieroprevalenza, per capire l'entità della circolazione di SARS-CoV-2 nella popolazione generale o in particolari sottogruppi o, ancora, potrebbero essere utili per valutare la risposta all'immunizzazione tramite vaccino. In particolare:[28]

- sono uno strumento importante per stimare la diffusione dell'infezione in una comunità
- possono evidenziare l'avvenuta esposizione al virus
- possono servire per l'identificazione dell'infezione da SARS-CoV-2 in individui asintomatici o paucisintomatici
- possono aiutare a definire il tasso di letalità dell'infezione.

Si stanno consolidando i dati circa la persistenza degli anticorpi misurati, mentre è incerto il significato circa l'acquisizione di una immunità e la protezione da una reinfezione (vedi Risposta immunitaria).

Accuratezza diagnostica

Nella circolare del 9 maggio 2020, il Ministero della Salute ricorda che la qualità e l'affidabilità di un test dipendono in particolare dalle caratteristiche di specificità e sensibilità e raccomanda una specificità non inferiore al 95% e una sensibilità non inferiore al 90% al fine di ridurre il numero di risultati falsi positivi e falsi negativi.[28]
La capacità di identificare correttamente i casi di positività dipende non solo dalla sensibilità e dalla specificità dei test, ma anche dalla prevalenza del marcatore nella popolazione studiata. Si rimanda all'esempio pubblicato nel rapporto tecnico n. 46 dell'ISS su 4 coorti di 1.000 individui con quattro diversi valori di prevalenza: 2%, 5%, 10% e 30%.[6]

Il *British Medical Journal* ha pubblicato un calcolatore rapido del valore predittivo positivo e negativo a seconda dei valori di sensibilità e specificità del test.[28a]
Molti test sierologici sia tradizionali sia rapidi sono stati certificati con marchio CE (vedi banca dati FIND)[1] ed emerge una considerevole variabilità dei risultati che rende difficile confrontare gli esiti di esami effettuati con metodiche diverse.
Una revisione Cochrane di 54 studi di coorte condotti in tutto il mondo (15.976 campioni dei quali 8.526 casi di infezione da SARS-CoV-2, dati raccolti entro aprile 2020) su 25 kit diagnostici commerciali e numerosi kit prodotti in autonomia dai laboratori conclude che al momento la sensibilità dei test sierologici disponibili è troppo bassa e limitata nel tempo per trovare un'applicazione estesa nel processo diagnostico. I dati aggregati mostrano una bassa sensibilità (<30%) nella prima settimana fino all'insorgenza dei sintomi per il dosaggio di IgG, IgM, IgA, anticorpi totali e IgG/IgM. La sensibilità migliora nella seconda settimana ed è massima nella terza (91,4% per la combinazione IgG/IgM). La specificità supera il 98% nei 35 studi che l'hanno considerata.[29]
L'accuratezza diagnostica dei test rapidi *point of care* è ritenuta uno dei possibili limiti alla loro applicazione. Una revisione con metanalisi condotta a maggio da diversi centri italiani sulla base di 10 studi indica che hanno una sensibilità del 64,8% e una specificità del 98% e afferma che tali strumenti sarebbero necessari ma dovrebbero avere sensibilità e specificità adeguate e che al momento le informazioni disponibili sono limitate e di qualità metodologica insufficiente. Conclude pertanto che l'uso di questi test è attualmente discutibile per scopi clinici e non può sostituire test molecolari più affidabili, come i test basati sulla RT-PCR.[30]
Uno studio prospettico controllato e randomizzato effettuato nel Pronto soccorso e nei reparti per acuti di un ospedale britannico ha messo a confronto RT-PCR e un test rapido molecolare da fare al letto del paziente (*point of care*). I tempi mediani di risposta sono stati di 21,3 e 1,7 ore, rispettivamente, con evidenti vantaggi nella tempestività di gestione dei casi positivi, a fronte di un'accuratezza soddisfacente.[30a]
Un commento pubblicato sul *New England Journal of Medicine* a firma di ricercatori statunitensi mette in discussione il requisito di una sensibilità elevata nell'attuale contesto, in tal modo giustificando l'impiego di test rapidi. O meglio invita a passare dal requisito di una sensibilità analitica elevata (la capacità di un test di rilevare la minima concentrazione della molecola ricercata) a quello della sensibilità del programma di test (la probabilità di informare un soggetto con infezione in tempo utile per evitare che la trasmetta). Un test usato con questo obiettivo di "filtro" deve avere alcune caratteristiche (possibilità di essere ripetuto più volte anche con frequenza ravvicinata nello stesso soggetto, tempi di risposta rapidi e costi bassi) che lo rendano capace di individuare l'infezione in atto nel momento in cui esiste il massimo rischio di contagio.[31]

Risposta immunitaria[31a]

Le ricerche effettuate non consentono per ora di comporre un quadro definitivo sui meccanismi immunitari messi in atto dall'organismo in risposta a SARS-CoV-2. L'acquisizione di nuove conoscenze in questo campo è fondamentale per lo sviluppo di terapie come i vaccini.[31b]
C'è comunque consenso che non sia ragionevole fare affidamento sullo sviluppo di un'immunità di comunità per il controllo dell'infezione.[31c]
Si riportano di seguito le informazioni emerse progressivamente.

Immunità anticorpale/umorale

L'attenzione dei ricercatori si è dapprima concentrata sui movimenti anticorpali. Già a marzo uno studio cinese su 173 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 ha riportato che la sieroconversione si era verificata nel 93,1% dei casi (anticorpi totali), nell'82,7% dei casi per le IgM e nel 64,7% dei casi per le IgG, a una distanza mediana di 11, 12 e 14 giorni rispettivamente dall'insorgenza dei sintomi, ed era rilevabile nel 100% dei casi dopo il primo mese.[32]
Successivamente uno studio, sempre cinese, su 285 pazienti ha riportato una cronologia della sieroconversione molto particolare, con una risposta precoce delle IgG specifiche, spesso simultanea o in rapida successione rispetto alle IgM. Per entrambi i titoli anticorpali il *plateau* è stato raggiunto entro 6 giorni dalla sieroconversione ed entro 20 giorni dalla comparsa dei sintomi.[33]
Uno studio della Rockfeller University su 149 pazienti convalescenti (plasma raccolto dopo una media di 39 giorni dall'insorgenza dei sintomi) mostra una rilevante variabilità del titolo anticorpale (IgM e IgG dirette contro il dominio legante il recettore della proteina S): il 79% dei casi mostrava un titolo anticorpale inferiore

a 1:1.000 e solo l'1% un titolo superiore a 1:500. Peraltro sono stati individuati anticorpi neutralizzanti a basso titolo diretti contro 3 diversi epitopi del dominio legante il recettore.[34]
Circa la durata dell'immunità acquisita dei soggetti che hanno contratto l'infezione, i dati disponibili non sono conclusivi. E' descritta una precoce riduzione sia delle IgG specifiche sia degli anticorpi neutralizzanti nella fase di convalescenza con sieronegativizzazione nel 12,9% dei sintomatici e nel 40% degli asintomatici. Questo sottogruppo si caratterizza anche per una risposta anticorpale meno robusta.[35]
La possibilità di una rapida caduta del titolo anticorpale è stata confermata da uno studio statunitense, che ha stimato in soggetti con storia di infezione e guarigione completa un'emivita delle IgG di 36 giorni. Gli autori dello studio ribadiscono che il ruolo della risposta umorale resta però incerto, specie nei soggetti con malattia lieve.[36]
I ricercatori dell'Imperial College di Londra hanno riportato una riduzione della sieroprevalenza nella popolazione britannica (campione di oltre 365.000 adulti) dal 6% a giugno al 4,4% a settembre.[36a]
Una ricerca italiana effettuata su operatori sanitari che hanno contratto COVID-19, determinando gli anticorpi (IgM, IgG e IgA) diretti contro la proteina *spike* (2 diversi antigeni) e contro la proteina N del nucleocapside, mostra che coloro che avevano avuto un'infezione lieve avevano un titolo anticorpale più basso (e anche un livello di citochine inferiore) rispetto a coloro che erano stati ricoverati. Nei casi non gravi, inoltre, si osservava un declino entro il primo mese degli anticorpi contro la proteina *spike* (e delle citochine), ma non di quelli contro la proteina N.[36b]
Utilizzando un test anticorpale per IgM (sensibilità 90,9%, specificità 97%) e IgG (sensibilità 99%, specificità 98%) anti-SARS-CoV-2 su 14 casi confermati e 28 soggetti di controllo negativi, i ricercatori dell'Università di Taiwan hanno stabilito che i pazienti sintomatici che sviluppano IgM hanno una minor durata della presenza del virus (positività al test molecolare) e una migliore risoluzione clinica.[37]
Uno studio osservazione su 1.343 cittadini di New York mostra una sieroconversione (anticorpi IgG contro la proteina *spike*) a 4 settimane in quasi la totalità (621/624) dei soggetti con infezione accertata con il test molecolare e nel 37% dei soggetti con infezione sospetta non accertata con il test molecolare. I risultati confermano che gli anticorpi compaiono nell'arco di un periodo di 7-50 giorni dall'inizio dei sintomi e di 5-49 giorni dalla loro risoluzione; il momento migliore per cogliere il movimento anticorpale si colloca intorno alla terza-quarta settimana dall'insorgenza dei sintomi. Si conferma la possibilità che il tampone rimanga positivo per lungo tempo e si avanza il dubbio che il test molecolare possa essere indicativo della *clearance* virale.[38]
Tendo conto dei dati disponibili l'OMS ha concluso che:[22]

- la sieroconversione è più robusta e veloce nei pazienti con malattia grave rispetto a quelli con malattia più lieve o infezioni asintomatiche
- gli anticorpi possono essere rilevabili già in fase precoce di malattia (fine della prima settimana), ma possono anche richiedere settimane per essere rilevabili in pazienti con infezione lieve o subclinica
- la durata della persistenza degli anticorpi generati in risposta alla SARS-CoV-2 è ancora in fase di studio
- la presenza di anticorpi per SARS-CoV-2 non garantisce che siano anticorpi neutralizzanti o che offrano protezione immunitaria.

Immunità cellulare

Nella risposta a SARS-CoV-2 entra in gioco anche l'immunità cellulare. Utilizzando campioni ematici di donatori prelevati negli anni 2015-2018 è stato dimostrato che una percentuale rilevante (fino al 50%) di soggetti mai esposti a SARS-CoV-2 possiede linfociti T con effetto protettivo. L'ipotesi più probabile è un'immunità crociata, suscitata da altri tipi di coronavirus responsabili del comune raffreddore.[39-41]
E' possibile che l'eterogeneità del decorso clinico di COVID-19 sia almeno in parte riconducibile a tale immunità crociata.[41]
Uno studio statunitense propone diverse ipotesi sul ruolo dell'immunità crociata mediata dalla memoria dei linfociti T e ne descrive le ricadute in termini sia di gravità clinica della malattia nel singolo paziente sia di salute pubblica. Lo spettro delle ipotesi esaminate spazia dall'assenza di immunità crociata con piena espressione clinica della malattia, alla presenza di immunità crociata a livelli crescenti, in grado di ridurre l'impatto a carico dell'apparato respiratorio, ovvero di indurre un'accelerata risposta anticorpale, o ancora di bloccare l'ingresso del patogeno.[42]
Un tentativo di sintetizzare quanto finora accertato sui processi della risposta immunitaria a SARS-CoV-2 si deve a due ricercatori statunitensi che descrivono:[43]

- per quanto riguarda la risposta sostenuta dalla linea linfocitaria B

  - nei primi 7-10 giorni di infezione, attivazione dell'immunità adattativa con precoce espansione di linfociti B di memoria e plasmablasti
  - secrezione di IgM e IgA intorno al 5°-7° giorno e di IgG intorno al 7°-10° giorno
  - declino delle IgM e IgA dopo circa 28 giorni, picco delle IgG dopo 49 giorni
- per quanto riguarda la risposta sostenuta dalla linea linfocitaria T
  - nella prima settimana di infezione attivazione dei linfociti T di memoria specifica CD4+ (riscontrati nel 100% dei pazienti guariti) e CD8+ (riscontrati nel 70% dei casi).[39]
  - picco entro 2 settimane
  - presenza a livelli bassi ma misurabili per ≥100 giorni.

Si sta analizzando nei singoli casi, la relazione tra l'intensità della risposta immunitaria nel suo insieme e dei singoli meccanismi descritti e la gravità della malattia.

Uno studio statunitense che ha seguito un gruppo di pazienti nel medio periodo dopo l'infezione (oltre 6 mesi un sottogruppo di una quarantina di pazienti) conferma che ciascun componente dell'immunità a SARS-CoV-2 ha una propria cinetica. Sono di particolare interesse i dati riguardanti le IgG contro la proteina *spike,* che si mantengono relativamente stabili per più di 6 mesi, e i linfociti T CD4+ e CD8+ T, che si riducono secondo un'emivita di 3-5 mesi.[40]

Bibliografia

1. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). Test performance. https://finddx.shinyapps.io/COVID19DxData/
2. World Health Organization (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
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 testing strategies and objectives. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TestingStrategy_Objective-Sept-2020.pdf
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2. https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing
5. Rapporto ISS COVID-19 n. 28. Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+28_2020+%281%29.pdf/d65ed767-8dfe-446b-fa3d-dfc19435259d?t=1590047054934
6. Rapporto ISS COVID-19 n. 46. Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporti+ISS+COVID-19+46_2020.pdf/f7ecd139-1bae-7d11-22e7-094fbd41ec44?t=1592222248380
7. Ministero della Salute. Circolare del 27 gennaio 2020. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV) in Cina. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=72847&parte=1%20&serie=null
8. Annullamento e sostituzione della Circolare del Ministero della Salute n. 0009480 del 19 marzo 2020 "COVID-19: rintraccio dei contatti in ambito di sorveglianza sanitaria e aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio di casi di infezione da SARS-CoV-2. Circolare del 20 marzo 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73714&parte=1%20&serie=null
9. Corman V, Landt O, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance 2020;DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
10. World Health Organization (WHO). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases – interim guidance. https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117
11. Rapporto ISS COVID-19 n. 11/2020. Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/nasofaringeo per la diagnosi di COVID-19. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-11-2020.pdf
12. Higgins T, Wu A. SARS-CoV-2 Nasopharyngeal swab testing—false-negative results from a pervasive anatomical misconception. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020;DOI:10.1001/jamaoto.2020.2946.
13. Center for Disease Control (CDC). Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19). https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html
14. Marty F, Chen K, et al. How to obtain a nasopharyngeal swab specimen. New Engl J 2020;DOI:10.1056/NEJMvcm2010260.
15. Ministero della Salute. Circolare n. 1997 del 22 gennaio 2020. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV) in Cina. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=72796&parte=1%20&serie=null
16. Ministero della Salute. Circolare del 12 ottobre 2020. COVID-19: indicazioni per la durata ed il termine dell'isolamento e della quarantena. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=76613&parte=1%20&serie=null
17. World Health Organization (WHO). Considerations in the investigation of cases and clusters of COVID-19. https://www.who.int/publications-detail/considerations-in-the-investigation-of-cases-and-clusters-of-covid-19
18. European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: Increased transmission of COVID-19 in the EU/EEA and the UK – twelfth update. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-increased-transmission-twelfth-update
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19 – first update, 8 aprile 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation-first%20update.pdf

20. World Health Organization (WHO). Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation
21. Joung J, Ladha A, et al. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK one-pot testing. N Engl J Med 2020;DOI: 10.1056/NEJMc2026172.
22. World Health Organization (WHO). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases – interim guidance. https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117
23. World Health Organization (WHO). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance, 11 September 2020. https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays
24. Ministero della Salute. Uso dei test antigenici rapidi per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, con particolare riguardo al contesto scolastico. Circolare del 29 settembre 2020. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=76433&parte=1%20&serie=null
25. Hung K, Sun Y, et al. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared to the current nasopharyngeal or throat swab test? J Chin Med Assoc 2020;DOI:10.1097/JCMA.0000000000000396.
26. Vogels C, Brackney D, et al. SalivaDirect: simple and sensitive molecular diagnostic test for SARS-CoV-2 surveillance. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.03.20167791v1
27. Wyllie A, Fournier J, et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMc2016359.
28. Ministero della Salute. Test di screening e diagnostici. Circolare del 9 maggio 2020. http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=74021
29. Deeks J, Dinnes J, et al; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Cochrane Database Syst Rev 2020;DOI:10.1002/14651858.CD013652.
30. Riccò M, Ferraro P, et al. Point-of-care diagnostic tests for detecting SARS-CoV-2 antibodies: a systematic review and meta-analysis of real-world data. J Clin Med 2020;DOI:10.3390/jcm9051515.
31. Mina M, Parker R, et al. Rethinking COVID-19 test sensitivity - A strategy for containment. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMp2025631.
32. Zhao J, Yuan Q, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020;DOI:10.1093/cid/ciaa344.
33. Long Q, Liu B, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med 2020;DOI:10.1038/s41591-020-0897-1.
34. Robbiani D, Gaebler C, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2456-9.
35. Long Q, Tang X, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med 2020;DOI:10.1038/s41591-020-0965-6.
36. Ibarrondo F, Fulcher J, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild COVID-19. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMc2025179.
37. Lee Y, Liao C, et al. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients. J Infect 2020;DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.019.
38. Wajnberg A, Mansour M, et al. Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. Lancet Microbe 2020;DOI:10.1016/ S2666-5247(20)30120-8.
39. Grifoni A, Weiskopf D, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell 2020;DOI:https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015.
40. Sette A, Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. Nat Rev Immunol 2020; DOI:10.1038/s41577-020-0389-z.
41. Mateus J, Grifoni A, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. Science 2020;DOI:10.1126/science.abd3871.

Aggiornamento del 10-11-2020

1a. European Commission (EC). COVID-19 in vitro diagnostic devices and test methods database. https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/
27a. Bordi L, Sberna G, et al. Frequency and duration of SARS-CoV-2 shedding in oral fluid samples assessed by a modified commercial rapid molecular assay. Viruses 2020;DOI:10.3390/v12101184.
27b. Riccò M, Ranzieri S, et al. RT-qPCR assays based on saliva rather than on nasopharyngeal swabs are possible but should be interpreted with caution: results from a systematic review and meta-analysis. Acta Biomed 2020;DOI:10.23750/abm.v91i3.10020.
28a. Watson J, Whiting P, et al. Interpreting a COVID-19 test result. BMJ 2020;369:m1808.
30a. Brendish N, Poole S, et al. Clinical impact of molecular point-of-care testing for suspected COVID-19 in hospital (COV-19POC): a prospective, interventional, non-randomised, controlled study. Lancet Respir Med 2020;DOI:10.1016/S2213-2600(20)30454-9.
31a. Perico L, Benigni A, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. Nat Rev Nephrol 2020;DOI:10.1038/s41581-020-00357-4.
31b. Poland G, Ovsyannikova I, et al. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)32137-1.
31c. Alwan N, Burgess R, et al. Scientific consensus on the COVID-19 pandemic: we need to act now. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)32153-X.
36a. Ward H, Cooke G, et al, for the REACT study team. Declining prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2: a community study of 365,000 adults. medRxiv 2020.10.26.20219725;DOI:10.1101/2020.10.26.20219725.
36b. Bruni M, Cecatiello V, et al. Persistence of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in non-hospitalized COVID-19 convalescent health care workers. J Clin Med 2020;DOI:10.3390/jcm9103188.
42. Lipsitch M, Grad Y, et al. Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. Nat Rev Immunol 2020;20:709-13.
43. Stephens D, McElrath M. COVID-19 and the path to immunity. JAMA 2020;324:1279-1281.

Aggiornamento del 07-12-2020

6a. Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità. Nota tecnica ad interim. Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=76939&parte=1%20&serie=null
20 a. Cevik M, Tate M, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. Lancet Microbe 2020; DOI:10.1016/S2666-5247(20)30172-5.
27c. Babady N, McMillen T, et al. Performance of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Real-Time RT-PCR Tests on oral rinses and saliva samples. J Mol Diagn 2020;DOI:10.1016/j.jmoldx.2020.10.018.
40. Dan J, Mateus J, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. bioRxiv 2020.11.15.383323;DOI:10.1101/2020.11.15.383323.

5. Come trattare i pazienti

Punti chiave

- **Terapia sintomatica e di supporto**
- **I farmaci in corso di studio**
- **Farmacovigilanza**

In sintesi

A oggi non ci sono terapie dirette contro il nuovo coronavirus. Il trattamento è quindi sintomatico e di supporto. Peraltro, per controllare la malattia sono stati provati diversi farmaci già utilizzati per altre malattie. Le agenzie regolatorie hanno attivato sperimentazioni cliniche per valutare l'efficacia degli interventi. La disponibilità di un vaccino è di là a venire, anche se nel mondo diversi gruppi di ricerca stanno lavorando al suo sviluppo. La gestione del paziente deve tenere conto del rischio individuale.

Terapia sintomatica e di supporto[1-5]

Il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 è aspecifico, sintomatico e di supporto, mirato al controllo della febbre, alla reidratazione e al supporto della funzionalità respiratoria, come per altre polmoniti virali, con l'utilizzo di antibiotici solo in caso di sovrainfezione batterica.
Si è discusso sull'immediata autoprescrizione di antipiretici ai primi sintomi di febbre e malessere, in quanto potrebbe mascherare le prime manifestazioni dell'infezione da SARS-CoV-2 e ritardare la diagnosi differenziale.
La compromissione delle funzioni respiratorie che può evolversi in ARDS richiede, oltre alla ossigenoterapia e alla respirazione assistita, il ricorso all'ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana). Il suo utilizzo era già previsto dal Ministero della Salute per le polmoniti più gravi da virus influenzale H1N1 del 2009.
A distanza di ormai alcuni mesi dall'inizio della pandemia, l'efficacia di questo intervento è provata. Per esempio, il più ampio studio disponibile, coordinato dai ricercatori della Sorbona, su 492 pazienti con COVID-19 grave mostra che l'ECMO, associata alla pronazione, riduce la mortalità e la gravità clinica e migliora i parametri respiratori.[5a]
Non è oggetto di questo documento la gestioni dei casi gravi che richiedono il ricovero in reparti specialistici di terapia intensiva.

I farmaci in corso di studio

Fin dall'inizio dell'epidemia, l'OMS ha segnalato la non disponibilità di farmaci specifici contro i coronavirus patogeni per l'uomo.[5]
Su alcuni pazienti si stanno utilizzando alcuni farmaci già in uso o in sperimentazione per altre patologie.
La raccolta delle prove di efficacia degli interventi farmacologici è favorita dalla collaborazione internazionale, spesso sotto l'egida di importanti istituzioni che hanno disegnati studi clinici a più bracci di trattamento. Il trial internazionale dell'OMS SOLIDARITY condotto in 500 centri ospedalieri in oltre 30 Paesi, ha arruolato 12.000 pazienti e ha valutato l'impatto di diversi farmaci su mortalità, necessità di ventilazione assistita e durata del ricovero. I risultati aggiornati a ottobre 2020 indicano che nessuno dei 4 trattamenti valutati (remdesivir, isrossiclorochina, lopinavir/ritonavir e interferone) è in grado di modificare in misura significativa questi esiti.[6]
L'approccio di cooperazione internazionale per garantire l'equità di accesso alle cure è stato esteso anche ai vaccini con lo studio randomizzato internazionale denominato Solidarity Vaccine Trial.[6a]
Lo studio RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) è stato disegnato dall'Università di Oxford per valutare l'efficacia di diversi farmaci (desametasone a basse dosi, azitromicina, tocilizumab, plasma iperimmune, anticorpi monoclonali anti SARS-CoV-2).[6b]
Lo studio clinico DisCoVeRy, multicentrico, internazionale, coordinato dall'INSERM francese, condotto su 3.100 pazienti con COVID-19 ricoverati in degenza ordinaria o in terapia intensiva comprende 5 bracci speri-

mentali per la valutazione di remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir associati a interferone β-1, idrossiclorochina rispetto al trattamento standard.[6c]
L'EMA ha invitato gli Stati della UE a concentrare la ricerca su studi clinici multicentrici di grandi dimensioni. Il Comitato per i medicinali a uso umano (CHMP) ha sottolineato la necessità fondamentale di dati affidabili per determinare quali medicinali sperimentali o impiegati per diverse indicazioni terapeutiche possano risultare sicuri ed efficaci nel trattamento dell'infezione da coronavirus. L'Agenzia europea è attualmente impegnata con le diverse parti interessate allo svolgimento di studi clinici su COVID-19 in tutta Europa, così come con gli sviluppatori di nuovi farmaci potenzialmente efficaci contro il nuovo coronavirus, mettendo in campo tutti gli strumenti normativi disponibili e procedure accelerate.[7]
Tra le varie iniziative, è meritevole di nota l'appello lanciato alle Istituzioni europee da autorevoli ricercatori (tra gli italiani il Direttore Generale dell'AIFA, Nicola Magrini, il direttore scientifico dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive 'Lazzaro Spallanzani', Giuseppe Ippolito, e del Presidente del Consiglio Superiore di Sanità, Franco Locatelli) attraverso la rivista *Nature*, per affidare alle Agenzie dell'Unione Europea la risposta (*preparedness*) all'emergenza COVID-19 e altre epidemie, la sorveglianza epidemiologica, la cooperazione tra le agenzie nazionali e internazionali di salute pubblica, la redazione delle linee guida tecniche e protocolli clinici per la gestione delle malattie, il coordinamento della ricerca, l'incremento della capacità dei laboratori e la creazione di uno staff in grado di implementare test su larga scala, *contact tracing* e misure di quarantena. Queste attività dovrebbero essere integrate con l'EU BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) annunciato dalla Presidente della Commissione europea, Ursula von der Leyen.[7a]
L'AIFA, avvalendosi della sua Commissione Tecnico Scientifica e dei suoi Uffici, ha attivato una procedura semplificata che intende favorire, regolamentare e vigilare l'accesso alle terapie potenzialmente utili. La lista aggiornata delle sperimentazioni in corso è disponibile sul sito istituzionale dell'Agenzia alla pagina Sperimentazioni cliniche COVID-19.[8]
L'AIFA ha inoltre intrapreso alcune tempestive azioni per favorire l'accesso precoce alle terapie e facilitare la conduzione di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza delle terapie utilizzate per il trattamento della malattia da COVID-19.[9]
L'AIFA ha dedicato una sezione del suo sito alle informazioni aggiornate sui farmaci utilizzati *off label* al di fuori delle sperimentazioni cliniche. In considerazione dell'alto livello di incertezza e del particolare stato di emergenza, sono state predisposte delle schede che riportano le prove di efficacia e sicurezza oggi disponibili, le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili nei pazienti con COVID 19.[10]
L'ISS ha pubblicato un rapporto tecnico sulle strategie immunologiche per la terapia e la prevenzione di COVID-19,[10a] un rapporto tecnico sui rischi correlati all'acquisto online di farmaci per il trattamento di COVID-19[10b] e un rapporto tecnico sulle raccomandazioni per l'uso consapevole degli integratori alimentari nel corso della pandemia.[10c]
Il gruppo di lavoro Trial clinici dell'ISS segnala che al 12 ottobre 2020 sono 64 gli studi interventistici condotti in Italia (45 autorizzati dall'AIFA), il 92% dei quali con uno scopo terapeutico e l'8% con uno scopo preventivo. Nel mondo, alla stessa data, sono 1.972 gli studi clinici registrati su ClinicalTrials.gov e 75 gli studi in corso sui vaccini anti COVID-19.[10d]
L'AIFA ha pubblicato a luglio 2020 un Rapporto OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali) che analizza l'uso dei farmaci nel corso della pandemia, a livello sia ospedaliero sia territoriale. Tra i farmaci valutati dall'AIFA per uso compassionevole, *off label* o sperimentale emerge un incremento dei consumi di idrossiclorochina e azitromicina, di alcuni antivirali e degli inibitori dell'interleuchina 6, con un andamento temporale in linea con le diverse fasi della pandemia. Circa i farmaci iniettivi e dell'ossigeno, di verosimile prevalente utilizzo nelle terapie intensive, si osserva una correlazione positiva e sostanzialmente omogena su tutto il territorio nazionale tra i periodi pre e post COVID-19. Per quanto riguarda l'utilizzo ospedaliero e territoriale dei farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie croniche, fatta eccezione per la classe degli antivirali, si evidenzia la sostanziale stabilità dei consumi relativi a categorie terapeutiche strategiche come i farmaci oncologici. L'analisi dell'acquisto privato da parte dei cittadini tramite il canale delle farmacie territoriali (pubbliche e private) evidenzia la tendenza all'utilizzo di alcuni medicinali per i quali non ci sono solide prove di efficacia, segnalando l'esigenza di una informazione indipendente, professionale e autorevole.[10e]
A distanza di alcuni mesi dalla diffusione di SARS-CoV-2 a livello globale, iniziano a comparire studi secondari sull'efficacia dei farmaci utilizzati empiricamente. Tra questi, una revisione sistematica di 29 studi esclude che i farmaci utilizzati possano migliorare gli esiti di COVID-19 e sottolinea un rapporto rischi-benefici sfavorevole con l'idrossiclorochina (vedi anche dopo).[10f]
A conclusioni simili è giunta una *living network* metanalisi (che per il suo disegno consente di utilizzare e aggiornare una rete di informazioni provenienti da una rete di studi che valutano gli stessi esiti ma che preve-

dono interventi diversi) che ha preso in esame i dati raccolti in 23 studi clinici randomizzati. I risultati, efficacemente sintetizzati da un'infografica interattiva indicano che solo gli steroidi sembrano in grado di ridurre la mortalità e il ricorso alla ventilazione meccanica e che il remdesivir è probabilmente efficace nel ridurre i sintomi e la loro durata. Si conferma il profilo di sicurezza sfavorevole dell'idrossiclorochina.[10g]

Associazione lopinavir/ritonavir

Durante la pandemia di SARS è stata utilizzata un'associazione di lopinavir e ritonavir, inibitori della proteasi del virus HIV, efficace nell'attenuare i sintomi dell'ARDS e diminuire quindi la mortalità.[11]
Inizialmente, uno studio controllato randomizzato in aperto condotto in Cina su 199 pazienti ospedalizzati con COVID-19 in stadio avanzato non ha rilevato alcun miglioramento del quadro clinico nei pazienti in terapia con lopinavir/ritonavir rispetto ai pazienti in terapia standard. Dall'analisi di parametri clinici secondari questo studio ha però evidenziato una leggera riduzione della mortalità (anche se statisticamente non significativa) e una tendenza verso la riduzione dei tempi di permanenza dei pazienti trattati con lopinavir/ritonavir in terapia intensiva.[12]
Una revisione sistematica, oltre a confermare il dato negativo circa l'impiego di lopinavir/ritonavir, rileva come al momento siano disponibili soltanto studi di casi o serie di casi sull'efficacia degli antivirali, non conclusivi, mentre mancano studi adeguati.[13]
Uno studio controllato e randomizzato (199 pazienti con COVID-19 grave assegnati al trattamento standard senza o con lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg 2 volte al giorno per 14 giorni) non ha mostrato nel gruppo di intervento una riduzione dei tempi di recupero (mediana 16 giorni per entrambi i gruppi) ed è stato interrotto in anticipo per la comparsa di eventi avversi gastrointestinali.[14]
In mancanza di prove di efficacia sono stati chiusi i bracci di trattamento con lopinavir/ritonavir sia del trial RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY), disegnato dall'Università di Oxford per valutare l'efficacia di diversi farmaci nella COVID-19)[14a,14b] sia del trial internazionale dell'OMS SOLIDARITY.[6,14c]

Remdesivir

Il remdesivir è un inibitore a largo spettro delle RNA polimerasi virali che ha mostrato una certa efficacia sia *in vitro* sia in modelli animali di SARS e MERS-CoV.[15] Un articolo del *New England Journal of Medicine* riporta il caso di un paziente trattato con questo farmaco negli Stati Uniti e guarito.[16] Ne è stato ipotizzato l'uso a Wuhan, ma la sua efficacia resta da dimostrare. Il Wuhan Institute of Virology ha annunciato di aver ottenuto risultati favorevoli *in vitro* (colture cellulari) con un'associazione di remdesivir e clorochina. Ma anche in questo caso si trattava di osservazioni aneddotiche e non di uno studio controllato e randomizzato.[17]
A marzo l'AIFA ha reso disponibile il remdesivir tramite due studi clinici autorizzati in soggetti con malattia COVID-19 moderata o severa e anche tramite la fornitura per uso compassionevole in soggetti gravi ricoverati in terapia intensiva.[9]
In uno studio in aperto e non controllato su 61 pazienti COVID-19 gravi (57% dei casi in ventilazione meccanica e 8% in ECMO) trattati per uso compassionevole in diverse parti del mondo si è osservato un miglioramento clinico nel 68% dei casi dopo 18 giorni.[18]
Un studio successivo randomizzato e controllato con placebo su un campione più ampio di pazienti con malattia grave non ha mostrato un'efficacia significativa nel gruppo di trattamento ed è stato interrotto in anticipo per il profilo di sicurezza sfavorevole.[19]
L'efficacia di remdesivir (dose carico 200 mg il giorno 1, poi 100 mg al giorno per 9 giorni) è stata valutata nello studio ACTT-1 (Adaptive Covid-19 Treatment Trial) randomizzato e controllato con placebo su 1.063 pazienti. Il farmaco ha ridotto la durata del decorso della malattia (11 giorni rispetto a 15 giorni).[20]
Sulla base di questi risultati, l'EMA ha raccomandato per remdesivir l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) per il trattamento del COVID-19 negli adulti e negli adolescenti a partire da 12 anni di età affetti da polmonite e che necessitano di ossigeno supplementare. Remdesivir è il primo medicinale per COVID-19 per cui è stata raccomandata l'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nell'Unione Europea.[20a]
Uno studio condotto in 105 ospedali in tutto il mondo (per l'Italia l'IRCCS San Raffaele) su 584 pazienti con malattia moderata evidenzia un effetto favorevole, ma di dubbia rilevanza clinica, solo nel gruppo di trattamento per 5 giorni (e non di 10 giorni) con l'antivirale alle stesse dosi utilizzate nello studio ACTT-1.[20b]
Anche una revisione in continuo aggiornamento (*living systematic review*) a cura dell'American College of Physicians, esprime, sulla base di 4 studi clinici in adulti con malattia grave, qualche riserva sulla reale efficacia di remdesivir. L'antivirale sarebbe efficace sull'entità del recupero, potrebbe avere un impatto contenuto sulla mortalità e sui tempi di ricupero, mentre avrebbe efficacia nulla o minima sulla durata del ricovero.[20c]

Recentemente è stata pubblicata una linea guida sull'impiego di remdesivir nelle forme gravi di COVID-19. Sulla base delle prove disponibili, che mostrano una possibile riduzione dei tempi di recupero, ma un effetto dubbio su esiti clinicamente rilevanti, viene espressa una raccomandazione debole all'impiego e l'invito a condurre ulteriori studi.[20d]
L'OMS si è basata sui dati *ad interim* dello studio SOLIDARITY per sviluppare una linea guida in continuo aggiornamento. Circa il remdesivir ha dichiarato che "non è consigliato per i pazienti ospedalizzati per COVID-19, a prescindere dalla gravità della malattia, perché al momento non ci sono prove che migliori la sopravvivenza o la necessità di supporto di ossigeno".[20e,20f]

Clorochina e idrossiclorochina

Si è ipotizzato che la clorochina e l'idrossiclorochina potessero interferire con il meccanismo con cui il virus si lega ai recettori di superficie ACE2 a livello di polmone, intestino, cuore e rene e con la capacità di acidificare i lisosomi e di attivare autofagosomi, che sono tutti meccanismi con cui i tessuti vengono distrutti. E, inoltre, potessero avere nella COVID-19 anche un'azione positiva indiretta riducendo le citochine proinfiammatorie e attivando le cellule CD8+ anti SARS-CoV-2.[21]
Studi *in vitro* dimostrerebbero che l'idrossiclorochina è anche in grado di ridurre la replicazione virale.[22]
In una sperimentazione controllata e randomizzata in aperto su pazienti con malattia lieve-moderata la somministrazione di idrossiclorochina (dose carico 1.200 mg per 3 giorni, poi dose di mantenimento di 800 mg per 2-3 settimane) non ha modificato i tempi di sieroconversione.[23]
D'altra parte l'impiego di dosi superiori a quelle raccomandate per le indicazioni autorizzate, specie se in associazione ad azitromicina o ad antivirali aumenta il rischio di eventi avversi (mortalità e prolungamento dell'intervallo QT).[24]
Un ampio studio osservazionale finanziato dai National Institutes of Health statunitensi sembra escludere che l'idrossiclorochina (600 mg 2 volte al giorno il primo giorno e 400 mg al giorno per 5 giorni) sia in grado di ridurre la necessità del ricorso all'intubazione o la mortalità.[25]
Anche la somministrazione precoce, entro 48 ore dal ricovero, in pazienti critici, non ha modificato la sopravvivenza, la comparsa di sindrome da distress respiratorio acuto, i tempi di svezzamento dalla ventilazione.[26]
Uno studio retrospettivo su poco più di 1.400 pazienti ricoverati in 25 ospedali della città metropolitana di New York esclude che il trattamento con idrossiclorochina, da sola o in associazione con azitromicina, sia in grado di ridurre la mortalità rispetto al non trattamento e segnala un aumento del rischio di arresto cardiaco con il trattamento farmacologico.[27]
Una revisione sistematica condotta dall'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) statunitense (4 studi clinici randomizzati e controllati, 10 studi di coorte e 9 serie di casi) segnala che non ci sono dati adeguati sull'impiego profilattico.[28]
L'inefficacia della profilassi con idrossiclorochina entro 4 giorni da un'esposizione a rischio alto o moderato è stata confermata da un ampio studio randomizzato e controllato con placebo condotto negli Stati Uniti e in Canada.[28a]
L'analisi di un registro internazionale condotta dai ricercatori di Harvard (oltre 96.000 pazienti) indica anzi che schemi terapeutici con clorochina o idrossiclorochina, eventualmente associati a un macrolide, comportano, indipendentemente da altri fattori di rischio individuali e dalla gravità della malattia, un aumento della probabilità di aritmia ventricolare e di morte.[29] Tanto che l'OMS, in seguito alla pubblicazione di questi dati ha deciso di sospendere momentaneamente lo studio internazionale in corso su questi farmaci in COVID-19, studio che poi è ripreso nell'attesa di rivalutare i dati dello studio di Harvard che sono stati molto criticati e ritrattati da alcuni autori. L'AIFA il 27 maggio ha sospeso l'autorizzazione all'utilizzo di idrossiclorochina per il trattamento di COVID-19 al di fuori degli studi clinici.[30]
Uno studio randomizzato e controllato con placebo ha escluso l'efficacia della idrossiclorochina per la prevenzione di COVID-19 dopo esposizione a rischio moderato o alto (entro 4 giorni dall'esposizione, 800 mg in monosomministrazione, seguiti da 600 mg entro 6-8 ore, poi 600 mg per 4 giorni).[30a]
I risultati dello studio Recovery confermano la mancanza di efficacia dell'idrossiclorochina (dose carico 800 mg, poi 400 mg per 9 giorni) in termini di mortalità e anzi individuano nel gruppo di intervento con l'antimalarico un decorso lievemente peggiore (minore probabilità di sopravvivenza e dimissione dall'ospedale nel primo mese, maggiore probabilità di ricorso alla ventilazione assistita o morte) e un lieve eccesso di mortalità.[30b]
A novembre 2020, il Comitato per la Sicurezza dell'EMA ha raccomandato di aggiornare le informazioni su clorochina e idrossiclorochina (riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo ed etichetta) a

seguito di un nesso tra l'impiego di questi farmaci e disturbi psichiatrici, compresi comportamenti suicidari. La revisione è iniziata a maggio quando l'agenzia spagnola del farmaco aveva segnalato sei casi di disturbi psichiatrici in pazienti con COVID-19 trattati con dosi alte di idrossiclorochina.[30c]

Tocilizumab

Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'interleuchina 6, uno dei mediatori dell'infiammazione che consegue alla risposta immunitaria contro il virus che si realizza a livello degli alveoli polmonari. Tale risposta immunitaria e la conseguente "tempesta citochinica" finiscono con il produrre un significativo danno al parenchima polmonare che riduce notevolmente la funzionalità respiratoria. E' un principio attivo già utilizzato nel trattamento di altre patologie come l'artrite reumatoide. Nell'esperienza resa nota da ricercatori cinesi[31] il tocilizumab avrebbe prodotto incoraggianti benefici clinici e nei parametri di laboratorio in 21 soggetti affetti da polmonite grave o critica COVID-19.
Uno studio di dimensioni limitate (15 pazienti con quadro clinico di gravità variabile che hanno ricevuto tocilizumab in associazione a metilprednisolone) riporta che il trattamento ha indotto una risposta favorevole degli indici di flogosi (PCR e IL-6), ma non è stato in grado di modificare il decorso e la sopravvivenza dei pazienti in condizioni gravi ovvero con tempesta citochinica in stadio avanzato.[32]
Una revisione sistematica di 6 studi (2 retrospettivi e 4 studi di caso) rileva, come atteso, che il tocilizumab riduce i livelli di IL-6, ma non giunge a risultati conclusivi sull'efficacia del farmaco e auspica la conduzione di studi clinici prospettici controllati.[33]
Il 17 giugno 2020 si è concluso anticipatamente, dopo l'arruolamento di un terzo della casistica prevista lo studio internazionale randomizzato sull'efficacia del tocilizumab somministrato in fase precoce (controllato rispetto alla terapia standard). I risultati non rilevano alcun beneficio per quanto concerne l'aggravamento dell'insufficienza respiratoria, il passaggio alla terapia intensiva o il decesso. La tossicità osservata, peraltro già nota da altri studi, non ha fatto emergere particolari problemi con la somministrazione del farmaco.[33a]
Uno studio retrospettivo multicentrico italiano su 544 casi gravi di COVID-19 evidenzia nel gruppo di trattamento (tocilizumab per via endovenosa o sottocutanea) una riduzione dell'esito composito di morte e ricorso alla ventilazione meccanica invasiva, a fronte di un significativo aumento del rischio di sovrainfezioni.[33b]
Una revisione sistematica con metanalisi di 6 studi (2 retrospettivi e 4 studi di caso) rileva, come atteso, che il tocilizumab riduce i livelli di IL-6, ma non giunge a risultati conclusivi sull'efficacia del farmaco e auspica la conduzione di studi clinici prospettici controllati.[33c]
Una metanalisi di 7 studi retrospettivi su quasi 600 pazienti con malattia grave non ha osservato una differenza significativa quanto a mortalità, ricovero in terapia intensiva e necessità di ventilazione meccanica, tra gruppo di trattamento con tocilizumab e gruppo di controllo.[33d]

Eparine

Studi retrospettivi su pazienti ricoverati in ospedali cinesi hanno suggerito che in presenza di parametri che indicano l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina (non frazionata o a basso peso molecolare) per almeno 7 giorni possa migliorare la sopravvivenza. Nei pazienti con valori di D-dimero nella norma, il rischio di sanguinamento associato al trattamento e la mancanza di prove di efficacia ne hanno fatto escludere in un primo momento l'indicazione.[34-36]
Successivamente, la dimostrazione di marcate alterazioni dell'assetto coagulativo come caratteristica di base della malattia ha fatto propendere per un uso esteso di questi farmaci. L'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) raccomanda la profilassi con eparine a basso peso molecolare in tutti i pazienti ricoverati per COVID-19, indipendentemente dalla gravità del quadro clinico e in assenza di controindicazioni specifiche e ai pazienti dimessi per i primi 30 giorni in presenza di rischio di trombosi e in assenza di controindicazioni.[37]
Anche l'American College of Chest Physicians raccomanda l'impiego delle eparine a basso peso molecolare nei pazienti ricoverati (per i pazienti non critici contempla anche il fondaparinux), mentre lo esclude nei pazienti dimessi.[37a] Entrambe le società scientifiche non indicano l'uso delle eparine nei pazienti non ricoverati/trattati a domicilio.

Steroidi

Il razionale alla base della somministrazione di corticosteroidi in pazienti COVID-19 consiste nella presenza, in questi pazienti, di elevati livelli di citochine proinfiammatorie e altri biomarcatori infiammatori tale per

cui i corticosteroidi potrebbero apportare un effetto benefico e ridurre i danni polmonari causati dall'infiammazione.[37b]
Nella fase iniziale della pandemia l'OMS non ha raccomandato la somministrazione sistemica di corticosteroidi né per il trattamento della polmonite virale né per il trattamento della sindrome da stress respiratorio acuto a meno che il loro utilizzo sia indicato da altre condizioni patologiche (per esempio esacerbazioni di asma, broncopolmonite cronica ostruttiva, shock settico). L'OMS ha fatto tre ulteriori raccomandazioni:[37c]

- fare un'attenta analisi rischi/benefici nell'uso di steroidi in caso di donne in gravidanza con sintomi moderati da COVID-19
- monitorare l'eventuale insorgenza di iperglicemia, ipernatriemia e ipocaliemia durante il trattamento con corticosteroidi
- monitorare l'insorgenza di segni di infiammazione e di insufficienza corticosurrenale al termine della terapia con corticosteroidi.

Questa presa di posizione dell'OMS è supportata dai risultati di una metanalisi che include 5.270 pazienti di 15 studi dai quali emerge che l'utilizzo di corticosteroidi in pazienti con polmonite da coronavirus è associato alla comparsa di reazioni avverse (infezioni batteriche, ipocaliemia) e un aumento del tasso di mortalità. Va tuttavia precisato che tale metanalisi ha diverse limitazioni e sono necessari ulteriori dati da studi controllati e randomizzati.[38]
Un'altra metanalisi di 23 studi (22 di coorte, solo uno randomizzato e controllato) su pazienti con infezioni da coronavirus (SARS, MERS, SARS-CoV-2) indica che i corticosteroidi sistemici usati in pazienti adulti con COVID-19, non modificano il rischio di morte o di risposta infiammatoria del polmone, ma prolunga anzi la durata del ricovero. Si osserva solo una riduzione della durata del rialzo febbrile. Inoltre, l'impiego di alte dosi aumenta il rischio di eventi avversi, in particolare di coinfezioni.[38a]
In totale controtendenza rispetto a tutte le prove disponibili, a luglio i ricercatori dello studio randomizzato e controllato RECOVERY hanno pubblicato i dati preliminari favorevoli all'impiego del desametasone nei casi gravi. Lo steroide avrebbe ridotto la mortalità a 38 giorni (pazienti in ventilazione meccanica rischio relativo 0,65, pazienti in ossigenoterapia rischio relativo 0,8).[38b]
Sulla base di questi risultati, l'EMA ha approvato l'impiego del desametasone per il trattamento di pazienti con COVID-19 che richiedono ossigeno o ventilazione meccanica.[38c]
Allo studio RECOVERY si sono aggiunte altre prove di efficacia degli steroidi, e soprattutto dell'idrocortisone e del desametasone su riduzione della mortalità, gravità del decorso, durata della ventilazione assistita e dell'ossigenoterapia.[38d]
Anche la metanalisi del gruppo di lavoro REACT (WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) ha confermato, sulla base di 7 studi controllati e randomizzati una riduzione della mortalità a 28 giorni con l'uso di corticosterodi sistemici.[38e]
Dati suggestivi, per quanto preliminari, di un possibile effetto favorevole dei glicocorticoidi derivano anche dalla prima edizione della *living network* metanalisi internazionale basata su studi clinici controllati.[10f]
Peraltro sono stati pubblicati altri studi con risultati negativi[38f] o non conclusivi.[38g]
Una revisione di 12 studi (2 studi controllati e randomizzati e 10 studi di coorte con marcata eterogeneità) pubblicati fino ad agosto (15.754 pazienti coinvolti) conclude che l'impiego di steroidi non riduce la mortalità né la durata del ricovero e dell'eliminazione virale.[38h]
Nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva o asma, sottogruppi a rischio maggiore di forme gravi di COVID-19, i corticosteroidi inalatori somministrati come terapia standard non sembrano invece in grado di modificare il rischio di mortalità. Pertanto non va modificata la terapia in atto.[38i]

Vaccino

Anche se le moderne tecnologie possono accelerare i tempi per l'individuazione e la messa a punto, qualsiasi candidato vaccinale deve seguire il percorso della ricerca clinica adottando disegni di studio controllati e randomizzati. Realisticamente, questo percorso richiede molti mesi.
La European Medicine Agency (EMA), pur ribadendo l'attuale indisponibilità di un farmaco e la necessità di procedure di validazione affidabili, ha dichiarato la propria disponibilità a coordinare e sostenere le attività di ricerca orientate allo sviluppo di un vaccino contro SARS-CoV-2.[39]
Una revisione, a cura di ricercatori cinesi e statunitensi descrive la struttura e la funzione delle proteine chiave di SARS-CoV-2, ponendo le basi per la progettazione e lo sviluppo di vaccini. Le proteine virali su cui si concentra l'interesse sono la proteina S (*spike*), per la possibilità di evocare una risposta da parte di anticorpi

neutralizzanti, e la proteina N (nucleocapside) per la possibilità di evocare una risposta anticorpale e cellulare.[40]
Sono in via di sviluppo 245 candidati vaccini, dei quali una quarantina sono in fase clinica.[40a,40b]
Le principali tecnologie adottate per lo sviluppo di questi farmaci sono:

- vaccini a virus attenuato o inattivato (tecnologia consolidata da tempo con la quale si producono diversi vaccini)
- vaccini basati sugli acidi nucleici (DNA o RNA), utilizzando le informazioni genetiche di una proteina virale, per SARS-CoV-2 la proteina *spike* (tecnologia che non ha precedenti)
- vaccini a vettore virale, utilizzando un virus innocuo per l'uomo (per esempio un adenovirus), geneticamente ingegnerizzato per essere vettore delle proteine virali contro le quali si vuole evocare la risposta immunitaria (tecnologia in via di sperimentazione per il vaccino anti Ebola)
- vaccini basati su proteine, utilizzano le proteine di superficie o loro porzioni, ovvero "Virus-Like Particles" (VLP, l'involucro esterno del virus privato del materiale genetico).

I primi risultati pubblicati in letteratura provengono da uno studio di fase I relativo a un vaccino sviluppato da un programma nazionale cinese. E' stato utilizzato un adenovirus di tipo 5 non replicante come vettore per la proteina *spike* di SARS-CoV-2 (Ad5-nCoV). Una singola dose di vaccino è risultata ben tollerata e capace di stimolare una risposta anticorpale adeguata nel 75% dei pazienti e anche una buona risposta cellulo-mediata. Gli eventi avversi sono stati lievi o moderati. Dai dati di questo primo studio sono stati selezionati i dosaggi da utilizzare per la fase 2 della sperimentazione.[41]
Sempre a uno studio di fase I si riferiscono i risultati preliminari sul vaccino mRNA-1273 sviluppato negli Stati Uniti, che agisce stimolando la produzione della proteina S. Tutti i 45 partecipanti sani (18-55 anni di età) hanno sviluppato dopo la somministrazione di 2 dosi di vaccino un titolo anticorpale elevato (dose-dipendente) neutralizzante SARS-CoV-2, simile a quello di pazienti guariti dall'infezione naturale dopo la prima dose di vaccino e superiore dopo la seconda dose. Quanto al profilo di sicurezza, si è osservato un forte rialzo febbrile (>39,5°C) in uno dei partecipanti dopo la seconda dose e reazioni avverse locali o sistemiche lievi-moderate.[41a]
Per quanto riguarda il cosiddetto vaccino di Oxford, che utilizza come vettore l'adenovirus ChAdOx1 nCoV-19 dello scimpanzé, i dati di fase I-II relativi a una sperimentazione controllata (1.007 partecipanti di 18-55 anni trattati con due dosi di vaccino a distanza di 28 giorni, 543 soggetti trattati con il candidato vaccino, 534 soggetti trattati con il vaccino tetravalente contro la meningite) fanno ben sperare. I vaccinati hanno sviluppato una risposta umorale e cellulare. Non sono segnalati eventi avversi gravi, anche se il vaccino ha indotto frequentemente eventi avversi poco controllati dal pretrattamento con paracetamolo.[41b]
I risultati degli studi di fase 2 e 3 relativi allo stesso vaccino, questa volta somministrato anche alla popolazione anziana (sottogruppi di 18-55 anni, 56-69 anni e >70 anni) confermano che è sicuro e ben tollerato, anche se meno immunogeno nel sottogruppo degli anziani rispetto agli altri sottogruppi. La risposta anticorpale persisteva a distanza di 28 giorni dalla vaccinazione in tutti i sottogruppi, la risposta cellulare ha mostrato un picco dopo 14 giorni.[41i]
Ha superato le fasi 1 e 2 della sperimentazione clinica, dimostrando un buon profilo di sicurezza e una adeguata immunogenicità sia nella formulazione senza adiuvante sia in quella con aggiunta di adiuvante un vaccino ricombinante derivato dalla glicoproteina *spike* e messo a punto dalla Coalition for Epidemic Preparedness Innovations con la tecnologia delle nanoparticelle.[41c]
Anche il vaccino sviluppato dalle autorità sanitarie russe e costituito da due adenovirus ricombinanti, di tipo 26 (rAd26) e di tipo 5 (rAd5), entrambi vettori della glicoproteina *spike* di SARS-CoV-2, ha superato la fase 1 e la fase 2[41d] ma sono emerse successivamente critiche sull'attendibilità dei risultati pubblicati.[41e]
Nel mese di agosto l'Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani ha avviato il reclutamento di volontari per valutare presso lo Spallanzani stesso e il Centro Ricerche Cliniche di Verona uno dei due vaccini italiani attualmente in fase di sviluppo con il sostegno del Ministero della Ricerca, il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) e la Regione Lazio.[41f]
Lo scenario è in rapida evoluzione, con la pubblicazione dei risultati di nuovi vaccini.[41g,41h]

Plasma

Per trattare alcuni pazienti del focolaio cinese sono stati utilizzati, con risultati incoraggianti, derivati del sangue contenenti il plasma di pazienti che hanno superato la fase acuta.[42-44] Tenendo conto di queste prove di efficacia, la FDA ha autorizzato l'impiego di questo derivato del sangue nei pazienti con COVID-19 grave.[45,46]

La Commissione Europea ha pubblicato le linee guida sulle modalità di raccolta, manipolazione, conservazione e trasfusione del plasma.[47]
Una revisione Cochrane sul plasma di convalescenti pubblicata a maggio 2020 conclude, sulla base di studi di qualità metodologica non buona, che al momento c'è incertezza sull'efficacia di questi interventi e auspica che vengano condotti studi controllati e randomizzati.[48]
Successivamente, un aggiornamento della stessa revisione (luglio 2020; 20 studi dei quali 1 controllato e randomizzato, 3 controllati non randomizzati, 16 non controllati; 5.443 partecipanti) conferma l'incertezza sull'efficacia del plasma. Circa il profilo di sicurezza sono segnalati eventi avversi gravi (grado 3 e 4) riferibili a reazioni allergiche o complicanze respiratorie e 15 decessi potenzialmente, probabilmente o certamente correlabili all'intervento. Gli autori della revisione segnalano che sono in corso 98 studi sul plasma o sulle globuline iperimmuni (50 dei quali randomizzati).[48a]
Il secondo aggiornamento (ottobre 2020, 19 studi dei quali 2 controllati e randomizzati, 8 controllati non randomizzati, 9 non controllati; 38.160 partecipanti) segnala che nessuno degli studi inclusi ha completato il processo di valutazione. La nuova analisi dei dati conferma l'incertezza sull'efficacia del plasma e delle globuline iperimmuni nel ridurre la mortalità generale e ammette la possibilità che migliori i sintomi clinici nel breve periodo (esito valutato a 5, 15 e 30 giorni). Il profilo di sicurezza è stato stimato in tutti gli studi selezionati: sono descritti eventi avversi gravi (di grado 3 e 4) in genere di natura allergica o respiratoria, ma anche su questo aspetto c'è incertezza in quanto non è possibile stabilire una relazione causale tra l'intervento e l'esito negativo. I ricercatori auspicano l'effettuazione di studi con disegno adeguato per sciogliere i dubbi attuali e segnalano che sono in corso 138 sperimentazioni con plasma iperimmune.[48b]
È stato autorizzato dal Comitato Etico dell'INMI Lazzaro Spallanzani lo studio TSUNAMI (TranSfUsion of coNvaleScent plAsma for the treatment of severe pneuMonIa due to SARS-CoV-2), uno studio nazionale comparativo randomizzato per valutare l'efficacia e il ruolo del plasma ottenuto da pazienti convalescenti da COVID-19. Lo studio, attivato su indicazione del Ministero della Salute, è promosso dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'AIFA e vede al momento coinvolti 56 centri, distribuiti in 12 Regioni.[48c]
Studi controllati e randomizzati su pazienti con forma grave di COVID-19 di confronto fra trattamento standard e aggiunta al trattamento standard di plasma di convalescenti non hanno rilevato differenze nella mortalità o nel tempo di miglioramento clinico fra trattati con plasma e non.[49a]
I dati disponibili indicano peraltro che una esigua minoranza di pazienti convalescenti o guariti possiede anticorpi neutralizzanti a titolo adeguato per consentire l'utilizzo terapeutico del plasma.[49b]
Uno studio statunitense coordinato dalla FDA ha valutato il profilo di sicurezza della somministrazione del plasma di convalescenti (eventi avversi gravi nelle prime 4 ore dopo la trasfusione: <1%) concludendo che, data l'elevata mortalità della malattia, il rapporto rischi/benefici è ampiamente a favore del trattamento.[49c]
I risultati di uno studio prospettico israeliano di dimensioni limitate suggeriscono che l'efficacia del trattamento con plasma dipenda in buona parte dal titolo degli anticorpi che riconoscono la proteina *spike*.[49d]

Anticorpi monoclonali

L'identificazione degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 dal plasma di pazienti convalescenti o guariti, può preludere al loro utilizzo selettivo o alla produzione di anticorpi monoclonali per l'impiego profilattico o terapeutico.[50-52]
Lo studio britannico RECOVERY comprende un braccio sperimentale che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia di due anticorpi monoclonali in cosomministrazione.[52a]
In uno studio di fase 2 multicentrico statunitense 452 pazienti con una forma di COVID-19 da lieve a moderata sono stati randomizzati a ricevere una singola infusione endovenosa dell'anticorpo monoclonale neutralizzante LY-CoV555 a tre diversi dosaggi (700 mg, 2.800 mg, 7.000 mg) o un'infusione placebo. L'esito primario valutato era il carico virale in undicesima giornata rispetto a quello di partenza. In una prima analisi *ad interim* i pazienti trattati con la dose di 2.800 mg avevano un carico virale significativamente inferiore rispetto ai trattati con placebo (p=0,02), mentre gli altri due dosaggi dell'anticorpo monoclonale ottenevano risultati analoghi al placebo. I trattati con l'anticorpo monoclonale nei primi giorni di terapia avevano una gravità dei sintomi leggermente inferiore rispetto ai controlli. Nel gruppo trattato era inoltre meno frequente il rischio di ospedalizzazione o di ricovero in terapia intensiva (1,6% rispetto a 6,3% nel gruppo placebo).[52b]

Farmaci innovativi

E' stato utilizzato con successo il recettore ACE2 ricombinante solubile, somministrato per via endovenosa, in una forma grave di COVID-19. Questo farmaco sperimentale si lega alla proteina *spike* neutralizzando l'attività virale ed evitando il danno ai diversi organi bersaglio.[52c]

Farmacovigilanza

L'utilizzo *off label* di farmaci già disponibili pone in primo piano la questione della sicurezza (eventi avversi, interazioni, controindicazioni in sottogruppi della popolazione con insufficienza epatica o renale, in gravidanza o nell'allattamento). Dall'esperienza cinese risulta un'elevata incidenza di eventi avversi (37,8%) nei pazienti trattati per COVID-19 soprattutto gastrointestinali ed epatici riconducibili nella maggior parte casi all'impiego di antivirali che richiede un'attenta attività di farmacovigilanza.[52d]
Riguardo al presunto effetto negativo delle terapie antipertensive a base di ACE inibitori o di sartani sulla trasmissione ed evoluzione della malattia da SARS-CoV-2, AIFA in un comunicato ha precisato che non ci sono in merito prove scientifiche derivanti da studi clinici ma solo ipotesi molecolari verificate con studi *in vitro*. Raccomanda quindi di non modificare la terapia antipertensiva in atto.[53] Successivi studi confermano questa posizione ipotizzando anche una possibile azione protettiva di questi farmaci.[54-60,60a,60b]
Alcune revisioni su pazienti ipertesi con COVID-19 indicano che la terapia con ACE inibitori o con sartani possa ridurre la mortalità o esiti clinicamente rilevanti come il ricovero in terapia intensiva, il ricorso alla ventilazione assistita, l'evoluzione verso una forma grave di polmonite.[61,61a]
Un effetto protettivo rispetto al rischio di contrarre una forma clinicamente grave o complicata è emerso anche da uno studio prospettico di coorte britannico che ha utilizzato le informazioni di oltre 8 milioni di assistiti da più di 1.200 medici di medicina generale del sistema sanitario nazionale.[61b]
Uno studio multicentrico italiano coordinato dall'ISS su oltre 43.000 pazienti ricoverati con COVID-19 conclude che l'impiego di antipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone non modifica il rischio di mortalità.[61c]
Si stanno diffondendo anche attraverso i *social* comunicazioni che sollevano dubbi riguardo al fatto che l'assunzione di FANS possa peggiorare la malattia da SARS-CoV-2. Al riguardo l'EMA in un comunicato ha dichiarato che non ci sono prove scientifiche che stabiliscano una relazione tra FANS e in particolare tra ibuprofene e il peggioramento della malattia.[62]

Linee guida

L'esperienza accumulata dai clinici di tutto il mondo su vari schemi di terapia empirica ha consentito di mettere a punto documenti di indirizzo sulla gestione della COVID-19. Si segnalano a questo proposito:

- le linee guida dell'IDSA (Infectious Diseases Society of America)[1]
- le pagine del BMJ Best Practice[2]
- le indicazioni per la gestione ambulatoriale della fase post-acuta sul BMJ[3]
- le linee guida della British Thoracic Society per i pazienti ricoverati in terapia intensiva[4]
- le indicazioni per la gestione ambulatoriale dell'American Academy of Family Physicians.[5]

1. Bhimraj A, Morgan R, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2020;DOI:10.1093/cid/ciaa478.
2. BMJ Best Practice. https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168
3. Greenhalgh T, Knight M, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ 2020;370:m3026.
4. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covid-pneumonia/
5. Cheng A, Caruso D, et al. Outpatient management of COVID-19: rapid evidence review. Am Fam Physician 2020;102:478-86.

Bibliografia

1. Sanders J, Monogue M, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.6019.
2. European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-risk-assessment-china-31-january-2020_0.pdf
3. EpiCentro. Coronavirus - Trasmissione, prevenzione e trattamento. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/trasmissione-prevenzione-trattamento
4. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Coronavirus, il punto sui farmaci. Primo piano del 7 febbraio 2020. https://www.iss.it/?p=4993

5. World Health Organization (WHO). WHO to accelerate research and innovation for new coronavirus. https://www.who.int/news-room/detail/06-02-2020-who-to-accelerate-research-and-innovation-for-new-coronavirus.
6. World Health Organization (WHO). "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments
7. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-l-ema-spinge-i-ricercatori-ue-a-dare-priorita-a-grandi-studi-controllati-randomizzati
8. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19
9. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del COVID-19. https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/azioni-intraprese-per-favorire-la-ricerca-e-l-accesso-ai-nuovi-farmaci-per-il-trattamento-del-covid-19
10. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19. Schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e relative modalità di prescrizione. https://aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19
11. Chu C, Cheng V, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004;59:252-6.
12. Cao B, Wang Y, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001282.
13. Yousefifard M, Zali A, Mohamed Ali K, et al. Antiviral therapy in management of COVID-19: a systematic review on current evidence. Arch Acad Emerg Med 2020;8:e45.
14. Slomski A. No benefit for lopinavir-ritonavir in severe COVID-19. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.6793.
15. Sheahan T, Sims A, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020;11:222.
16. Holshue M, DeBolt C, et al; for the Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001191.
17. Wang M, Cao R, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;DOI:10.1038/s41422-020-0282-0.
18. Grein J, Ohmagari N, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2007016.
19. Wang Y, Zhang D, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)31023-0.
20. Beigel J, Tomashek K, et al; ACTT-1 study group members. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Final report. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2007764.
21. Gao J, Tian Z et al. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020;DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
22. Cortegiani A, Ingoglia G, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Critical Care 2020;DOI:10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
23. Tang Wei, Cao Zhujun, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial BMJ 2020; DOI:https://doi.org/10.1136/bmj.m1849
24. Borba M, Val F, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2020;3:e208857.
25. Geleris J, Sun Y, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2012410.
26. Mahévas M, Tran V, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with cCOVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data BMJ 2020;DOI:10.1136/bmj.m1844.
27. Rosenberg E, Dufort E, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.8630.
28. Hernandez A, Roman Y, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19. A living systematic review. Ann Intern Med 2020;DOI:10.7326/M20-2496.
29. Mehra M, Desai S, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
30. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). AIFA sospende l'autorizzazione all'utilizzo di idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19 al di fuori degli studi clinici https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-sospende-l-autorizzazione-all-utilizzo-di-idrossiclorochina-per-il-trattamento-del-covid-19-al-di-fuori-degli-studi-clinici
31. Xu X, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. ChinaXiv:202003.00026v1
32. Luo P, Liu Y, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. J Med Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.25801.
33. Alzghari S, Acuña V. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. J Clin Virol 2020;DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104380.
34. Tang N, Li D, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020;DOI:10.1111/jth.14768.
35. Tang N, Bai H, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020;DOI:10.1111/jth.14817.
36. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7
37. Thachil J, Tang N, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020;18:1023-6.
38. Yang Z, Liu J, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. J Infect 2020;DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.062.
39. European Medicine Agency (EMA). EMA to support development of vaccines and treatments for novel coronavirus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-support-development-vaccines-treatments-novel-

coronavirus_en.pdf
40. Wang N, Shang J, et al. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. Front Microbiol 2020;DOI:10.3389/fmicb.2020.00298.
41. Zhu F, Li Y, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet 2020; DOI:10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
42. Shen C, Wang Z, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.4783
43. Zhang B, Liu S, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection, Chest 2020;DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039
44. Duan K, Liu B, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci USA 2020;DOI:10.1073/pnas.200416811.
45. Tanne J. COVID-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. Brit Med J 2020; DOI:10.1136/bmj.m1256
46. Food and Drug Administration (FDA). Investigational COVID-19 convalescent plasma - emergency INDs. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds
47. European Commission (EU). Directorate General for Health and Food Safety. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf
48. Valk S, Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020;DOI:10.1002/14651858.CD013600.
49. Li L, Zhang W, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19 . A randomized clinical trial. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.10044.
50. Pinto D, Park Y, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2349-y.
51. Ju B, Zhang Q, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2380-z.
52. Shi R, Shan C, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. Nature 2020; DOI:10.1038/s41586-020-2381-y.
53. Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). Precisazioni AIFA su malattia da coronavirus COVID-19 ed utilizzo di ACE inibitori e sartani. https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/precisazioni-aifa-su-malattia-da-coronavirus-covid-19-ed-utilizzo-di-ace-inibitori-e-sartani
54. Patel A, Verma A, et al. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.4812.
55. McMurray J, Pfeffer M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMsr2005760
56. Christopher J, Tignanelli C, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? Lancet Resp Med 2020; DOI:10.1016/S2213-2600(20)30153-3.
57. Li J, Wang X, et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020;DOI:10.1001/jamacardio.2020.1624.
58. Vaduganathan M, Vardeny O, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;382:1653-9.
59. de Abajo F, Rodríguez-Martín S, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
60. Guo X, Zhu Y, et al. Decreased mortality of COVID-19 with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors therapy in patients with hypertension. A meta-analysis. Hypertension 2020;DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15572.
61. Zhang P, Zhu L, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circ Res 2020;DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
62. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19

Aggiornamento del 03-07-2020

10a. Rapporto ISS COVID-19 n. 48/2020. Strategie immunologiche ad interim per la terapia e prevenzione della COVID-19. Versione del 4 giugno 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-48-2020.pdf
20a. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Raccomandata l'autorizzazione nell'UE per il primo trattamento per COVID-19.
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.06.25_Com_EMA_autorizzazione_UE_1_trattamento_COVID-19.pdf/72cdf201-4bad-93cb-2a56-614cbb682ee7
30a. Boulware D, Pullen M, et al. A Randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2016638.
33a. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). COVID-19: Studio randomizzato italiano, nessun beneficio dal tocilizumab. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/823882/Comunicato_AIFA_n.600.pdf/158129e8-6cf2-1c5a-1fca-5f6072536f44
37b. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Approach - BMJ best practice.
https://bestpractice.bmj.com/topics/engb/3000168/management-approach
37c. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected
38a. Lu S, Zhou Q, et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-

analysis. Ann Transl Med 2020;DOI:10.21037/atm-20-3307.
38b. Horby P, Lim W, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary report. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2021436.
49b. Robbiani D, Gaebler C, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2456-9.
49c. Joyner M, Wright R, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. J Clin Invest 2020;DOI:10.1172/JCI140200.

Aggiornamento del 03-08-2020

10d. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Gli studi interventistici per l'emergenza Covid-19. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/Infografica_dati12102020_6a%20uscita.pdf
10e. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1202341/AIFA_Rapporto_uso_farmaci_durante_epidemia_COVID-19.pdf/39f3399f-3bb0-e02c-5149-286135cc4e44
41a. Jackson L, Anderson E, et al for the mRNA-1273 Study Group. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary report. New Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2022483.
41b. Pedro M Folegatti P, et al, on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
48a. Piechotta V, Chai K, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev 2020;7:CD013600. DOI:10.1002/14651858.CD013600.pub2.
60a. Flacco M, Acuti Martellucci C, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. Heart 2020;DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317336.
60b. Grasselli G, Greco M, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA 2020;DOI:10.1001/jamainternmed.2020.3539.

Aggiornamento del 07-09-2020

5a. Schmidt M, Hajage D, et al for the Groupe de Recherche Clinique en REanimation et Soins intensifs du Patient en Insuffisance Respiratoire aiguE (GRC-RESPIRE) Sorbonne Université, and the Paris-Sorbonne. ECMO-COVID investigators Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2020;DOI:10.1016/S2213-2600(20)30328-3.
10f. Chandrasekar V, Venkatesalu B, et al. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. J Med Virol 2020;DOI:https://doi.org/10.1002/jmv.26302.
10g. Siemieniuk R, Bartoszko J, et al. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020;DOI:10.1136/bmj.m2980.
20b. Spinner C, Gottlieb R, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2020:DOI:10.1001/jama.2020.16349.
20d. Rochwerg B, Agarwal A, et al. Remdesivir for severe COVID-19: a clinical practice guideline. BMJ 2020;370:m2924.
28a. Boulware D, Pullen M, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2016638.
33b. Guaraldi G, Meschiari M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020;DOI:10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
33d. Lan S, Lai C, et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2020;DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.106103.
38d. Tomazini B, Maia I, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19. The CoDEX randomized clinical trial. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.17021.
38e. 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 2020;DOI:10.1001/jama.2020.17023.
38f. Dequin P, Heming N, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.16761.
38g. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain randomized clinical trial. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.17022.
41c. Keech C, Albert G, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2026920.
41d. Logunov D, Dolzhikova I, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
41e. Abbott A. Researchers highlight 'questionable' data in Russian coronavirus vaccine trial results. Nature 15-09-2020. https://www.nature.com/articles/d41586-020-02619-4
61a. Barochiner J, Martinez R. Use of inhibitors of the renin-angiotensin system in hypertensive patients and COVID-19 severity. A systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2020;DOI:10.1111/jcpt.13246.
61b. Hippisley-Cox J, Young D, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. Heart 2020;DOI:10.1136/heartjnl-2020-317393.

Aggiornamento del 05-10-2020

6a. World Health Organization (WHO). Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-

ncov/accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine
14a. RECOVERY. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery
38c. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Comunicazione EMA sull'uso del desametasone nei pazienti COVID-19. https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-sull-uso-del-desametasone-nei-pazienti-covid-19
38i. Schultze A, Walker A, et al , for the OpenSAFELY Collaborative. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. Lancet Respir Med 200;DOI:10.1016/S2213-2600(20)30415-X.
40a. World Health Organization (WHO). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines
40b. London School of Hygiene and Tropical Medicine -National Institute of Health (NIH). COVID-19 vaccine tracker. https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
41f. INMI Lazzaro Spallanzani. Vaccino COVID. https://www.inmi.it/vaccino-covid
48c. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Autorizzato studio nazionale TSUNAMI su efficacia e ruolo del plasma dei pazienti convalescenti da COVID-19. https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/autorizzato-studio-nazionale-tsunami-su-efficacia-e-ruolo-del-plasma-dei-pazienti-convalescenti-da-covi-19
49d. Maor Y, Cohen D, et al. Compassionate use of convalescent plasma for treatment of moderate and severe pneumonia in COVID-19 patients and association with IgG antibody levels in donated plasma. EClinMed 2020;DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100525.
52a. Baum A, Fulton B, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. Science 2020;DOI:10.1126/science.abd0831.
52c. Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. Lancet Respir Med 2020; DOI:10.1016/S2213-2600(20)30418-51.
61c. Trifirò G, Massari M, et al; ITA-COVID-19: RAAS inhibitor group. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of death in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective Italian cohort study of 43,000 patients. Drug Saf 2020;DOI:10.1007/s40264-020-00994-5.

Aggiornamento del 10-11-2020

6b. University of Oxford. RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) trial. https://www.recoverytrial.net/
6c. Ader F, and Discovery French Trial Management Team. Protocol for the DisCoVeRy trial: multicentre, adaptive, randomised trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults. BMJ open 2020; DOI:10.1136/bmjopen-2020-041437.
7a. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). AIFA firma appello "Nature" - Un network europeo di agenzie nazionali per la risposta all'emergenza COVID-19 e ad altre epidemie. https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-firma-appello-nature-un-network-europeo-di-agenzie-nazionali-per-la-risposta-all-emergenza-covid-19-e-ad-altre-epidemie.
10b. Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2020. Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+15_2020+farmaci+online.pdf/b4543ab6-e72c-c978-d150-8c926b8b612d?t=1587107283446
10c. Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020. Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+51_2020.pdf/01dcd756-8cce-0b08-6573-be67872cded1?t=1592838400233
14b. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
14c. WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020;DOI:10.1101/2020.10.15.20209817.
20c. Wilt T, Kaka A, et al. Remdesivir for adults with COVID-19: a living systematic review for an American College of Physicians Practice Points. Ann Intern Med 2020;DOI:10.7326/M20-5752.
30b. RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med 2020;DOI:NEJMoa2022926.
33c. Alzghari S, Acuña V. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. J Clin Virol 2020;DOI:10.1016/j.jcv.2020.104380.
38h. Sarkar S, Khanna P, et al. Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2020;DOI:10.1002/jmv.26483.
41g. Sahin U, Muik A, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. Nature 2020;586:594-9.
41h. Poland G, Ovsyannikova I, et al. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)32137-1.
48b. Chai K, Valk S, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev 2020;DOI:10.1002/14651858.CD013600.pub3.
52b. Chen P, Nirula A, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2029849.
52d. Sun J, Deng X, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital Pharmacovigilance System. Clin Pharmacol Ther 2020;DOI:10.1002/cpt.1866.

Aggiornamento del 07-12-2020

20e. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity trial results. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2023184.
20f. World Health Organization (WHO). WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients.

https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients
30c. European Medicine Agency (EMA). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 23-26 November 2020. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020
37a. Spyropoulos A, Levy J, et al; Subcommittee on perioperative, critical care thrombosis, haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication. Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020;DOI:10.1111/jth.14929.
41i. Ramasamy M, Minassian A, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)32466-1.
49a. Simonovich V, Burgos Pratx L, et al; PlasmAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2031304.

6. La gestione di particolari sottogruppi

Punti chiave

- **Gravidanza e allattamento**
- **Età pediatrica**
- **Pazienti con comorbilità**
- **Trasfusioni e trapianti**
- **Telemedicina e assistenza telefonica**

In sintesi

COVID-19 è una malattia nuova che richiede cautela nella gestione di alcuni sottogruppi della popolazione generale come la coppia madre-neonato o i bambini. Ci sono inoltre sottogruppi di pazienti più esposti a sviluppare forme gravi e complicate, come le persone con fragilità, malattie preesistenti o sottoposti a trattamenti che riducono le difese dell'organismo. La pandemia da COVID-19 ha inoltre richiesto la messa a punto di modalità di assistenza a distanza del paziente.

Gravidanza e allattamento[1,2]

Le donne in gravidanza sono considerate una popolazione a rischio per le infezioni respiratorie virali, come le infezioni da COVID-19 e l'influenza stagionale. Al momento non sembra che le donne in gravidanza abbiano un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale di infettarsi né di manifestare una forma grave di malattia. Occorre però sottolineare che queste informazioni si basano su studi di dimensioni limitate, in gran parte osservazionali, e si riferiscono a donne che hanno contratto l'infezione nell'ultimo trimestre di gravidanza.
L'ISS ha pubblicato il rapporto tecnico sulla gravidanza, l'allattamento e la gestione dei primi anni di vita.[3]

Il rischio di infezione

Uno dei primi studi disponibili su 9 donne in gravidanza (36-39 settimane di età gestazionale) con malattia respiratoria acuta e infezione accertata, che hanno partorito con taglio cesareo, non ha rilevato alcun caso di trasmissione verticale dell'infezione al feto. A parte un caso di basso peso per l'età gestazionale in una gravida che però aveva una storia di preeclampsia, che poteva spiegare il dato, non sono state osservate conseguenze.[2]
Altri studi hanno confermato, in caso di infezione materna sintomatica nel terzo trimestre di gravidanza, esiti materno-fetali favorevoli. Il sintomo più comune nei neonati è la dispnea.[4,5]
In un primo tempo, sulla base dei dati raccolti da un numero limitato di donne in gravidanza e di neonati nati da madri sintomatiche per COVID-19 che non hanno dimostrato la presenza del virus nel liquido amniotico o nel sangue neonatale prelevato da cordone ombelicale, è stata esclusa la trasmissione verticale.[6,7]
Solo recentemente è stata dimostrata questa possibilità, che viene comunque considerata rara,[8] nel caso di una madre con infezione confermata che ha dato alla luce una neonata in buone condizioni generali che ha mostrato però uno spiccato movimento anticorpale specifico (IgM e IgG) e una vivace risposta citochinica (IL-6 e IL-10) accompagnata da leucocitosi. La TC del torace della piccola è risultata negativa, così come la rRT-PCR sul tampone naso-faringeo.[9]
Un altro studio su 6 coppie madre-bambino ha confermato la presenza di movimenti anticorpali di IgM e IgG in neonati in buone condizioni generali da madri con infezione. Gli autori dello studio sottolineano che poiché le IgM materne non attraversano la placenta, il loro riscontro nel sangue del neonato può indicare una risposta in utero al passaggio transplacentare di SARS-CoV-2.[10]
Si segnala un caso di aborto nel secondo trimestre di gravidanza in una donna COVID-19 positiva. L'istologia placentare ha messo in luce infiltrati infiammatori ma non è possibile affermare che il virus abbia attraversato la placenta. Non è chiaro neppure se il virus sia responsabile dell'aborto.[11]
In caso di infezione materna, non si esclude a oggi un aumento del rischio di rottura prematura delle membrane, di parto pretermine, di tachicardia fetale e di distress fetale.[12] Inoltre il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists britannico ha segnalato un possibile aumento del rischio di tromboembolismo venoso in gravidanza a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2.[13]

Più recentemente, uno studio prospettico basato sui dati della sorveglianza ostetrica britannica UKOSS (194 centri, 427 donne gravide nel secondo o terzo trimestre giunte all'osservazione dal 1° marzo al 14 aprile incidenza stimata di infezione in gravidanza 4,9% per 1000 gestazioni) ha stabilito che la malattia ha in genere un decorso di gravità moderata (10% dei casi con necessità di supporto respiratorio, 1% mortalità) e che la trasmissione al neonato non è frequente (5%).[13a]
Una revisione sistematica di 9 articoli conferma l'andamento meno aggressivo della COVID-19 nel sottogruppo delle donne in gravidanza rispetto alla popolazione generale, la frequenza elevata di un decorso asintomatico (67% dei casi) e della negatività del tampone a fronte di un quadro radiologico suggestivo. Peraltro riporta una frequenza più elevata di nascita pretermine (63,%), basso peso alla nascita (76,9%), ricovero in terapia intensiva neonatale (42,8%). La trasmissione verticale sarebbe infrequente.[13b]
Una recente revisione sistematica a firma di ricercatori italiani, su 13 studi osservazionali, tutti condotti in Cina, ha prodotto però stime meno ottimistiche sul decorso di COVID-19 in gravidanza. La malattia sarebbe spesso sintomatica (febbre 76% dei casi, tosse 38%), clinicamente grave (20% dei casi in terapia intensiva) e con complicanze ostetriche (45%).[13c]
In controtendenza rispetto al quadro rassicurante finora desumibile, sono i dati raccolti dal sistema di sorveglianza statunitense che comprendeva 461.825 donne in età fertile (per l'88,7% asintomatiche) di cui era noto la stato di gravidanza. Le donne in gravidanza (n=23.434) avevano un aumento del rischio di ricovero in terapia intensiva, di ventilazione invasiva o ECMO e di mortalità.[13d]
Sono descritti infine casi di passaggio virale con grave sofferenza placentare e necessità di ricorso alla terapia intensiva neonatale oltre che complicati da un interessamento neurologico.[13e]
Uno studio condotto presso l'Ospedale universitario St. George di Londra ha confrontato l'incidenza di natimortalità dal primo febbraio al 14 giugno 2020 rispetto a un momento prepandemico (primo ottobre 2019-31 gennaio 2020), individuandone un significativo aumento.[13f]
Le revisioni sistematiche a oggi disponibili confermano la rarità della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2 e la tendenza a un decorso asintomatico, per quanto siano descritti casi gravi (parto prematuro, neonato piccolo per l'età gestazionale o basso peso alla nascita, insufficienza respiratoria o asfissia neonatale, polmonite) o fatali (morte fetale o neonatale). L'isolamento del virus da placenta, liquido amniotico, cordone ombelicale, secrezioni vaginali materne e dal latte materno e la presenza di movimenti anticorpali di IgM e IgG sono incostanti. Tuttavia è indicato indagare con attenzione la situazione della coppia madre bambino e porre la madre positiva in quarantena. La modalità del parto (naturale o cesareo), dell'allattamento (al seno o artificiale) e della gestione del neonato (convivenza o allontanamento dalla madre) non sembrano decisivi per il rischio di trasmissione.[13c,13g,13h,13i]

La gestione del parto e dell'allattamento

Per quanto riguarda la gestione ospedaliera dei casi sospetti o certi in gravidanza, valgono le raccomandazioni generali per la gestione delle condizioni infettive.
La Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (ISIDOG) ha raccomandato rigorose misure igieniche tra cui l'utilizzo della mascherina, l'igiene delle mani e il distanziamento sociale.[14] Non viene esclusa la necessità di isolamento di madre o neonato.
Allo stato attuale delle conoscenze e qualora non sussistano specifiche indicazioni cliniche materne o fetali, per le donne con sospetta infezione da SARS-CoV-2 o affette da COVID-19 non sembra opportuno ricorrere elettivamente al taglio cesareo, rimanendo valide le indicazioni correnti all'espletamento del parto per via vaginale o chirurgica.[1]
Uno studio spagnolo segnala anzi che il parto con taglio cesareo può comportare un aumento del rischio di complicanze per le donne con positività a SARS-CoV-2.[14a]
L'eventuale separazione temporanea del neonato dalla madre durante il ricovero deve essere attentamente ponderata dal team ospedaliero insieme alla madre, valutando i rischi e i benefici di questa scelta, incluso il potenziale effetto protettivo del colostro, del latte materno e dell'allattamento.
Uno studio statunitense condotto su 1.481 parti consecutivi (8% da gestanti positive a SARS-CoV-2) conferma che la trasmissione perinatale è improbabile, se vengono prese le corrette precauzioni, e che non è rischioso che i neonati restino in stanza con le loro madri e vengano allattati al seno se vengono adottate le strategie di protezione e prevenzione. Dei 120 neonati (44% nati con taglio cesareo, 83% nati a termine) nessuno è risultato positivo a 24 ore di vita; nessuno di quelli che hanno completato i controlli a 5-7 giorni e a 14 giorni di vita è risultato positivo. Nessuno dei neonati aveva sintomi di COVID-19.[14b]

Il virus non è stato rilevato nel latte materno raccolto dopo la prima poppata (colostro) delle donne affette; in almeno un caso sono stati invece rilevati anticorpi anti SARS-CoV-2. C'è stata la segnalazione di un'infezione sintomatica di una coppia madre-neonato, in cui il SARS-CoV-2 è stato rilevato nel latte raccolto dopo la poppata.[15]
Raccogliendo campioni di latte materno in momenti diversi nel corso dell'infezione, una ricerca statunitense ha concluso che l'RNA virale è raramente presente e non ha la capacità di replicarsi in coltura.[15a]
Date le informazioni scientifiche disponibili e il potenziale protettivo del latte materno, si ritiene che, nel caso di una donna con sospetta infezione da SARS-CoV-2 o affetta da COVID-19, in condizioni cliniche che lo consentano e nel rispetto del suo desiderio, l'allattamento debba essere avviato e mantenuto direttamente al seno o con latte materno spremuto, adottando tutte le precauzioni igieniche per evitare il contagio attraverso le mani e le goccioline di saliva (uso di mascherina durante la poppata).[7]
Si segnala che sul sito dello United Nations Children's Fund (UNICEF) sono riportate le domande frequenti (FAQ) basate sulle raccomandazioni dell'OMS.[16]
Le operatrici sanitarie in gravidanza dopo la 28ª settimana dovrebbero evitare il contatto diretto con le pazienti con infezione sospetta o accertata da SARS-CoV-2; prima della 28ª settimana possono proseguire con l'attività professionale, a condizione che utilizzino adeguati dispositivi di protezione individuale.[17,18]

Le indicazioni per il percorso nascita[1]

La circolare del Ministero della Salute del 31 marzo 2020, facendo riferimento alle raccomandazioni espresse da Società Italiana di Neonatologia (SIN) e Società Italiana di Pediatria (SIP) ha stabilito indicazioni per il percorso nascita, sintetizzate di seguito.

Gravidanza e parto
Le prestazioni del percorso nascita vanno garantite a tutte le donne, anche in questo periodo di emergenza, nelle settimane previste di epoca gestazionale, con l'obbligo di adottare tutte le disposizioni di sicurezza. L'operatore che segue la gravidanza deve comunque favorire la possibilità di posticipare i controlli differibili al fine di ridurre al minimo i contatti, dandone evidenza documentale nella cartella clinica.
Il Pronto soccorso ostetrico di ogni Punto nascita deve prevedere un'area di pre-*triage*.
Il tampone naso-faringeo alla gestante per sospetto di COVID-19 deve essere effettuato in caso di:
- insorgenza acuta di sindrome respiratoria associata a rischio per provenienza geografica, senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica
- qualsiasi infezione respiratoria con storia di contatto stretto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi
- a tutte le donne gravide con quadro clinico suggestivo di infezione respiratoria che necessitino di ricovero ospedaliero, senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica.

Per le gestanti ci si baserà sui seguenti criteri clinico/diagnostici: presenza di febbre ≥37,5°C e/o tosse e sintomi respiratori, a insorgenza acuta, associati a dispnea, definita come saturazione di ossigeno ≤95% e/o frequenza respiratoria >20 atti/minuto (criteri MEOWS).
Le donne gravide positive che necessitano di ricovero devono essere seguite esclusivamente presso i Punti nascita Hub, ovvero Punti nascita di II livello individuati da ciascuna Regione e Provincia autonoma.
In attesa della conferma dei dati di laboratorio, i casi sospetti sono gestiti dalla struttura a cui afferisce la donna gravida individuando un luogo di isolamento (stanza con bagno) dove la gestante venga assistita da personale sanitario formato – ostetriche e ginecologi – dotato di DPI previsti dalla normativa vigente. Nel caso in cui il tampone risulti positivo, in assenza di controindicazioni al trasferimento, la paziente verrà trasferita per la successiva gestione del caso, presso uno dei Centri Hub di riferimento identificati a livello regionale. La paziente dovrà indossare la mascherina chirurgica e il personale sanitario deve indossare adeguati DPI.
Ogni Punto nascita deve predisporre un percorso per la gestione dell'assistenza ostetrica al travaglio/parto dei casi sospetti o accertati per eventuali situazioni in cui vi sia una controindicazione al trasferimento della donna gravida.
In relazione alle attuali limitate conoscenze e agli esiti dell'unico studio effettuato in Cina in cui non è stata dimostrata la presenza del SARS-CoV-2 in sangue da cordone ombelicale, liquido amniotico e latte materno, non vi è indicazione elettiva al taglio cesareo nelle donne affette da COVID-19 e rimangono valide le indicazioni attuali al taglio cesareo.
Per tutte le gestanti risultate positive al test va raccolto un tampone placentare e conservati gli annessi. Per il neonato va raccolto il tampone naso-faringeo per RT-PCR.

Puerpera e neonato
E' da privilegiare la gestione congiunta di madre e neonato, ai fini di facilitare l'interazione e l'avvio dell'allattamento materno. Qualora la madre sia paucisintomatica e si senta in grado di gestire autonomamente il neonato, madre e neonato possono essere gestiti insieme, in attesa della risposta del test effettuato sulla madre dal laboratorio di riferimento regionale. Se il test sulla madre è positivo, è applicabile

il *rooming-in* madre e neonato, applicando le normali precauzioni delle malattie respiratorie a trasmissione aerea.
La madre deve adottare tutte le precauzioni possibili per evitare di trasmettere il virus al proprio bambino, lavarsi le mani e indossare una mascherina chirurgica mentre allatta. Nel caso si utilizzi latte materno spremuto con tiralatte manuale o elettrico, la madre deve lavarsi le mani e seguire le raccomandazioni per una corretta pulizia degli strumenti dopo ogni utilizzo. Se vi è la possibilità, considerare l'utilizzo di latte umano donato.
Se la madre ha un'infezione respiratoria francamente sintomatica, madre e neonato vengono transitoriamente separati, in attesa della risposta del test effettuato sulla madre:
- se il test risulta positivo, madre e neonato continuano a essere gestiti separatamente;
- se il test risulta negativo, è applicabile il *rooming-in* per madre e neonato.

Una volta migliorate le condizioni cliniche della madre, il neonato potrà essere allattato direttamente al seno. La decisione di separare o meno madre e neonato va comunque presa per ogni singola coppia tenendo conto dell'informazione-consenso dei genitori, della situazione logistica dell'ospedale ed eventualmente anche della situazione epidemiologica locale. In caso di separazione del neonato dalla madre si raccomanda l'uso del latte materno spremuto o donato.
In caso di puerpera SARS-CoV-2 positiva, vanno sempre seguite rigorose misure per prevenire l'eventuale trasmissione dell'infezione. Vanno quindi tutelati il neonato, gli altri pazienti ospedalizzati e il personale sanitario. I casi confermati di COVID 19 devono essere ospedalizzati, ove possibile, in stanze di isolamento singole con pressione negativa, con bagno dedicato e, possibilmente, anticamera. Qualora ciò non sia possibile, il caso confermato deve comunque essere ospedalizzato in una stanza singola con bagno dedicato e trasferito ove possibile in una struttura con idonei livelli di sicurezza. Si raccomanda che tutte le procedure che possono generare aerosol siano effettuate in una stanza d'isolamento con pressione negativa. Il personale sanitario in contatto con un caso sospetto o confermato di COVID-19 deve indossare DPI adeguati, consistenti in filtranti respiratori FFP2 (utilizzare sempre FFP3 per le procedure che generano aerosol), protezione facciale, camice impermeabile a maniche lunghe, guanti. La compatibilità dell'allattamento materno con farmaci eventualmente somministrati alla donna con COVID-19 va valutata caso per caso.

Neonati positivi per SARS-CoV-2 necessitanti di terapia intensiva
Neonati e lattanti di peso <5 kg con positività confermata per SARS-CoV-2 e necessità di terapia intensiva neonatale devono essere trasferiti presso Centri di terapia intensiva neonatale identificati, con l'attivazione del Sistema di trasporto neonatale in emergenza (STEN).

Comunicazione-informazione
I professionisti devono assicurare, a ogni donna/coppia, adeguate forme di comunicazione, informazioni coerenti e chiare, anche a fronte delle limitate conoscenze attuali e condividere tutte le scelte del percorso assistenziale garantendo il necessario supporto.

1. COVID-19: indicazioni per gravida-partoriente, puerpera, neonato e allattamento. Circolare del 31 marzo 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73787&parte=1%20&serie=null

Età pediatrica

Gli studi sul focolaio cinese mostrano che i bambini erano spesso asintomatici o paucisintomatici. La minoranza di bambini ricoverati aveva una sintomatologia caratterizzata da febbre, tosse, diarrea e rinorrea; raramente vomito, tachipnea, astenia e faringodinia.[19-23]
Lo studio osservazionale CONFIDENCE (Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments) ha coinvolto 100 bambini e ragazzi sotto i 18 anni (età media 3,3 anni) con diagnosi di COVID-19 confermata valutati in 17 Pronto soccorso pediatrici italiani. Il 12% del campione aveva sintomi clinicamente rilevanti e il 56% era febbrile, il 4% aveva una saturazione di ossigeno <95%. Dei 9 bambini che hanno richiesto supporto respiratorio, 6 avevano comorbilità.[24]
Per quanto il decorso della malattia in età pediatrica sia lieve o moderato, sono descritti casi con complicanze gravi a livello cardiovascolare, ematologico, respiratorio e gastrointestinale.[25-27,27a]
Anche nei bambini e negli adolescenti è stato descritto l'interessamento dermatologico con un rash petecchiale simile a quello della *dengue,* o di vescicole tipo varicella, o acrocianosi da vasculite alle estremità e fenomeni vasculitici isolati, per lo più a decorso benigno e risoluzione spontanea dopo 12-20 giorni.
Circa la probabilità di infezione in età pediatrica i dati sono contrastanti. Un'indagine retrospettiva di coorte, effettuata a Shenzhen su 391 casi e su 1.286 contatti stretti indica che il tasso medio d'infezione non differisce significativamente in relazione all'età e al genere: quello dei bambini sotto i 10 anni è del tutto simile a quello degli adulti (7,4% rispetto a 6,6%).[20]

Di segno diverso sono i dati raccolti nel focolaio di Vo' Euganeo (85,9% della popolazione sottoposta a test molecolare) dove nessuno dei 234 bambini tra 0 e 10 anni è risultato positivo al virus, anche se convivente con adulti con infezione. Nella fascia d'età 11-20 anni era positivo al tampone l'1%.[28]
Un'indagine condotta su pazienti in ingresso all'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano per cause diverse da COVID-19 e asintomatici ha rilevato una frequenza di positività dell'1,2% nei bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età e del 9,2% tra gli adulti.[28a]
E' incerta la relazione tra carica virale e clinica, dal momento che uno studio segnala una carica maggiore nei neonati rispetto ai bambini e agli adolescenti ma una minore intensità della sintomatologia.[29]
E' stato accertato che nei bambini l'espressione di ACE2 a livello della mucosa nasale è inferiore rispetto agli adulti e che tale espressione ha un andamento età dipendente.[30]
Al momento l'indicazione è di considerare i bambini con positività al SARS-CoV-2 capaci di trasmettere l'infezione al pari degli adulti e di adottare le stesse misure di prevenzione e contenimento sia nei contesti assistenziali, sia nella vita quotidiana.[31,32]
Uno studio di coorte ha raccolto da 82 centri in 25 Paesi europei i dati sulla popolazione pediatrica. Dei 582 confermati dalla diagnosi molecolare (età mediana 5 anni, lieve prevalenza dei maschi), il 25% aveva comorbilità, il 62% ha richiesto un ricovero ospedaliero e l'8% un ricovero in terapia intensiva. La letalità è stata dello 0,69%.[32a]
Nel sistema di sorveglianza integrata dell'ISS i casi pediatrici (soglia di età 18 anni, raccolta dati maggio 2020) rappresentano l'1,8% del totale delle infezioni, hanno un'età mediana di 11 anni e sono per il 51,4% maschi. Il 13,3% dei bambini è stato ricoverato in ospedale (e, tra questi, il 3,5% in terapia intensiva) e il 5,4% aveva comorbilità. La malattia è stata lieve nel 32,4% dei casi e grave nel 4,3%; si sono verificati 4 decessi. Il rischio di sviluppare un quadro grave è inversamente correlato all'età (ed è maggiore nel primo anno di vita) e direttamente correlato alla presenza di comorbilità.[32b]
I ricercatori del Children's National Hospital di Washington segnalano che nella popolazione pediatrica influenza stagionale e COVID-19 hanno un decorso molto simile in termini di gravità (tassi di ricovero ospedaliero o in terapia intensiva e di ricorso alla ventilazione assistita) e differenziabile clinicamente per una maggiore frequenza di sintomi generali, gastroenterici e di febbre, ma non di sintomi respiratori nei casi di COVID-19.[32c]
Un ampio studio di coorte statunitense (135.□794 casi di SARS-CoV-2 sotto i 25 anni di età, individuati da gennaio a settembre 2020 in 7 centri pediatrici dalla rete PEDSnet; 53% maschi, età media 8,8 anni) stabilisce che la popolazione pediatrica di etnia non bianca ha una probabilità minore di essere sottoposta a un test, ma una probabilità maggiore di risultare positiva. Si associano a una maggiore probabilità di avere l'infezione l'appartenenza alla fascia di età 5-11 anni, essere assistiti dalla sanità pubblica, essere un paziente ambulatoriale o afferente a un Pronto soccorso. Inoltre la popolazione con comorbilità ha una maggiore probabilità di contrarre l'infezione. I casi di ospedalizzazione (7%) si associano a complicanze respiratorie e ipotensive; di questi il 28% richiede il trasferimento in terapia intensiva e il 9% la ventilazione assistita. La letalità dei pazienti ricoverati è dello 0,2%.[32d]

Sindrome infiammatoria multisistemica e malattia di Kawasaki[27a,33,33a,34-39]

Nella popolazione pediatrica e adolescenziale con COVID-19 è stata descritta la comparsa di una sindrome infiammatoria acuta multisistemica (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) dominata da una rara forma di vasculite sistemica, la malattia di Kawasaki.[34-39,39a] Il Royal College of Paediatrics and Child Health del Regno Unito ha definito la patologia come "una sindrome infiammatoria multisistemica temporalmente associata alla COVID-19" (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS)[40] e l'ECDC ha pubblicato un Rapid Risk Assessement sulla sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica e l'infezione da SARS-CoV-2,[41] in cui vengono riportati 230 casi sospetti in Unione Europea e nel Regno Unito, con 2 decessi. I soggetti colpiti hanno un'età generalmente superiore (media 7-8 anni, fino a 16 anni) rispetto a quelli con la malattia da Kawasaki nella sua forma classica non associata a COVID-19 e si caratterizzano per un interessamento multisistemico grave e a volte la necessità di un ricovero in terapia intensiva.
L'OMS ha proposto una definizione preliminare di caso di MIS-C.[41a]
Nei casi associati a COVID-19, la sindrome si sviluppa a distanza di di 2-4 settimane, per cui si ipotizza una patogenesi immunomediata. Nel contesto dell'infezione da SARS-CoV-2, la sindrome può essere aggravata dalla risposta infiammatoria particolarmente vivace. Sono presenti febbre elevata (≥38°C), segni di shock, dolori addominali, diarrea, vomito; non sembra essere presente la polmonite interstiziale. Può essere presen-

te una sindrome da attivazione macrofagica. Gli esami di laboratorio mostrano un aumento degli indici di flogosi, neutrofilia, linfopenia, anemia e trombocitopenia, ipoalbuminemia, aumento di ferritina, proteina C-reattiva, IL-6, D-dimero, troponina e peptide natriuretico tipo B (BNP). Il decorso della malattia è molto variabile ed è soprattutto in relazione all'eventuale sviluppo di aneurismi coronarici.
La percentuale di pazienti pediatrici che richiedono la ventilazione assistita raggiunge in alcune casistiche il 45% e sono descritti casi fatali.[41b]
Il trattamento della malattia di Kawasaki prevede l'impiego di antinfiammatori e di immunoglobuline ad alte dosi per ridurre il rischio di interessamento coronarico. Per la sindrome sono state usate immunoglobuline endovena, steroidi, anticoagulanti e talvolta un antagonista del recettore delle citochine IL-1 β e α (anakinra).
Una revisione propone un confronto tra le caratteristiche cliniche delle forme tradizionali di vasculite associate alla malattia di Kawasaki e le nuove sindromi infiammatorie descritte in concomitanza della pandemia e ipotizza i meccanismi fisiopatologici alla base della sindrome: un fenomeno di mimetismo virale con il riconoscimento da parte di anticorpi o di linfociti T di autoantigeni e la formazione di autoanticorpi, riconoscimento da parte di anticorpi o di linfociti T di antigeni virali espressi sulle cellule infette, formazione di immunocomplessi che attivano la flogosi, sequenze superantigeniche virali che attivano l'immunità dell'ospite.[33a]

Pazienti con comorbilità

Il quadro epidemiologico

Alcuni studi retrospettivi chiariscono il quadro epidemiologico e il profilo di rischio dei pazienti con comorbilità, apparsi fin dall'inizio dell'epidemia più suscettibili al contagio e allo sviluppo di forme gravi o complicate.
I ricercatori dello UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team (UKCCMP) hanno confrontato una coorte di 1.044 pazienti oncologici con COVID-19 arruolati tra marzo e maggio con una coorte oncologica di controllo non affetta per valutare i rischi associati all'infezione in funzione delle caratteristiche demografiche e del tipo di tumore. La mortalità della coorte UKCCMP è stata del 30,6%, per il 92,5% dei casi attribuibile a COVID-19. Un maggior rischio di morte si associava all'aumento dell'età, alla presenza di tumori maligni ematologici e a un recente trattamento chemioterapico.[41c]
Uno studio retrospettivo di coorte coordinato dall'Italian Hematology Alliance on COVID-19 ha preso in considerazione 536 pazienti con neoplasie ematologiche di varia natura e in diverso stadio, ambulatoriali (16%) o ricoverati in 66 centri italiani tra febbraio e maggio 2020, sintomatici e con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio. La mortalità è stata del 37% (153,2 decessi ogni 10.000 giorni-persona), più alta nel periodo febbraio-marzo (169,2 decessi per 10.000 giorni-persona) che nel successivo periodo aprile-maggio (111,1 decessi per 10.000 giorni-persona). Rispetto alla popolazione italiana con COVID-19, il rapporto di mortalità standardizzato è risultato pari a 2,04 (3,92 nella fascia di età sotto i 70 anni). La prognosi era peggiore in caso di età avanzata, malattia in stadio di progressione, diagnosi di leucemia mieloide acuta, linfoma non Hodgin e neoplasie delle plasmacellule.[41d]
Per quanto riguarda l'impatto della COVID-19 sui pazienti con diabete mellito, è disponibile un'analisi su scala nazionale relativa al periodo marzo-maggio 2020 che riguarda gli assistiti dalla medicina territoriale nel Regno Unito (oltre 61 milioni, dei quali circa 264 mila, lo 0,4%, con diabete di tipo 1 e circa 1 milione e 864 mila, il 4,7%, con diabete di tipo 2). Dei 23.698 decessi in ospedale per COVID-19, un terzo si è verificato in pazienti con diabete. La mortalità è stata di 27 per 100.000 per i pazienti senza diabete, 138 e 260 per 100.00 per i diabetici di tipo 1 e 2, rispettivamente. Dopo aggiustamento per i fattori di confondimento la mortalità nei diabetici di tipo 1 e 2 è risultata di 3,51 e 2,03 volte maggiore, rispettivamente, che nei pazienti senza diabete; di 2,58 e 1,8 volte maggiore se si teneva conto anche della storia di precedenti ricoveri ospedalieri per comorbilità cardio e cerebrovascolari.[41e]

La gestione dei pazienti

Per cercare di contenere il maggiore rischio legato all'infezione e la comprensibile ansia di infettarsi dei pazienti con comorbilità, alcune società scientifiche e associazioni di pazienti hanno iniziato a fornire suggerimenti mirati per la specifica patologia.
Per tutti pazienti a maggior rischio valgono le norme igieniche e di distanziamento sociale raccomandate per la popolazione generale; in aggiunta è raccomandato l'uso di mascherine chirurgiche in occasione di visite mediche, una particolare attenzione a ricevere visite al proprio domicilio di familiari o amici con sintomi respiratori, un attento monitoraggio della temperatura corporea. Viene raccomandata l'esecuzione di tamponi

con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale. E' fondamentale che i pazienti tengano sotto controllo le comorbilità e che venga loro garantita la prosecuzione dei percorsi diagnostici-terapeutici in atto. Di seguito si elencano alcuni dei documenti pubblicati:

- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Collegio degli Oncologi Medici Italiani (COMU), Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici (CIPOMO). Rischio infettivo da Coronavirus COVID-19: indicazioni AIOM, COMU, CIPOMO per l'Oncologia. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313_COVID-19_indicazioni_AIOM-CIPOMO-COMU.pdf
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Società Italiana di Ematologia (SIE), Società Italiana di Cardiologia (SIC). Proposta di gestione del pazienti in oncologia, oncoematologia e cardiologia nella fase 2 dell'infezione da COVID-19. https://www.sicardiologia.it/public/Documento%20Tavolo%20Tecnico%20-%20Rev.2.pdf
- Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID). https://indexmedical.it/articoli/coronavirus-e-persone-con-diabete-da-sid-e-amd-le-regole-di-cautela-per-gestire-lemergenza/
- British Geriatric Society (BGS). Coronavirus and older people. https://www.bgs.org.uk/resources/resource-series/coronavirus-and-older-people
- Diabetes UK. Advice for healthcare professionals on coronavirus (Covid-19) and diabetes. https://www.diabetes.org.uk/professionals/resources/coronavirus-clinical-guidance
- European Cardiology Society. COVID-19 and cardiology. https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology
- European Respiratory Society (ERS). COVID-19 resource centre. https://www.ersnet.org/the-society/news/novel-coronavirus-outbreak--update-and-information-for-healthcare-professionals
- European Society for Medical Oncology (ESMO). Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic. Pagina di linea guida per ciascuna localizzazione tumorale https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic
- European Society of Cardiology (ESC) Guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 Pandemic, 2020. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Education-General/Topic%20pages/Covid-19/ESC%20Guidance%20Document/ESC-Guidance-COVID-19-Pandemic.pdf
- Gruppo di lavoro di supporto tecnico (GLST) Rete nefrologica. Raccomandazioni per la gestione dell'emergenza da SARS-CoV-2 e proposte per la pianificazione del ritorno alle condizioni di operatività ordinaria nei reparti e ambulatori nefrologici, nei centri dialisi e negli ambulatori trapianti. https://sinitaly.org/wp-content/uploads/2020/04/Documento-Rete-Nefrologica-Piemonte.pdf
- Istituto Superiore di Sanità (ISS) Rapporto ISS COVID-19 n. 39/2020. Censimento dei bisogni (23 marzo – 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+39_2020+%281%29.pdf/1c107d24-e72e-0f21-e543-2a8d79dccd89?t=1591686741562
- The Renal Association and British Renal Society. COVID-19: Information and guidance for renal professionals. https://renal.org/covid-19/
- Società Italiana di Cardiologia (SIC). Guida clinica COVID-19 per cardiologici. https://www.sicardiologia.it/public/Documento-SIC-COVID-19.pdf

Telemedicina e assistenza telefonica

Telemedicina[42]

Il Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali dell'ISS sottolinea che l'assistenza a domicilio in telemedicina ha l'obiettivo di "portare servizi medico-assistenziali alle persone in isolamento o che si trovino di fatto isolate a seguito delle norme di distanziamento sociale, allo scopo di sorvegliare proattivamente le loro condizioni di salute, in relazione sia alla prevenzione e cura del COVID-19 sia alla continuità assistenziale eventualmente necessaria per altre patologie e/o condizioni che lo richiedano".
Il 4 marzo 2020, il Centro Nazionale ha proposto un primo modello operativo pensato per ottenere in pochi giorni un servizio in telemedicina attivo nei territori più colpiti con l'idea di coprire rapidamente e per un periodo limitato le esigenze dovute alla quarantena di vaste aree. Il modello deve tenere conto delle disomoge-

nee condizioni di operatività e delle esigenze relazionali degli utenti con il sistema sanitario nel momento dell'isolamento (attesa della persona di trovare soluzione attraverso il contatto telematico che, se non soddisfatta, può portare alla perdita di fiducia nel sistema proposto).
L'analisi dell'ISS ha individuato diverse categorie di assistiti in quarantena o isolamento:

1. asintomatici che sono venuti in contatto con caso COVID-19 positivo (quarantena fino a 14 giorni dall'ultimo contatto con il caso)
2. paucisintomatici che sono venuti in contatto con caso COVID-19 positivo, con test COVID-19 negativo (isolamento fino a 14 giorni dall'ultimo contatto con il caso)
3. paucisintomatici con test COVID-19 positivo (isolamento fino a negativizzazione del test e scomparsa dei sintomi)
4. dimessi dall'ospedale clinicamente guariti, ancora COVID-19 positivi

e inoltre

5. pazienti affetti da patologie croniche o che richiedano trattamenti di lungo periodo, normalmente gestiti in parte o del tutto da servizi territoriali o da strutture residenziali, da malattie rare e condizioni di fragilità che richiedono costanti contatti con le strutture sanitarie e gli operatori sanitari di riferimento, persone che necessitano di particolare assistenza e/o supporto non ospedalieri, ma non differibili (gestanti, puerpere, persone con problematiche psicologiche).

Le prime 4 categorie rappresentano persone non affette da patologie precedenti al momento in cui è stata necessaria la quarantena o l'isolamento.
Per gli asintomatici (categorie 1 e 4 che rientrano nella definizione di contatto stretto o di caso confermato), l'ISS individua le seguenti esigenze assistenziali:

- verifica cadenzata dell'evoluzione dello stato fisico riguardo al possibile contagio
- colloqui a carattere informativo generale o riguardanti norme igienico-comportamentali per ridurre il rischio di contagio
- supporto psicologico
- colloquio con il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta per l'assistenza medica territoriale, comprese eventuali prescrizioni o certificazioni.

Per i sintomatici con quadro clinico lieve-moderato (categorie 2 e 3 che rientrano nella definizione di caso sospetto, probabile o confermato), l'ISS individua le seguenti esigenze assistenziali oltre a quelle già elencate per le categorie precedenti:

- verifica quotidiana dell'evoluzione dei sintomi, anche utilizzando se necessario dei dispositivi medici digitali con i quali trasferire dati direttamente ai sanitari di riferimento
- esecuzione di controlli medici per mezzo di videochiamate.

Per le persone con malattie croniche o rare, con fragilità, oppure che richiedono trattamenti di lungo periodo o di particolare assistenza e/o supporto non ospedalieri, la comparsa di sintomi da COVID-19 anche lievi o moderati deve determinare una risposta sanitaria quanto mai celere e mirata. L'ISS individua le seguenti esigenze assistenziali, oltre a quelle già elencate per le categorie 1 e 4:

- verifica quotidiana della comparsa ed eventualmente dell'evoluzione dei sintomi di COVID-19
- sorveglianza personalizzata delle condizioni cliniche di base
- erogazione di controlli specialistici attraverso videochiamate, eventualmente eseguendo in tal modo anche quelli già programmati prima dell'inizio del periodo di isolamento.

La scelta dei segni e sintomi può essere organizzata in schede digitalizzate precostituite, in modo idoneo a seconda delle patologie prese in carico e avendo cura di lasciare al medico sempre la possibilità di modificarle.
Un aspetto cruciale riguarda la possibilità di prescrizione che deve essere interamente digitale durante il servizio erogato in telemedicina e uniforme su tutto il territorio nazionale per tutte le situazioni cliniche. Inoltre, la prescrizione deve arrivare direttamente in modalità digitale alla farmacia scelta dallo stesso paziente, oppure al sistema di approvvigionamento previsto dalle autorità nelle zone dove ciò sia necessario, e che tutto il sistema si completi ove possibile con la consegna del farmaco prescritto a domicilio.
Per quanto riguarda la responsabilità sanitaria è acclarato che alle attività sanitarie in telemedicina si applicano esattamente tutte le norme legislative e deontologiche proprie delle professioni sanitarie, nonché i documenti d'indirizzo di bioetica. Peraltro è accettato che le limitazioni dell'operatività a distanza non colmabili con le tecnologie o con accorgimenti organizzativi possano determinare un minore livello di coinvolgimento nell'operatività.

Assistenza telefonica[43,44]

Nella pandemia da COVID-19, l'impiego del telefono da parte dei professionisti sociosanitari si presta a fornire informazioni, garantire l'assistenza sanitaria a distanza, condurre indagini epidemiologiche e offrire sostegno psicologico per la popolazione generale e per le persone con disabilità e disturbi psichiatrici.
Il telefono è un mezzo di comunicazione bidirezionale, che utilizza modalità verbali (parole e loro significato) e paraverbali (volume, timbro, ritmo e velocità della voce) e permette di personalizzare l'intervento ponendo attenzione agli aspetti emotivi, cognitivi e comportamentali che contraddistinguono e differenziano ogni individuo.
E' necessaria una costante circolazione di informazioni aggiornate per rafforzare il bagaglio conoscitivo dei professionisti sociosanitari e aumentare la possibilità di fornire all'esterno informazioni omogenee. Ciò permette di rispondere in modo più efficace ai bisogni informativi e alle preoccupazioni delle persone, con la finalità non solo di migliorare le conoscenze, ma anche di attivare la consapevolezza dei singoli e il coinvolgimento della comunità.
Inoltre il processo di comunicazione deve essere pianificato, il che comporta: la conoscenza del contesto (caratteristiche specifiche dell'emergenza pandemica e delle tensioni emotive che generano nella popolazione generale e in gruppi specifici); la definizione di obiettivi comunicativi ragionevoli e realistici e del target; l'identificazione dei mezzi e delle attività di comunicazione; la collaborazione tra più professionisti sociosanitari e con altri *stakeholder* (associazioni di volontariato, enti locali); la definizione dei criteri per il monitoraggio e la valutazione.
L'ISS distingue due livelli di intervento telefonico per la popolazione:

- il primo livello è finalizzato a rispondere alle esigenze informative, alle incertezze e ai vissuti che le accompagnano, al tempo stesso, a favorire l'attivazione di processi di *empowerment*
- il secondo livello è orientato alla consulenza e al supporto psicologico per la gestione dello stress e per l'intercettazione di situazioni che necessitino di un "accompagnamento" ai servizi sociosanitari del territorio.

Primo livello di intervento[43]

I professionisti sanitari e sociosanitari e i volontari dovrebbero seguire procedure standardizzate di risposta e utilizzare competenze che permettano di strutturare la relazione telefonica in modo professionale, efficace e centrato sulle esigenze di ogni singola persona coinvolta nell'emergenza pandemica. Ciò richiede da una parte un bagaglio conoscitivo tecnico-scientifico completo e aggiornato, dall'altra le competenze di base del *counselling*, valore aggiunto alla professionalità, che permettono di porre attenzione non solo ai contenuti dell'intervento, ma anche alla dimensione relazionale e all'attivazione delle risorse della persona (*empowerment*).
Una telefonata può essere schematizzata come segue:

- fase iniziale: stabilire una relazione di empatia e di fiducia con la persona che chiama, comprendere, attraverso un ascolto attivo, il motivo che ha spinto la persona a telefonare
- fase intermedia: focalizzare il "reale" bisogno, offrire informazioni e indicazioni personalizzate, in un linguaggio comprensibile
- fase finale: riassumere quanto emerso e concordato durante il colloquio, per verificare il grado di acquisizione dell'informazione erogata, mirata a promuovere nuove consapevolezze e per concludere la telefonata.

Più in dettaglio, un intervento telefonico condotto secondo le competenze di base del *counselling* si sviluppa attraverso

- l'accoglienza della persona per avviare l'interazione e favorire la creazione di un clima positivo
- l'ascolto empatico: ascolto attivo del contenuto di ciò che la persona dice e l'attenzione al vissuto che sottende il suo racconto
- la focalizzazione sul bisogno e l'individuazione dell'obiettivo
- l'informazione personalizzata
- la proposta di possibili soluzioni
- il riassunto e la verifica delle informazioni e delle indicazioni fornite.

Prima di concludere la telefonata è utile chiedere alla persona alcuni dati che consentano di definire il suo profilo utilizzando una scheda di raccolta informazioni, cartacea o computerizzata. Tali dati andrebbero conservati per eventuali statistiche e trasferiti nel caso di un invio alle strutture territoriali per un approfondimento o presa in carico, favorendo il *contact tracing*.

Secondo livello di intervento[44]

Per il secondo livello di intervento, peraltro attualmente già attivo in molte realtà aziendali nel territorio nazionale e applicabile alla prima e alla seconda fase emergenziale ma anche alla fase post emergenziale dato il permanere delle misure di distanziamento sociale, si rimanda al relativo rapporto tecnico dell'ISS. Questa attività di consulenza-supporto psicologico ha quale obiettivo la gestione dello stress e l'intercettazione delle situazioni con un invio "accompagnato" ai servizi sanitari e sociali del territorio.

La necessità di tale intervento è ampiamente documentata dalla letteratura scientifica sulle implicazioni psicologiche connesse al COVID 19, in grado di incidere su salute, sicurezza e benessere della popolazione. Tra gli elementi di impatto individuati dagli studi effettuati figurano elementi individuali (insicurezza, confusione/smarrimento, isolamento emozionale, stigma, limitazioni delle libertà personali, convivenza forzata, distanza fisica, lontananza dalle persone care e dal posto di lavoro, informazione inadeguata, incertezza sul futuro, lutti) e di comunità (perdita economica, chiusura delle attività lavorativa ed educative, inadeguate risposte sanitarie, carenza di beni di necessità). L'epidemia determina sia in persone senza storie di disagio psichico sia in persone che ne hanno già fatto esperienza una varietà di reazioni emozionali di disadattamento e di stress, comportamenti di oppositività alle norme restrittive fino a situazioni psicopatologiche più connotate come disturbi depressivi, ansia, sintomi da stress post traumatico, comportamenti di abuso. I gruppi di popolazione a rischio di psicopatologia sono coloro che hanno avuto COVID-19 o sono ad alto rischio di contagio, persone con precedenti disturbi psichiatrici o uso di sostanze.

Il documento ISS presenta le modalità di attivazione di un gruppo di lavoro di personale psicologico-psicoterapeutico formata sui temi di psicologia emergenziale e specifici sulla pandemia competenti nelle diverse fasi del ciclo di vita (infanzia, adolescenza, età adulta, anziani) provenienti dai diversi servizi aziendali.

Le attività prese in esame comprendono:

- valutazione psicologica e psicodiagnostica breve
- attivazione di interventi psicologici specifici per il supporto telematico
- follow-up
- invio a servizi specialistici.

Il Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali dell'ISS ha pubblicato il Rapporto tecnico dedicato alla telemedicina in pediatria.[45]

Bibliografia

1. EpiCentro. COVID-19: gravidanza, parto e allattamento. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gravidanza-parto-allattamento
2. COVID-19: indicazioni per gravida-partoriente, puerpera, neonato e allattamento. Circolare del 31 marzo 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73787&parte=1%20&serie=null
3. Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020. Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0- 2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione del 31 maggio 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-45-2020.pdf
4. Yu N, Li W, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. Lancet Infect Dis 2020;DOI:S1473-3099(20)30176-6.
5. Zeng L, Xia S, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr 2020;DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
6. Cheruiyot I, Henry B, et al. Is there evidence of intra-uterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in samples tested by quantitative RT-PCR? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020; DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.04.034.
7. Zhu H, Wang L, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr 2020;DOI:tp.amegroups.com/article/view/35919/28274.
8. Egloff C, Vauloup-Fellous C, et al. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. J Clin Virol 2020;DOI:10.1016/j.jcv.2020.104447.
9. Dong L, Tian J, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.4621.
10. Zeng H, Xu C, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.4861.
11. Baud D, Greub G, et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.7233.
12. Liang H, Acharya G. Novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy: what clinical recommendations to follow? AOGS 2020;DOI:10.1111/aogs.13836.
13. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy
14. Donders F, Lonnée-Hoffmann R, et al. ISIDOG recommendations concerning COVID-19 and pregnancy. Diagnostics 2020;DOI:10.3390/diagnostics10040243.
15. Groß R, Conzelmann C . Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)31181-81.
16. UNICEF. Domande frequenti (FAQ): allattamento e COVID-19. Per operatori sanitari. https://www.unicef.it/Allega-

ti/FAQ_allattamento_COVID.pdf
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy: information for healthcare professionals (version 2). 13 March 2020. www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-21-covid19-pregnancy-guidance-2118.pdf
18. Rimmer A. Covid-19: doctors in final trimester of pregnancy should avoid direct patient contact BMJ 2020; DOI:doi: https://doi.org/10.1136/bmj.m1173
19. Xia W, Shao J, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection. Different points from adult. Ped Pulmonol 2020;DOI:10.1002/ppul.24718.
20. Bi Q, Wu Y, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2020;DOI:10.1016/ S1473-3099(20)30287-5.
21. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.2648.
22. Wei M, Yuan J, et al. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of Age in China. JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.2131.
23. Cai J, Xu J, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis 2020;DOI:10.1093/cid/ciaa198.
24. Parri N, Lenge M, et al. Coronavirus infection in pediatric emergency departments (CONFIDENCE) research group. Children with COVID-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMc2007617.
25. Musolino A, Supino M, et al. Lung ultrasound in children with COVID-19. Preliminary findings. Ultrasound Med Biol 2020;DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.026.
26. Latimer G, Corriveau C, et al. Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19. Lancet 2020;DOI:10.1016/ S2352-4642(20)30163-2.
27. Tullie L, Ford K, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. Lancet 2020;DOI:10.1016/S2352-4642(20)30165-61.
28. Lavezzo E, Franchin E, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vò. Nature 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1
29. Zachariah P, Halabi K, et al. Symptomatic infants have higher nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral loads but less severe disease than older children. Clin Infect Dis 2020;DOI:10.1093/cid/ciaa608.
30. Bunyavanich S, Do A, et al. Nasal gene expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in children and adults. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.8707.
31. Posfay-Barbe K, Wagner N, et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. Pediatrics 2020;DOI:10.1542/peds.2020-1576
32. İlker D, Bayram N. Infection control practices in children during COVID-19 pandemic: differences from adults. Am Journal Infect Control 2020;DOI:10.1016/j.ajic.2020.05.022.
33. Rapporto ISS COVID-19 n. 29/2020. Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-29-2020.pdf
34. Mahase E. Covid-19: cases of inflammatory syndrome in children surge after urgent alert. BMJ 2020;369:m1990.
35. Verdoni L, Mazza A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)31103-X1.
36. Viner R, Whittake E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. Lancet 2020; DOI:10.1016/ S0140-6736(20)31103-X.
37. Licciardi F, Pruccoli G, et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome. A novel COVID phenotype in children. Pediatrics 2020;DOI:10.1542/peds.2020-1711.
38. Chiotos K, Bassiri H, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic: a case series. J Ped Infec Dis Soc 2020;DOI:10.1093/jpids/piaa069.
39. Belhadjer Z, Méot M, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation 2020;DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
40. Royal College of Paediatrics and Child health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. https://www.rcpch.ac.uk/work-we-do/bpsu/study-multisystem-inflammatory-syndrome-kawasaki-disease-toxic-shock-syndrome#case-definition
41. European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf
42. Istituto Superiore di Sanità. Rapporto ISS COVID-19 n. 12/2020. Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-12-2020.pdf
43. Istituto Superiore di Sanità. Rapporto ISS COVID-19 n. 30/2020. Indicazioni sull'intervento telefonico di primo livello per l'informazione personalizzata e l'attivazione dell'empowerment della popolazione nell'emergenza COVID-19. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-30-2020.pdf
44. Istituto Superiore di Sanità. Rapporto ISS COVID-19 n. 31/2020. Indicazioni ad interim per il supporto psicologico telefonico di secondo livello in ambito sanitario nello scenario emergenziale Covid-19. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-31-2020.pdf

Aggiornamento del 03-07-2020

13a. Knight M, Bunch K, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study BMJ 2020; 369 :m2107.
13b. Smith V, Seo D, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: a systematic review. PLoS One 2020;1 DOI:10.1371/journal.pone.0234187
32a. Götzinger F, Santiago-García B, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2020; DOI:10.1016/S2352-4642(20)30177-2.

Aggiornamento del 03-08-2020

13e. Vivanti A, Vauloup-Fellous C, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Commun 2020;DOI:https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6.
14a. Martínez-Perez O, Vouga M, et al. Association between mode of delivery among pregnant women with COVID-19 and maternal and neonatal outcomes in Spain. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.10125.
14b. Salvatore C, Han J, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2020;DOI:10.1016/S2352-4642(20)30235-2.
32b. Bellino S, Punzo O, et al. COVID-19 disease severity risk factors for pediatric patients in Italy. Pediatrics 2020;DOI:10.1542/peds.2020-009399.
41b. Davies P, Evans C, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. Lancet Child Adolesc Health 2020;DOI:10.1016/S2352-4642(20)30215-7.

Aggiornamento del 07-09-2020

13c. Capobianco G, Saderi L, et al. COVID-19 in pregnant women. A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020;DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.07.006.
13f. Khalil A, von Dadelszen P, et al. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. JAMA 2020;324:705-6.
13g. Deniz M, Tezer H. Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med 2020; DOI:10.1080/14767058.2020.1793322.
13h. Walker K, O'Donoghue K, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. BJOG 2020;DOI:10.1111/1471-0528.16362.
13i. Yoon S, Kang J, et al. Clinical outcomes of 201 neonates born to mothers with COVID-19: a systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020;DOI:10.26355/eurrev_202007_22285.
27a. Swann O, Holden K, et al, on behalf of ISARIC4C Investigators. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. BMJ 2020;370:m3249.
33a. Jiang L, Tang K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis 2020;DOI:10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
41a. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 2020. https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19
41c. Lee L, Cazier J, et al; on behalf of the UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. Lancet Oncol 2020;DOI:10.1016/S1470-2045(20)30442-3.
41d. Passamonti F, Cattaneo C, et al; on behalf of the ITA-HEMA-COV Investigators. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol 2020;DOI:10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
41e. Barron E, Bakhai C, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. Lancet Diab Endocrinol 2020;DOI:10.1016/S2213-8587(20)30272-2.

Aggiornamento del 05-10-2020

28a. Milani G, Bottino I, et al. Frequency of children vs adults carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 asymptomatically. JAMA Pediatr 2020;DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.3595.
32c. Song X, Delaney M, et al. Comparison of clinical features of COVID-19 vs seasonal influenza A and B in US children. JAMA Netw Open 2020;DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.20495.

Aggiornamento del 10-11-2020

13d. Zambrano L, Ellington S, et al; CDC COVID-19 Response pregnancy and infant linked outcomes team characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22–October 3, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;DOI: 10.15585/mmwr.mm6925a1.
15a. Chambers C, Krogstad P, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. JAMA 2020;DOI:10.1001/jama.2020.15580.
39a. Dufort E, Koumans E, et al; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. N Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2021756.

Aggiornamento del 07-12-2020

32d. Bailey L, Razzaghi H, et al. Assessment of 135□794 pediatric patients tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 across the United States. JAMA Pediatr 2020;DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.5052.
45. Istituto Superiore di Sanità. Rapporto ISS COVID-19 n. 60/2020. Indicazioni ad interim per servizi sanitari di telemedicina in pediatria durante e oltre la pandemia COVID-19. Versione del 10 ottobre 2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+60_2020.pdf/6b4dfc13-fc37-fadd-3388-b93aef43a15d?t=1602857089054

7. Misure e procedure di sorveglianza epidemiologica

Punti chiave

- **Definizione di caso**
- **La procedura di conferma diagnostica**
- **Il tracciamento dei contatti**

In sintesi

La definizione di caso è molto stringente e deve rispettare i criteri stabiliti dal Ministero della Salute. Di fronte a un sospetto di infezione da SARS-CoV-2 l'esame dirimente è la Real Time RT-PCR. Diversi documenti del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità hanno preso in considerazione le procedure di conferma diagnostica, la gestione dei casi sospetti e dei casi confermati in diverse situazioni.

Definizione di caso

In Italia la Circolare del Ministero della Salute n. 1997 del 22 gennaio 2020,[1] ha stabilito l'attivazione del sistema di sorveglianza dei casi sospetti di infezione da nuovo coronavirus SARS-CoV-2.
La definizione di caso (sospetto, probabile e confermato) si basa sulle informazioni attualmente disponibili e può essere rivista in base all'evoluzione della situazione epidemiologica e delle conoscenze scientifiche disponibili.
La circolare del Ministero della Salute del 27 gennaio 2020[2] ha fornito le prime definizioni di caso, evidenziando come il criterio clinico deve essere sempre accompagnato da quello epidemiologico.
Tali definizioni sono state aggiornate con il modificarsi del quadro epidemiologico.[3] La più recente è quella pubblicata con la circolare del 9 marzo 2020.[4]

Caso sospetto[4]

1. Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno dei seguenti sintomi: febbre, tosse, dispnea)
e
senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica
e
storia di viaggi o residenza in un Paese/area in cui è segnalata trasmissione locale (facendo riferimento ai rapporti quotidiani dell'OMS e ai bollettini della situazione epidemiologica italiana) durante i 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi
oppure
2. Una persona con una qualsiasi infezione respiratoria acuta
e
che è stata a stretto contatto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi
oppure
3. Una persona con infezione respiratoria acuta grave (febbre e almeno un segno/sintomo di malattia respiratoria, per esempio tosse, difficoltà respiratoria)
e
che richieda il ricovero ospedaliero (SARI)
e
senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica.
Nell'ambito dell'assistenza primaria o nel Pronto soccorso ospedaliero, tutti i pazienti con sintomatologia di infezione respiratoria acuta devono essere considerati casi sospetti se in quell'area o nel Paese è stata segnalata trasmissione locale.

Definizione di contatto stretto e di contatto

La definizione di contatto stretto recepita dal Ministero della Salute è la seguente e in linea con quella dell'ECDC:[1,2]

- una persona che vive nella stessa casa di un caso di COVID-19
- una persona che ha avuto un contatto fisico diretto con un caso di COVID-19 (per esempio la stretta di mano)
- una persona che ha avuto un contatto diretto non protetto con le secrezioni di un caso di COVID-19 (per esempio toccare a mani nude fazzoletti di carta usati)
- una persona che ha avuto un contatto diretto (faccia a faccia) con un caso di COVID-19, a distanza minore di 2 metri e di durata superiore ai 15 minuti
- una persona che si è trovata in un ambiente chiuso (per esempio aula, sala riunioni, sala d'attesa dell'ospedale) con un caso di COVID-19 per almeno 15 minuti, a distanza minore di 2 metri
- un operatore sanitario o altra persona che fornisce assistenza diretta a un caso di COVID19 oppure personale di laboratorio addetto alla manipolazione di campioni di un caso di COVID-19 senza l'impiego dei DPI raccomandati o mediante l'utilizzo di DPI non idonei
- una persona che abbia viaggiato seduta in aereo nei due posti adiacenti, in qualsiasi direzione, di un caso di COVID-19, i compagni di viaggio o le persone addette all'assistenza e i membri dell'equipaggio addetti alla sezione dell'aereo dove il caso indice era seduto (qualora il caso indice abbia una sintomatologia grave o abbia effettuato spostamenti all'interno dell'aereo, determinando una maggiore esposizione dei passeggeri, considerare come contatti stretti tutti i passeggeri seduti nella stessa sezione dell'aereo o in tutto l'aereo).

Per il legame epidemiologico si fa riferimento a un periodo di 14 giorni prima o dopo la manifestazione della malattia nel caso in esame.

L'ECDC, identificando i criteri di definizione di contatto stretto con il concetto di contatto a rischio alto individua anche dei criteri per la definizione di contatto a rischio basso:[3]

- una persona che ha avuto un contatto diretto (faccia a faccia) con un caso di COVID-19, a distanza minore di 2 metri e di durata inferiore ai 15 minuti
- una persona che si è trovata in un ambiente chiuso con un caso di COVID-19 per meno di 15 minuti
- una persona che ha viaggiato con un caso di COVID-19 con qualsiasi mezzo di trasporto (fatta eccezione per viaggi aerei con le adeguate misure)
- un operatore sanitario o altra persona che fornisce assistenza diretta a un caso di COVID-19 oppure personale di laboratorio addetto alla manipolazione di campioni di un caso di COVID-19 con l'impiego dei DPI raccomandati.

Al fine del tracciamento dei contatti è rilevante anche la definizione di contatto:[4]

- qualsiasi persona esposta a un caso probabile o confermato da 48 ore prima dell'insorgenza dei sintomi fino a 14 giorni dopo o fino al momento della diagnosi e dell'isolamento del caso. Se il caso è asintomatico, si definisce contatto una persona che ha avuto contatti con il caso indice da 48 ore prima della raccolta del campione che ha portato alla conferma e fino a 14 giorni dopo o fino al momento della diagnosi e dell'isolamento del caso.

1. European Center for Disease Control (ECDC). Case definition for EU surveillance of COVID-19, as of 2 March 2020. https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov
2. Ministero della Salute. COVID-19. Aggiornamento della definizione di caso. Circolare del 9 marzo 2020. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73669&parte=1%20&serie=null
3. European Center for Disease Control (ECDC). Contact tracing: public health management of persons, including healthcare workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union – secon dupdate, 8 aprile 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Contact-tracing-Public-health-management-persons-including-healthcare-workers-having-had-contact-with-COVID-19-cases-in-the-European-Union%E2%80%93second-update_0.pdf
4. Ministero della Salute. Ricerca e gestione dei contatti di casi COVID-19 (Contact tracing) ed App Immuni. Circolare del 29 maggio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74178&parte=1%20&serie=null

Caso probabile[4]

Un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio utilizzando protocolli specifici di Real Time RT-PCR per SARS-CoV-2 presso i Laboratori di Riferimento Regionali individuati ***o*** è positivo utilizzando un test pan-coronavirus.

Caso confermato[4]

Un caso con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2 effettuata presso il Laboratorio di Riferimento Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) o da Laboratori Regionali di Riferimento, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici (vedi Come si manifesta l'infezione).

Paziente che dopo essere stato sintomatico può essere considerato guarito da COVID-19[5]

Secondo la circolare del 29 febbraio 2020, "si definisce clinicamente guarito un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche (febbre, rinite, tosse, mal di gola, eventualmente dispnea e, nei casi più gravi, polmonite con insufficienza respiratoria) associate all'infezione documentata da SARS-CoV-2, diventa asintomatico per risoluzione della sintomatologia clinica presentata. Il soggetto clinicamente guarito può risultare ancora positivo al test per la ricerca di SARS-CoV-2. Il paziente guarito è colui il quale non ha più i sintomi dell'infezione da COVID-19 e che risulta negativo in due test consecutivi, effettuati a distanza di 24 ore uno dall'altro, per la ricerca di SARS-CoV-2. Pur non esistendo chiare evidenze a supporto, si ritiene opportuno suggerire di risottoporre al test il paziente risultato positivo, una volta avvenuta la risoluzione dei sintomi clinici e, in caso di persistenza della sintomatologia, non prima di 7 giorni dal riscontro della prima positività.
Pur rimanendo validi i concetti di guarigione clinica e di guarigione, si richiama il fatto che in Italia a ottobre 2020 sono stati modificati i criteri (numero di tamponi e tempi) temporali per la diagnosi di guarigione.

Paziente con "clearance" (eliminazione) del virus SARS-CoV-2[5]

La definizione di "clearance" del virus indica la scomparsa dell'RNA del SARS-CoV-2 rilevabile nei fluidi corporei, sia in persone che hanno avuto segni e sintomi di malattia, sia in persone in fase asintomatica senza segni di malattia. Tale eliminazione solitamente si accompagna alla comparsa di anticorpi specifici di tipo IgG per il virus SARS-CoV-2 prodotti dall'organismo.
La clearance virale (negativizzazione del tampone) è un criterio cardine per stabilire la risoluzione della malattia e dunque per la gestione del paziente in quarantena o ricoverato.[6,7]
Uno studio italiano su 1.162 pazienti ha stimato che la clearance virale viene raggiunta nel 60,6% dei casi a 30 giorni dalla diagnosi e a 36 dall'insorgenza dei sintomi. Il tempo tra esordio dei sintomi e clearance aumentava leggermente con l'età e con la gravità della malattia. Inoltre, la negativizzazione riscontrata con il primo tampone è stata confermata solo nel 78,7% dei casi dal secondo tampone, suggerendo la possibilità di un falso negativo in 1 caso su 5.[7a]

Notifica[3]

Le Regioni trasmettono i dati entro le ore 11 e le ore 17 di ogni giorno (inclusi i festivi) al Ministero della Salute (all'indirizzo malinf@sanita.it).

La sorveglianza epidemiologica

L'ISS ha messo a punto un sistema con il quale le Regioni possono registrare le caratteristiche epidemiologiche dei casi e dei loro contatti, sia per descrivere al meglio la diffusione dei casi sia per potere sviluppare modelli matematici per gestire al meglio le risorse sanitarie nei prossimi mesi (vedi).[8]

La procedura di conferma diagnostica

Per i test vedi l'Allegato 1 al Capitolo 4. Di seguito vengono riportati in ordine cronologico le indicazioni emanate dalle istituzioni sanitarie italiane relativamente ai test molecolari con metodica Real Time PCR su tampone.
Con la circolare del 27 gennaio 2020[2] e successivamente con la circolare del 20 marzo 2020,[9] il Ministero della Salute ha fornito le raccomandazioni per i test di laboratorio e la raccolta e l'invio di campioni biologici, indicando che tale diagnosi va effettuata dai laboratori dei principali ospedali individuati dalle Regioni su campioni clinici respiratori secondo il protocollo validato di Real Time PCR per SARS-CoV-2.[4,10,11]
Le circolari del 20 marzo 2020[9] e del 3 aprile 2020[12] hanno fornito l'elenco dei laboratori e indicato le modalità di imballaggio e invio dei campioni all'ISS. I laboratori di riferimento regionali devono svolgere funzione di coordinamento per i laboratori aggiuntivi identificati dalle Regioni a effettuare la diagnosi SARS-CoV-2, fornendo il supporto e le indicazioni necessarie secondo specifici piani regionali. Quale criterio per la valutazione delle capacità diagnostiche per infezione da COVID-19 dei nuovi laboratori arruolati dalle Regioni si ritiene sufficiente un riscontro dei risultati di diagnosi riguardanti i loro primi 5 campioni positivi e 10 campioni negativi con quanto rilevato presso i laboratori di riferimento regionali.

Le circolari stabiliscono che laddove vi sia ancora una limitata trasmissione di COVID-19, la conferma della diagnosi di campioni positivi può essere effettuata dallo stesso laboratorio che esegue la diagnosi SARS-CoV-2 mediante un test RT-PCR che utilizzi un secondo gene *target* di SARS-CoV-2.
In aree con diffusa trasmissione COVID-19 è considerata sufficiente quale diagnosi di laboratorio la positività al test RT-PCR rilevata su un singolo gene *target* di SARS-CoV-2. I casi considerati indeterminati per positività a un solo gene *target* in presenza di sintomatologia vanno considerati confermati in laboratorio.
Viene chiesto l'invio di un numero rappresentativo di campioni clinici al Laboratorio Nazionale di Riferimento dell'ISS (WHO National Influenza Centre/NIC-ISS, telefono 0649906135, flulab@iss.it), in genere tramite i Carabinieri dei NAS al fine di monitorare l'epidemiologia molecolare di SARS-CoV-2.
Tutti i campioni risultati positivi al SARS-CoV-2 in pazienti deceduti devono essere conservati congelati a -80°C presso la struttura che effettua il prelievo e/o la diagnosi di laboratorio e inviati successivamente al Laboratorio di Riferimento Nazionale in ISS su espressa richiesta.[9,12]
L'estrazione dell'RNA e l'amplificazione con tecnica Real Time PCR richiedono 4-5 ore. La raccolta, l'invio dei campioni e la comunicazione alle autorità competenti sia italiane sia internazionali (ECDC, OMS) seguono le indicazioni delle istituzioni sanitarie italiane e internazionali.[1,10,13,14]
La circolare del 3 aprile 2020[12] stabilisce che, qualora in aree con diffusa trasmissione di COVID-19 la capacità di laboratorio non consenta di effettuare le analisi diagnostiche previste dalla circolare del 20 marzo 2020,[9] andrà valutata la possibilità di ampliare ulteriormente il numero di laboratori aggiuntivi identificati dalle Regioni/Province autonome e coordinati dai laboratori di riferimento regionali, considerando la possibilità di utilizzare laboratori mobili o *drive-in clinics*, consistenti in strutture per il prelievo di campioni attraverso il finestrino aperto dell'automobile su cui permane il paziente. Secondo la Commissione europea,[15] queste strutture permettono di ridurre il rischio di infezione al personale sanitario o ad altri pazienti.

Il tracciamento dei contatti[16]

La ricerca e la gestione dei contatti (*contact tracing*) è un'azione essenziale per combattere l'epidemia. Ha l'obiettivo di:

- identificare rapidamente i contatti di un caso probabile o confermato di COVID-19
- fornire ai contatti le informazioni sulla patologia, sulla quarantena, sulle corrette misure di igiene respiratoria e delle mani, e indicazioni su che cosa fare in caso di manifestazione dei sintomi
- provvedere tempestivamente all'esecuzione di test diagnostici nei contatti che sviluppano sintomi.

Le attività di ricerca e gestione dei contatti sono difficili quando la trasmissione del virus è sostenuta, ma dovrebbero essere effettuate concentrandosi su: contatti familiari, operatori sanitari, comunità chiuse ad alto rischio (dormitori, strutture per lungodegenti, RSA, eccetera), gruppi di popolazione vulnerabile.
Sono responsabili delle attività di *contact tracing* (sorveglianza epidemiologica e sorveglianza attiva dei contatti) le Regioni e le Provincie Autonome, attraverso il Dipartimento di Prevenzione delle ASL.
Le azioni successive all'identificazione di un caso confermato o probabile comprendono:

- l'intervista al caso indice per raccogliere informazioni sulla storia clinica e sui possibili contatti, che deve essere effettuata per via telefonica; in alternativa, in caso di ricovero tramite il personale ospedaliero o il medico curante ovvero direttamente dai familiari o dai *caregiver*
- identificazione ed elenco dei contatti stretti, seguita da comunicazioni attraverso canali differenziati secondo il domicilio del contatto (all'interno della ASL, della Regione, ovvero fuori Regione, ovvero all'estero), prestando attenzione al livello di rischio individuale e al rischio di trasmissione associato all'attività lavorativa
- informazioni/indicazioni e sorveglianza a opera del Dipartimento di Prevenzione:
  - prescrizione della quarantena secondo i tempi predisposti dalla normativa vigente[16a] e comunicazione al medico di medicina generale/pediatra di libera scelta. In caso di necessità di certificazione ai fini INPS per l'assenza dal lavoro, viene rilasciata una dichiarazione indirizzata all'INPS, al datore di lavoro e al medico di medicina generale o al pediatra di libera scelta in cui si dichiara che per motivi di sanità pubblica il contatto è stato posto in quarantena precauzionale, specificandone la data di inizio e fine
  - sorveglianza attiva quotidianamente (mediante telefonate, e-mail o messaggi di testo) sulle condizioni cliniche del contatto che deve rispettare l'isolamento domiciliare. I contatti stretti di COVID-19 devono rispettare il divieto assoluto di mobilità dalla propria abitazione e di contatti sociali.

- esecuzione dei test diagnostici in coloro che sviluppano sintomi, anche lievi, compatibili con COVID-19:[16a]
- se il test sulla persona esposta è positivo, si notifica il caso e si avvia la ricerca dei contatti. Per il rientro in comunità bisognerà attendere la guarigione clinica (cioè la totale assenza di sintomi) e la negatività del test molecolare
- se il test è negativo, il contatto continua l'isolamento fiduciario per 14 giorni dopo l'ultima esposizione e si ripete il test prima della reimmissione in comunità

In caso di risultato negativo di un test condotto su un campione biologico da paziente fortemente sospetto per infezione da SARS-CoV-2, si raccomanda di ripetere il prelievo di campioni biologici in tempi successivi e da diversi siti del tratto respiratorio.[16]
Nel caso di focolai che coinvolgano strutture ospedaliere, lungodegenze, RSA o altre strutture residenziali per anziani il test va offerto ai residenti e a tutti gli operatori sanitari coinvolti.
L'ISS ha pubblicato un rapporto tecnico sulle modalità di ricerca e gestione dei contatti[17] e un rapporto tecnico sulle tecnologie per il rilevamento della prossimità.[17a]
L'ECDC[18] e l'OMS[19] hanno pubblicato un documento sulle modalità di *contact tracing* e di gestione dei contatti, compresi gli operatori sanitari. Tenendo conto del fatto che il virus è stato identificato in campioni del tratto respiratorio 1-2 giorni prima della comparsa dei sintomi e può persistere per 7-12 giorni nei casi moderati e fino a 2 settimane nei casi gravi si raccomanda di identificare i contatti di un caso confermato da 2 giorni prima e fino a 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi.

Isolamento domiciliare fiduciario[1,2,3,4,5]

L'isolamento dei casi di documentata infezione da SARS-CoV-2 si riferisce alla separazione delle persone infette dal resto della comunità per la durata del periodo di contagiosità, in ambiente e condizioni tali da prevenire la trasmissione dell'infezione.
La quarantena, invece, si riferisce alla restrizione dei movimenti di persone sane per la durata del periodo di incubazione, ma che potrebbero essere state esposte a un agente infettivo o a una malattia contagiosa, con l'obiettivo di monitorare l'eventuale comparsa di sintomi e identificare tempestivamente nuovi casi.
I soggetti che devono essere messi in isolamento domiciliare per 14 giorni e che vanno monitorati al domicilio (o in struttura dedicata in caso di domicilio inadeguato) sono:

- contatti stretti di caso (si vedano le indicazioni espresse dalla circolare del 12 ottobre 2020)[6]
- pazienti che vengono dimessi dall'ospedale clinicamente guariti, ancora COVID-19 positivi.

La persona sottoposta a isolamento domiciliare deve:

- rimanere in una stanza dedicata e dotata di buona ventilazione, possibilmente con bagno dedicato, e limitare al massimo i movimenti in altri spazi comuni della casa. In presenza di altre persone, deve essere mantenuta una distanza di almeno un metro
- rimanere raggiungibile per le attività di sorveglianza attiva
- misurare la temperatura corporea due volte al giorno e in caso di percezione di aumento della temperatura
- lavare frequentemente le mani, in particolare, dopo qualsiasi contatto con i fluidi corporei (secrezioni respiratorie, urine e feci)
- in caso di insorgenza dei sintomi o segni compatibili con COVID-19, anche lievi, in particolare febbre o almeno uno tra faringodinia, tosse, rinorrea/congestione nasale, difficoltà respiratoria, mialgie, anosmia/ageusia/disgeusia, diarrea, astenia deve:

➔ telefonare immediatamente al medico di medicina generale o al pediatra di libera scelta e al Dipartimento di Prevenzione della ASL
➔ autoisolarsi, ovvero restare a casa in una stanza con porta chiusa, garantendo un'adeguata ventilazione naturale; se la sintomatologia lo consente, indossare una mascherina chirurgica alla comparsa dei primi sintomi
➔ tossire e starnutire direttamente su un fazzoletto di carta o nella piega del gomito. Questi fazzoletti dovranno essere riposti dallo stesso paziente dentro almeno due sacchetti resistenti chiusi (uno dentro l'altro), per evitare contatti da parte degli operatori ecologici.

L'operatore di sanità pubblica e i servizi di sanità pubblica territorialmente competenti, accertata la necessità di avviare la sorveglianza sanitaria e l'isolamento fiduciario, avranno il compito di informare il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta del soggetto isolato a domicilio e in collaborazione e accordo con questo informare dettagliatamente l'interessato sulle misure da adottare. È compito dei servizi di sanità pubblica territorialmente competenti fornire le mascherine chirurgiche per i soggetti in isolamento domiciliare.
L'operatore di sanità pubblica deve inoltre:

- accertare l'assenza di febbre o altra sintomatologia del soggetto da porre in isolamento, nonché degli altri eventuali conviventi

- informare la persona circa i sintomi, le caratteristiche di contagiosità, le modalità di trasmissione della malattia, le misure da attuare per proteggere gli eventuali conviventi in caso di comparsa di sintomi; informare la persona circa la necessità di misurare la temperatura corporea due volte al giorno (mattina e sera).

I compiti del medico di medicina generale inoltre comprendono:

- contribuire a informare l'interessato sulle misure da adottare nell'isolamento domiciliare insieme all'operatore di sanità pubblica
- garantire l'invio delle segnalazioni al dipartimento di salute pubblica riguardanti l'insorgenza o l'aggravamento dei sintomi da parte dei soggetti in isolamento domiciliare
- valutare la fondatezza dei sintomi segnalati anche attraverso la visita domiciliare se necessaria
- curare l'attivazione del sistema di emergenza.

Il Dipartimento di Prevenzione provvede a fornire ai contatti mascherine chirurgiche e termometro, se non ne dispongono. L'isolamento al domicilio può richiedere misure di sostegno sociale per il corretto svolgimento della quarantena. Devono essere garantite alcune funzioni quali il supporto per le necessità della vita quotidiana per le persone sole e prive di *caregiver* (sostegno della rete familiare e di vicinato) e il supporto psicologico. Laddove le condizioni adeguate per quarantena/isolamento non possano essere garantite presso l'abitazione, si raccomanda di proporre il trasferimento in strutture di tipo residenziale appositamente dedicate con un adeguato supporto sanitario per il monitoraggio e l'assistenza.

1. Ministero della Salute. Circolare del 12 ottobre 2020. COVID-19: indicazioni per la durata ed il termine dell'isolamento e della quarantena. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=76613&parte=1%20&serie=null
2. Rapporto ISS COVID-19 n. 53/2020. Guida per la ricerca e gestione dei contatti (contact tracing) dei casi di COVID-19. Versione del 25 giugno 2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+53_2020.pdf/297291bd-ff0e-54e8-dbbb-c7-f62a4e7c37?t=1593158956057
3. Ministero della Salute. COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Circolare del 22 febbraio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73195&parte=1%20&serie=null
4. Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-1-2020.pdf
5. Ministero della Salute. Ricerca e gestione dei contatti di casi COVID-19 (Contact tracing) ed App Immuni. Circolare del 29 maggio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74178&parte=1%20&serie=null
6. Ministero della Salute. Circolare del 12 ottobre 2020. COVID-19: indicazioni per la durata ed il termine dell'isolamento e della quarantena. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=76613&parte=1%20&serie=null

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Circolare n. 1997 del 22 gennaio 2020. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV) in Cina. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=72796&parte=1%20&serie=null
2. Ministero della Salute. Circolare del 27 gennaio 2020. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV) in Cina. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV) in Cina. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=72847&parte=1%20&serie=null
3. Ministero della Salute. COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Circolare del 27 febbraio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73195&parte=1%20&serie=null
4. Ministero della Salute. COVID-2019. Aggiornamento della definizione di caso. Circolare del 9 marzo 2020. 4. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73669&parte=1%20&serie=null
5. Ministero della Salute. Documento relativo alla definizione di "Paziente guarito da COVID-19" e di "Paziente che ha eliminato il virus SARS-CoV-2". Parere del Consiglio Superiore di Sanità del 29 febbraio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73458&parte=1%20&serie=null
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19 – first update, 8 aprile 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation-first%20update.pdf
7. World Health Organization (WHO). Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation
8. Istituto Superiore di Sanità (ISS). SARS-CoV-2: gli epidemiologi dell'ISS al lavoro con le regioni per un registro sulle caratteristiche dei casi e dei loro contatti. https://www.iss.it/?p=5253
9. Annullamento e sostituzione della Circolare del Ministero della Salute n. 0009480 del 19 marzo 2020 "COVID-19: rintraccio dei contatti in ambito di sorveglianza sanitaria e aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio di casi di infezione da SARS-CoV-2. Circolare del 20 marzo 2020 http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73714&parte=1%20&serie=null
10. Corman V, Landt O, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance 2020;DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
11. World Health Organization (WHO). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases – interim guidance. https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117
12. Ministero della Salute. Pandemia di COVID-19 - Aggiornamento delle indicazioni sui test diagnostici e sui criteri da adottare nella determinazione delle priorità. Aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio.

Circolare del 3 aprile 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73799&parte=1%20&serie=null
13. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Coronavirus: il viaggio dei test. https://www.iss.it/?p=5230
14. World Health Organization (WHO). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases – interim guidance. https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117
15. European Commission. COVID-19 EU recommendations for testing strategies, 18 marzo 2020. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19_-_eu_recommendations_on_testing_strategies_v2.pdf
16. Ministero della Salute. Ricerca e gestione dei contatti di casi COVID-19 (Contact tracing) ed App Immuni. Circolare del 29 maggio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74178&parte=1%20&serie=null

Aggiornamento del 03-07-2020

17. Rapporto ISS COVID-19 n. 53/2020. Guida per la ricerca e gestione dei contatti (*contact tracing*) dei casi di COVID-19. Versione del 25 giugno 2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+53_2020.pdf/297291bd-ff0e-54e8-dbbb-c7f62a4e7c37?t=1593158956057
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Contact tracing: Public health management of persons, including healthcare workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union - second update. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Contact-tracing-Public-health-management-persons-including-healthcare-workers-having-had-contact-with-COVID-19-cases-in-the-European-Union%E2%80%93second-update_0.pdf

Aggiornamento del 03-08-2020

17a. Rapporto ISS COVID-19 n. 54/2020. Tecnologie a supporto del rilevamento della prossimità: riflessioni per il cittadino, i professionisti e gli stakeholder in era COVID-19. Versione del 31 maggio 2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+54_2020+%281%29.pdf/1b26e11b-5a23-d61f-f8-b5-86ff3992f739?t=1593180591533

Aggiornamento del 05-10-2020

7a. Mancuso P, Venturelli F, et al. Temporal profile and determinants of viral shedding and of viral clearance confirmation on nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2-positive subjects: a population-based prospective cohort study in Reggio Emilia, Italy. BMJ Open 2020;DOI:10.1136/bmjopen-2020-040380.
19. World Health Organization (WHO). Contact tracing in the context of COVID-19. https://www.who.int/publications/i/item/contact-tracing-in-the-context-of-covid-19

Aggiornamento del 10-11-2020

16a. Ministero della Salute. Circolare del 12 ottobre 2020. COVID-19: indicazioni per la durata ed il termine dell'isolamento e della quarantena. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=76613&parte=1%20&serie=null

8. Misure di prevenzione e contenimento

Punti chiave

- **Misure di prevenzione per tutta la popolazione**
- **Misure di prevenzione per gli operatori sanitari**
- **I dispositivi di protezione individuale (DPI) per gli operatori sanitari**

In sintesi

Le misure di prevenzione consentono di abbattere il rischio di contagiarsi in presenza di un soggetto infetto. Diverse sono le raccomandazioni per la popolazione, per la quale uso delle mascherine, lavaggio delle mani e *cough etiquette* sono i cardini da seguire. Per gli operatori sanitari fondamentale è il corretto uso dei dispositivi di protezione individuale (DPI).

Misure di prevenzione per tutta la popolazione

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

Il lavaggio delle mani[1a-3]

L'OMS definisce l'igiene delle mani la procedura più semplice ed economica per contrastare le infezioni, compresa quella da SARS-CoV-2. Perché il lavaggio delle mani sia efficace occorre che la procedura sia eseguita per 40 secondi avendo cura di insaponare e sfregare il sapone sul palmo, sul dorso e nello spazio tra le dita. Le mani vanno sciacquate quindi con acqua corrente pulita, fredda o tiepida. In assenza di acqua si raccomanda il frizionamento delle mani con soluzione alcolica per 20-40 secondi. Le mani vanno lavate spesso, in particolare:

- prima e dopo aver cucinato
- prima di mangiare
- prima e dopo aver assistito qualcuno con vomito o diarrea
- prima e dopo aver medicato una ferita
- dopo essere stati in bagno
- dopo aver cambiato il pannolino a un bambino
- dopo essersi soffiati il naso, dopo aver tossito o starnutito
- dopo aver toccato il cibo per animali
- dopo aver toccato la spazzatura.

La circolare ministeriale del 22 febbraio 2020 ribadisce l'importanza dell'igiene delle mani. Raccomanda di posizionare distributori di gel alcolici (60-85%) nei luoghi affollati (aeroporti, stazioni ferroviarie, porti, metropolitane, scuole, centri commerciali, mercati, centri congressuali, eccetera) e di esporre contestualmente materiali informativi su igiene delle mani, igiene respiratoria e distanziamento sociale.[4]
Si rimanda anche al rapporto tecnico ISS sull'impiego dei disinfettanti nel corso dell'emergenza COVID-19.[5]

La protezione delle vie respiratorie (cough etiquette e mascherine)[6,7]

Per proteggere gli altri, in presenza di qualsiasi infezione respiratoria, bisognerebbe sempre coprire naso e bocca quando si tossisce o starnutisce, possibilmente con un fazzoletto di carta o coprendosi con la parte interna del gomito. Il fazzoletto di carta va quindi eliminato e occorre lavarsi subito le mani con acqua e sapone.
Importante al riguardo è comunque soprattutto l'uso delle mascherine, che devono essere indossate e maneggiate con cura dopo aver lavato le mani, così da evitare il rischio di trasmissione associato all'uso scorretto.
In particolare si raccomanda di:

- posizionare la mascherina sulla bocca e sul naso riducendo lo spazio tra il viso e la maschera
- evitare di toccare la mascherina
- togliere la mascherina senza toccarla davanti
- cambiare la mascherina con una pulita, non riutilizzare più volte la stessa.[8]

Per maggiori dettagli su quando usare la mascherina, come indossarla e come rimuoverla si rimanda ai video del Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioVideoNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=multimedia&p=video&id=2164 e dell'OMS: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks.
Un documento degli ECDC ha preso in esame la possibilità di riutilizzare le mascherine chirurgiche dopo adeguata sterilizzazione. Tale indicazione è suggerita solo in condizione di emergenza per carenza di dispositivi di protezione. Viene anche indicata come ulteriore alternativa la possibilità di usare mascherine di tessuto, ma anche in questo caso l'uso è indicato solo se c'è una effettiva necessità, in quanto le mascherine di tessuto sono meno efficaci di quelle chirurgiche usa e getta.[9]

L'uso delle mascherine nella popolazione

In Italia è obbligatorio indossare la mascherina chirurgica sull'intero territorio nazionale nei luoghi al chiuso accessibili al pubblico, inclusi i mezzi di trasporto, e comunque in tutte le occasioni in cui non sia possibile garantire continuativamente il mantenimento della distanza di sicurezza. L'uso della mascherina è d'obbligo anche nella fascia orario 18-6 nei luoghi di aggregazione (luoghi e locali aperti al pubblico e spazi pubblici anche all'aperto come piazze, slarghi, vie, lungomari dove sia più probabile il formarsi di assembramenti anche di natura spontanea e/o occasionale.[1,2] Alcune regioni hanno comunque esteso l'obbligo anche durante tutto il giorno nei luoghi aperti.
Il DCPM del 13 ottobre 2020 ha temporaneamente modificato questa disposizione estendendo l'obbligo di indossare le mascherine anche all'aperto ed esprimendo una forte raccomandazione all'utilizzo anche nelle abitazioni private in presenza di persone non conviventi. Sono esentati dall'obbligo i bambini sotto i 6 anni di età, le persone che stanno svolgendo attività sportiva, i soggetti con patologie o disabilità incompatibili con l'uso della mascherina.[3]
Le indicazioni dell'OMS (aggiornamento del 5 giugno 2020) prendono in considerazione i diversi contesti di utilizzo delle mascherine chirurgiche e dei dei filtranti respiratori, dalla comunità all'assistenza. Concludono raccomandando l'utilizzo delle mascherine in contesti di sostenuta trasmissione del virus, specie se è difficile mantenere il distanziamento fisico.[4]
Un'analisi delle prove di efficacia disponibili e delle indicazioni espresse dalle istituzioni internazionali pubblicata sul *British Medical Journal* arriva a queste conclusioni:[5]

- il principio di precauzione prevede che in determinate situazioni si debba agire anche in assenza di prove definitive
- c'è controversia sul fatto che le mascherine siano in grado di ridurre la trasmissione di COVID-19 nella popolazione
- anche una protezione limitata potrebbe impedire in parte la trasmissione di COVID-19 e salvare vite umane
- data la gravità della minaccia, andrebbe consigliato di indossare mascherine in pubblico.

Un editoriale su *JAMA* a firma dei ricercatori dei CDC di Altlanta conferma l'utilità e raccomanda fortemente l'impiego delle mascherine in comunità e nei contesti sanitari da parte sia dei pazienti sia degli operatori sanitari.[6]

L'efficacia delle mascherine nella popolazione generale è dimostrata dai dati epidemiologici dello stato federale del Kansas che ne ha stabilito l'obbligo negli spazi pubblici all'inizio di luglio 2020, non vincolante per le contee. Confrontando la settimana 3-9 luglio e quella 17-23 agosto, nelle contee che hanno adottato questo provvedimento si è osservata una riduzione dell'incidenza (variazione assoluta in media settimanale) del 6% mentre in quelle che non l'hanno messa in atto si è verificato un incremento del 100%.[7]

1. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, recante misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19, e del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, recante ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19. (20A04399). Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 198 dell'8 agosto 2020. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=75652
2. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, recante misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19, e del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, recante ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19. (20A04814). Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 222 del 7 settembre 2020. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=76082
3. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, convertito, con modificazioni, dalla legge 25 maggio 2020, n. 35, recante «Misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19», e del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, convertito, con modificazioni, dalla legge 14 luglio 2020, n. 74, recante «Ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19». Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 253 del 13 ottobre 2020. https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/10/13/20A05563/SG
4. World Health Organization (WHO). Advice on the use of masks in the context of COVID-19. 5 giugno 2020. https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1279750/retrieve
5. Greenhalgh T, Schmid M, et al. Face masks for the public during the COVID-19 crisis. Brit Med J 2020;369:m1435.
6. Brooks J, Butler J, et al. Universal masking to prevent SARS-CoV-2 transmission - The time is now. JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.13107
7. Van Dyke M, Rogers T, et al. Trends in county-level COVID-19 incidence in counties with and without a mask mandate - Kansas, June 1-August 23, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;DOI:10.15585/mmwr.mm6947e2.

La vaccinazione antinfluenzale[10,10a]

La vaccinazione antinfluenzale non protegge dall'infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia l'OMS raccomanda la vaccinazione antinfluenzale perché riduce in una certa percentuale gli episodi e la gravità dei sintomi e segni dell'infezione da SARS-CoV-2.[10]
Un recente studio italiano, inoltre, ha individuato una relazione tra entità della copertura vaccinale e sieroprevalenza dell'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione ultrasessantacinquenne.[10b]
Una revisione sempre di autori italiani conferma una relazione inversa tra vaccinazione antinfluenzale e rischio di COVID-19 o di forma grave di COVID-19.[10c]
La vaccinazione favorisce inoltre la diagnosi differenziale e da un punto di vista organizzativo le strutture sanitarie possono occuparsi dei casi sospetti, che richiedono un grande dispendio di risorse umane, diagnostiche e assistenziali, in contemporanea con il picco influenzale.

Pulizia e disinfezione ambientale

L'igiene e la pulizia degli ambienti sono fondamentali per il contrasto alla diffusione di SARS-CoV-2. Per le caratteristiche di sopravvivenza dei coronavirus e l'efficacia delle sanificazione ambientale si rimanda alla sezione Come si trasmette il virus.
L'ISS ha pubblicato diversi rapporti tecnici sulle buone pratiche di pulizia e disinfezione ambientale in contesto sanitario e non sanitario. In particolare:

- prevenzione e gestione degli ambienti *indoor* (rapporto tecnico n. 5) in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2
- impiego dei disinfettanti (presidi medico-chirurgici e biocidi) (rapporto tecnico n. 19)
- sanificazione degli ambienti interni nel contesto sanitario e assistenziale (rapporto tecnico n. 20)
- sanificazione di strutture non sanitarie (superfici, ambienti interni e abbigliamento) (rapporto tecnico n. 25).

Misure di prevenzione per gli operatori sanitari

In un articolo pubblicato sul *British Medical Journal* la FNOMCeO ha sottolineato l'importanza che in corso di una pandemia come quella da COVID-19 gli operatori sanitari debbano essere adeguatamente protetti e avere a disposizione tutti i dispositivi di protezione individuale che invece sul territorio sono spesso mancati. La tutela degli operatori sanitari è a garanzia della salute della popolazione.[11]
L'ECDC ha pubblicato le seguenti indicazioni per la prevenzione e il controllo dell'infezione nell'assistenza a pazienti con SARS-CoV-2 in ambito sanitario, differenziando fra assistenza primaria, inclusa l'emergenza, e l'ambito ospedaliero.[12]

Contatto iniziale e valutazione del rischio in assistenza primaria ed emergenza

- Tutto il personale coinvolto, incluso quello amministrativo a contatto con il paziente, dovrebbe essere consapevole:
  - della situazione epidemiologica del SARS-CoV-2 nel proprio paese e a livello globale
  - dei fattori di rischio conosciuti per le infezioni
  - dei segni e sintomi clinici dei casi con SARS-CoV-2

  - delle misure raccomandate per la prevenzione e il controllo delle infezioni
  - delle procedure per la notifica e il trasferimento delle persone in accertamento e dei casi sospetti, probabili e confermati e delle loro definizioni corrette
- effettuare una prima valutazione del rischio sul posto, compresa una sintesi della storia di viaggi, clinica, epidemiologica e della presentazione clinica del paziente per valutare la probabilità di una infezione da SARS-CoV-2. La probabilità di trasmissione dipende dai segni e sintomi del paziente e dalle procedure che possono causare una esposizione a goccioline e aerosol di secrezioni respiratorie potenzialmente contenenti il virus
- valutare la disponibilità sul posto di dispositivi per la protezione individuale (DPI, vedi box) di tutto il personale coinvolto per applicare le precauzioni standard per evitare il contatto e la trasmissione da goccioline di saliva e secrezioni respiratorie. I DPI consigliati per i casi sospetti sono gli stessi previsti per i casi confermati
- essere consapevoli che i casi sospetti dovrebbero essere isolati o almeno separati dagli altri pazienti e istruiti a indossare una mascherina chirurgica di protezione, cercando di evitare contatti non necessari
- contattare il numero unico 112 che organizzerà il trasporto presso una delle strutture ospedaliere con un reparto di malattie infettive e avvisare il Dipartimento di Igiene e Prevenzione Sanitaria della struttura territoriale del SSN (ASL/USL/ATS) per segnalare il caso.

Per gli operatori sanitari valgono le misure di prevenzione generiche e in modo particolare l'igiene delle mani. In ambito sanitario è peraltro raccomandato l'uso preferenziale di soluzioni/gel a base alcolica, in modo da consentire l'igiene delle mani al letto del paziente in tutti i momenti raccomandati (prima e dopo il contatto, prima di manovre asettiche, dopo il contatto con liquidi biologici, dopo il contatto con le superfici in vicinanza del paziente).[13]

I dispositivi di protezione individuale (DPI) per gli operatori sanitari

Si rimanda per ulteriori dettagli ai rapporti tecnici ISS sull'impiego delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie[13] e sulla gestione e smaltimento di mascherine e guanti monouso.[14]

Indicazioni all'uso dei DPI[13,15]

I DPI dovrebbero essere utilizzati sulla base del rischio di esposizione e della modalità di trasmissione del patogeno.

La selezione del tipo di DPI deve tenere conto del rischio di trasmissione che dipende da:

- tipo di trasmissione (da *droplet* e da contatto)
- tipo di paziente: i pazienti più contagiosi sono quelli che presentano tosse e/o starnuti; se tali pazienti indossano una mascherina chirurgica o si coprono naso e bocca con un fazzoletto la diffusione del virus si riduce notevolmente
- tipo di contatto assistenziale. Il rischio aumenta quando:
  - il contatto è ravvicinato (<1 metro) e prolungato (>15 minuti)
  - si eseguono manovre e procedure a rischio di produrre aerosol delle secrezioni del paziente (esempi: rianimazione cardiopolmonare, intubazione, estubazione, broncoscopia, induzione di espettorato, terapie in grado di generare nebulizzazione, NIV, BiPAP, CPAP, tampone nasofaringeo, anche effettuato in comunità)

L'attività assistenziale prolungata e/o continuata con pazienti sospetti/probabili/confermati in via precauzionale è considerata a maggiore rischio e, come tale, è necessario valutare l'uso dei filtranti facciali in base alla disponibilità e in base alla valutazione del rischio della struttura, effettuata dal datore di lavoro con la collaborazione del responsabile del servizio di prevenzione e protezione e del medico competente.[13]

Per evitare il sovrautilizzo, e di conseguenza l'esaurimento delle scorte, dei DPI:[13,15]

- utilizzare il tipo di DPI adeguato al *setting* assistenziale e al tipo di attività da svolgere
- gli operatori sanitari coinvolti nella cura diretta dei pazienti con COVID-19 dovrebbero utilizzare camice, guanti, mascherina e occhiali di protezione e comunque i DPI raccomandati in funzione dell'attività assistenziale svolta
- gli operatori devono evitare di entrare nella stanza in cui sia ricoverato un caso sospetto/accertato di COVID-19 se ciò non è necessario ai fini assistenziali. E' opportuno raggruppare le attività e pianificare le

attività assistenziali al letto del paziente per minimizzare il numero di ingressi nella stanza (per esempio, controllo dei segni vitali durante la somministrazione di farmaci oppure distribuzione del cibo a opera di un operatore sanitario che deve eseguire altri atti assistenziali)
- in caso di disponibilità limitata, è possibile programmare l'uso della stessa mascherina chirurgica o del filtrante per assistenza di pazienti COVID-19 che siano raggruppati nella stessa stanza, purché la mascherina non sia danneggiata, contaminata o umida. Alle stesse condizioni, i filtranti possono essere utilizzati per un tempo prolungato, fino a 4 ore al massimo
- in particolare, per eseguire procedure generanti aerosol (intubazione tracheale, ventilazione non invasiva, tracheostomia, rianimazione cardiopolmonare, ventilazione manuale prima dell'intubazione, broncoscopia) gli operatori sanitari dovrebbero utilizzare i respiratori con filtro facciale, occhiali di protezione, guanti e camice (in caso di camice non idroresistente è indicato l'utilizzo del grembiule)
- i soggetti con sintomi respiratori o i *caregiver* dei soggetti con COVID-19 gestiti a domicilio dovrebbero indossare una mascherina chirurgica.

Il set minimo di DPI[16]

Il *set* di DPI consigliato dall'ECDC protegge dalla trasmissione aerea via *droplet*, da contatto, e particelle:
- **protezione respiratoria**: filtranti respiratori FFP2 o FFP3 (*filtering face-piece*, FFP di classe 2 o 3) con o senza valvola (utilizzare sempre FFP3 per le procedure che generano aerosol)
- **protezione oculare**: occhiali di protezione o maschera facciale
- **protezione del corpo**: camice a manica lunga idro-resistente
- **protezione delle mani**: guanti.

La maggior parte dei DPI non ha una "taglia unica", ma sono disponibili diverse taglie per ciascun dispositivo. E' pertanto necessario porre l'accento sull'importanza di provare i DPI prima di entrare in contatto con pazienti con sospetta o accertata infezione da SARS-CoV-2, al fine di individuare la taglia corretta ed essere protetti dalla contaminazione. Una taglia non adeguata non garantirà la protezione all'operatore.
Inoltre secondo quanto emerge da una revisione Cochrane sembra che l'uso di DPI con *design* modificato, cioè studiati per garantire una maggiore aderenza al corpo (in particolare collo e polsi), possa ridurre il rischio di contaminazione, migliorare il *comfort* dell'operatore sanitario e facilitare la procedura di vestizione e svestizione, garantendo anche in questa fase delicata una maggiore protezione.[17]
Una revisione sistematica con metanalisi finanziata dall'OMS (172 studi osservazionali condotti in 16 Paesi) conferma l'efficacia dell'uso dei DPI come parte di una più ampia strategia di comportamenti preventivi corretti (distanziamento sociale) e del tracciamento dei contatti.[18]

Protezione respiratoria[4,12,13,16,19]

Il respiratore con filtrante facciale protegge dalla trasmissione via *droplet* e particelle. Data la vasta gamma di filtranti facciali disponibili, è necessario innanzitutto che l'operatore li provi e li adatti al proprio volto (*fitting*) in quanto possono risultare scomodi e, negli operatori sanitari predisposti o non abituati e addestrati, possono comportare difficoltà respiratorie tali da limitare la capacità lavorativa. Per una buona aderenza al volto non devono esserci barba o baffi.
I filtranti facciali vanno sostituiti dopo 4 ore, dopo le quali non si possono riutilizzare, e vanno smaltiti correttamente dopo l'uso, a maggior ragione se c'è il sospetto di contaminazione.
L'ECDC consiglia protezione respiratoria con FFP2 (efficacia minima del 92%) o FFP3 o N95 secondo la classificazione americana (efficacia minima al 98%).
Quando si stanno effettuando procedure che generano aerosol come l'intubazione endotracheale, la tracheotomia, la ventilazione non invasiva, la ventilazione manuale e la broncoscopia, sono raccomandati filtranti FFP2 secondo l'OMS,[15] FFP3 secondo l'ECDC[16] e l'ISS.[13]
C'è consenso all'uso di mascherine chirurgiche in caso di carenza di respiratori con filtrante facciale, valutandone caso per caso le limitazioni e i rischi correlati, in quanto le mascherine chirurgiche forniscono una protezione limitata, prevalentemente contro i *droplet*.[16,19,20]

Protezione oculare

Gli occhiali di protezione (con cinturino elastico o con stanghette) o i caschi sono indicati per prevenire l'esposizione delle mucose oculari al virus. Gli occhiali di protezione devono essere adeguati alle caratteristiche facciali dell'operatore (e all'uso di occhiali da vista) e devono essere compatibili con il filtrante facciale.

Protezione per il corpo

Per prevenire la contaminazione del corpo dovrebbero essere utilizzati camici a manica lunga e idroresistenti. Questi DPI non necessitano di essere sterili a meno che non vengano utilizzati in condizioni di sterilità (per esempio in sala operatoria).
L'ISS segnala che in tutti gli scenari è possibile usare un grembiule monouso in assenza di camice monouso.[13]

Protezione per le mani

Approcciando pazienti con infezione sospetta o accertata da SARS-CoV-2 è indicato l'uso di guanti. Per i soggetti allergici ai guanti in lattice un'alternativa sono i guanti in nitrile.

Le mascherine[13,21]

Le mascherine chirurgiche sono veri e propri dispositivi di protezione individuale e sono disponibili in 4 tipi: I, IR, II e IIR, con protezione crescente a seconda degli strati filtranti e della conseguente filtrazione batterica, che arriva al 98% per il tipo IIR, che resiste anche agli spruzzi. Proteggono da schizzi e da particelle visibili di secrezioni respiratorie e nasali, ma non dall'aerosol virale vero e proprio e andrebbero comunque sostituite ogni 2-3 ore perché inumidendosi perdono efficacia. Bisogna lavarsi le mani prima di indossare la mascherina e dopo essersela tolta e assicurarsi che copra bene naso e bocca, anche se comunque lascia sempre spazi laterali liberi che ne diminuiscono l'efficacia.
Tenendo conto delle modalità di trasmissione di SARS-CoV-2, le mascherine chirurgiche (dispositivi medici opportunamente certificati e preferibilmente del tipo IIR o equivalente), in grado di proteggere l'operatore che le indossa da schizzi e spruzzi, rappresentano il primo livello di protezione. Nel rapporto tecnico n. 2 l'ISS raccomanda di garantire sempre un adeguato livello di protezione respiratoria per gli operatori sanitari esposti a più elevato rischio professionale, impegnati in aree assistenziali dove vengano effettuate procedure a rischio di generare aerosol o che operino in un contesto ospedaliero o comunitario di elevata intensità assistenziale e prolungata esposizione al rischio d'infezione.[13]
Le indicazioni fornite fanno riferimento alle prove al momento disponibili a tutela della salute dei lavoratori e dei pazienti e agli orientamenti delle più autorevoli organizzazioni internazionali, tra cui l'OMS. Viene ribadito che i DPI devono essere considerati come una misura efficace per la protezione dell'operatore sanitario solo se inseriti all'interno di un più ampio insieme di interventi e che è prioritaria la massima tutela possibile del personale sanitario. I DPI devono essere utilizzati secondo un criterio di priorità per gli operatori a più elevato rischio professionale in funzione delle procedure svolte, dell'intensità assistenziale e della durata dell'esposizione al rischio. Il rapporto tecnico propone alcune tabelle sull'uso dei dispositivi più adeguati in funzione di questi fattori.
Assume, inoltre, fondamentale importanza che tutti gli operatori sanitari coinvolti in ambito assistenziale siano opportunamente formati e aggiornati in merito ai rischi di esposizione professionale, alle misure di prevenzione e protezione disponibili, nonché alle caratteristiche del quadro clinico di COVID-19, al fine di permettere uno screening degli accessi o dei pazienti ricoverati che permetta una quanto più rapida identificazione dei casi sospetti. Pertanto la partecipazione a corsi disponibili online dovrebbe essere resa obbligatoria, laddove non siano già state effettuate iniziative di formazione.

Come procedere alla vestizione e svestizione dei DPI

In questo box si sintetizza la procedura proposta dall'ECDC[1], sottolineandone le differenze rispetto alla circolare ministeriale del 22 febbraio 2020.[2]
La **vestizione** (nell'antistanza/zona filtro):

- togliere ogni monile e oggetto personale. Praticare l'igiene delle mani con acqua e sapone o soluzione alcolica
- controllare l'integrità dei dispositivi e non utilizzare dispositivi non integri
- indossare un primo paio di guanti
- indossare la divisa o il camice monouso
- indossare idoneo filtrante facciale
- indossare gli occhiali di protezione
- indossare i guanti/indossare un secondo paio di guanti.

La **svestizione** (nell'antistanza/zona filtro):

- igienizzare le mani ancora con i guanti (consigliato)
- rimuovere i guanti, smaltirli nel biobox e igienizzare le mani

- indossare un secondo paio di guanti nuovi (non è prevista la vestizione di un nuovo paio di guanti)
- rimuovere il camice (con o senza l'assistenza di un operatore) e rimuovere il primo paio di guanti smaltendolo nel contenitore)
- rimuovere gli occhiali e sanificarli
- rimuovere il respiratore maneggiandolo dalla parte posteriore e smaltirlo nel contenitore
- rimuovere i guanti/rimuovere il secondo paio di guanti
- praticare l'igiene delle mani con soluzioni alcolica o con acqua e sapone.

Nella svestizione è fondamentale evitare qualsiasi contatto tra i DPI potenzialmente contaminati e il viso, le mucose o la cute; i DPI monouso vanno smaltiti nell'apposito contenitore nell'area di svestizione; decontaminare i DPI riutilizzabili.

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings-updated.pdf
2. Ministero della Salute. COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Circolare del 22 febbraio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73195&parte=1%20&serie=null

Bibliografia

1. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, recante misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19, e del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, recante ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19. (20A04399). Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 198 dell'8 agosto 2020. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=75652
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Handwashing: clean hands saves lives, 2019. https://www.cdc.gov/handwashing/when-how-handwashing.html
3. World Health Organization (WHO). About save lives: clean your hands. https://www.who.int/gpsc/5may/background/5moments/en/
4. Ministero della Salute. COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Circolare del 22 febbraio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73195&parte=1%20&serie=null
5. Istituto superiore di Sanità. Rapporto ISS COVID-19 n. 19/2020. Raccomandazioni *ad interim* sui disinfettanti nell'attuale emergenza COVID-19: presidi medico-chirurgici e biocidi. 5. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+19_2020+Rev.pdf/172274b8-0780-241b-55ab-c544fda6033c?t=1594651444216
6. Ministero della Salute. Covid-19, nuove raccomandazioni di igiene contro il virus. http://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioNotizieMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=4156
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Using face masks in the community Reducing COVID-19 transmission from potentially asymptomatic or pre-symptomatic people through the use of face masks. 8 aprile 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-use-face-masks-community.pdf
8. Ministero della Salute. L'uso delle mascherine nella vita quotidiana, da ISS una guida alle indicazioni del Dpcm. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4722
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Cloth masks and mask sterilisation as options in case of shortage of surgical masks and respirators. ECDC Technical report 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Cloth-face-masks-in-case-shortage-surgical-masks-respirators2020-03-26.pdf
10. World Health Organization (WHO).Do vaccine against pneumonia protect you against the new coronavirus?
11. Anelli F, Leoni G, et al. Italian doctors call for protecting healthcare workers and boosting community surveillance during covid-19 outbreak. Brit Med J 2020;368:m1254.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Infection prevention and control for the care of patients with 2019-nCoV in healthcare settings. ECDC, Stockholm, 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/nove-coronavirus-infection-prevention-control-patients-healthcare-settings.pdf
13. Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2020. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. (aggiornamento 10 maggio 2020). https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-2-2020.pdf
14. Rapporto ISS COVID-19 n. 26/2020. "Indicazioni ad interim sulla gestione e smaltimento di mascherine e guanti monouso provenienti da utilizzo domestico e non domestico. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-26-2020.pdf
15. World Health Organization (WHO). Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19), 27 febbraio 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf
16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings-updated.pdf
17. Verbeek J, Rajamaki B, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. Cochrane Database Syst Rev 2020;DOI:10.1002/14651858.CD011621.pub2.
18. Chu D, Akl E, et al, on behalf of the COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and

COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)31142-91.
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Safe use of personal protective equipment in the treatment of infectious diseases of high consequence. 2014 e 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/safe-use-of-ppe.pdf
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim infection prevention and control recommendations for patients with known or patients under investigation for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in a healthcare setting. January 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html
21. Ministero della Salute. Guida per l'uso corretto di mascherine chirurgiche e respiratori per ridurre la trasmissione del nuovo virus influenzale AH1N1. Ministero della Salute, 2009. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1034_allegato.pdf

Aggiornamento del 05-10-2020

1a. World Health Organization (WHO). WHO guidelines on hand hygiene in health care. First global patient safety challenge. Clean care in safer care. WHO 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf;jsessionid=CA853287C2FBA39A5242D43FF04251FC?sequence=1
10a. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null
10b. Amato M, Werba J, et al. Relationship between influenza vaccination coverage rate and COVID-19 outbreak: an Italian ecological study. Vaccines 2020;DOI:10.3390/vaccines8030535. PMID: 32947988.

Aggiornamento del 05-10-2020

10c. Del Riccio M, Lorini C, et al. The association between influenza vaccination and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe illness, and death: a systematic review of the literature. Int J Environ Res Public Health 2020;DOI:10.3390/ijerph17217870.

9. Le strategie di sanità pubblica

Punti chiave

- **OMS ed ECDC**
- **Istituzioni italiane**

In sintesi

L'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale legata alla nuova infezione da coronavirus ha visto impegnate le autorità sanitarie internazionali (OMS, ECDC, CDC), nazionali (Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità) e regionali nella produzione di raccomandazioni e nella pubblicazione di norme volte al controllo della pandemia, rimodulate nel tempo sulla base dell'evolversi della situazione epidemiologica.

L'OMS il 30 gennaio 2020 ha dichiarato il focolaio internazionale da nuovo coronavirus SARS-CoV-2 un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale, come previsto dal Regolamento sanitario internazionale del 2005.[1,2] Per "emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale" si intende: "un evento straordinario che può costituire una minaccia sanitaria per altri Stati membri attraverso la diffusione di una malattia e richiedere una risposta coordinata a livello internazionale".
In considerazione della dichiarazione di "Emergenza internazionale di salute pubblica" da parte della OMS, il 31 gennaio 2020 il Consiglio dei Ministri ha dichiarato lo stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'infezione da coronavirus.[3]
L'OMS, come previsto dal Regolamento, ha fornito raccomandazioni e misure temporanee, che non sono vincolanti per i Paesi, relativamente a: viaggi, commerci, quarantena, screening e trattamento. L'OMS inoltre ha definito standard di pratica globali.
Le organizzazioni sanitarie sovranazionali (CDC, ECDC) e nazionali (Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità) hanno subito dopo iniziato a produrre comunicati, dichiarazioni ufficiali, provvedimenti e indicazioni anche online per le autorità sanitarie, le figure professionali coinvolte e informazioni per la popolazione.

OMS ed ECDC

L'OMS ha predisposto e pubblicato sul sito in una sezione dedicata diverse guide tecniche,[4] in progressivo aggiornamento.
L'OMS offre le proprie reti di esperti per contenere la diffusione a livello globale, fornire il supporto tecnico e operativo per il contenimento del focolaio, attivando reti con i partner e le istituzioni con cui collabora per implementare una strategia globale di comunicazione del rischio e consentire il progresso della ricerca sul nuovo coronavirus.
Tutti i Paesi devono essere preparati alla sorveglianza attiva, l'individuazione precoce, la ricerca di contatti di casi confermati di infezione da SARS-CoV-2, l'isolamento e la gestione clinica dei casi di infezione.[5]
Inoltre, devono contribuire alla risposta internazionale attraverso la comunicazione e la collaborazione multisettoriale, per aumentare le conoscenze sul virus e sulla malattia e favorire la ricerca.
In base al Regolamento Sanitario Internazionale (2005)[3] i Paesi hanno l'obbligo legale di condividere le informazioni con l'OMS e devono informare l'OMS sulle eventuali misure prese che abbiano un impatto sul traffico internazionale. Il Comitato, sulla base dell'articolo 3 del Regolamento Sanitario Internazionale invita i Paesi a non intraprendere azioni che promuovano stigma o discriminazione.
Inoltre si raccomanda alla comunità globale di sostenere Paesi a basso e medio reddito nel rispondere a questo evento, facilitando l'accesso alla diagnostica, ai potenziali vaccini e alle terapie.
Il 7 marzo 2020, quando l'epidemia ha superato i 100.000 casi a livello mondiale, l'OMS,[6] prendendo a esempio quanto avvenuto con il focolaio cinese, ha ricordato a tutti i Paesi e a tutte le comunità che la diffusione di SARS-CoV-2 può essere significativamente rallentata o addirittura bloccata mettendo in atto una serie di misure di contenimento e controllo. Ha invitato tutti i Paesi a proseguire le azioni che si sono dimostrate efficaci nel limitare il numero di casi con l'obiettivo di salvare vite umane, dare ai sistemi sanitari e a tutta la società il tempo necessario per prepararsi e ai ricercatori il tempo per identificare trattamenti efficaci e sviluppare i vaccini.

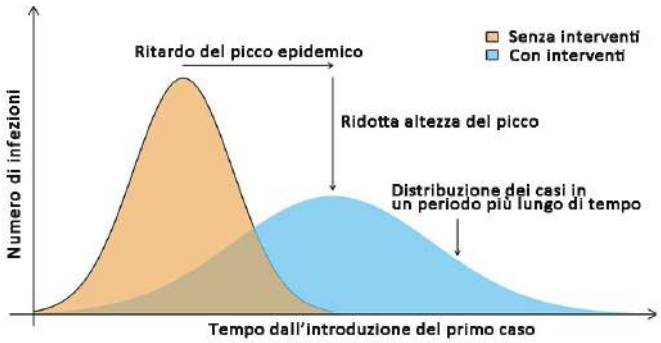
L'OMS ha invitato ogni persona a contribuire, proteggere se stessa e gli altri in casa, nella comunità, nel sistema sanitario, sul posto di lavoro o nel sistema dei trasporti.
L'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato lo stato di pandemia.[7]
Gli ECDC in un documento del 12 marzo 2020 avevano già indicato a tutti i Paesi europei le misure adottare, dal distanziamento sociale al *lock down*, dalla quarantena alla comunicazione ai cittadini.[8]
L'OMS ha pubblicato a ottobre delle linee di indirizzo per rafforzare le azioni di prevenzione.[8a]
Si ricorda che per contenimento (o ritardo) si intende il tentativo di prevenire la diffusione dell'infezione, mentre per mitigazione si intende quell'insieme di azioni per ridurre l'impatto della pandemia.

Istituzioni italiane

Misure urgenti di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica

Come a tutti noto, sono diverse le norme, le circolari e ordinanze che si sono susseguite nel tempo e che hanno via via posto limiti ulteriori alle attività e agli spostamenti tutte volte al contenimento della pandemia in corso. Si rimanda quindi alla pagina del Ministero della Salute[9] in cui sono raccolte in ordine cronologico per la consultazione.
Il razionale di questi provvedimenti era quello di rallentare la già sostenuta circolazione del virus sul territorio italiano, in modo da ritardare e attenuare il picco epidemico e contenere l'impatto dell'epidemia entro la capacità di risposta del sistema sanitario (Figura 4).

Figura 4. Efficacia delle misure di distanziamento sociale sul contenimento delle epidemie[10]



Tante variabili, previsioni difficili

Lo strumento classico per contenere un'epidemia è l'individuazione dei casi e il tracciamento dei contatti (*contact tracing*). Nelle simulazioni fatte per valutare l'efficacia di questa strategia nell'epidemia di COVID-19 la principale incognita è il grado di contagiosità nelle fasi prodromiche paucisintomatiche o addirittura, secondo alcune ipotesi, asintomatiche.
Uno studio ha simulato la situazione di Singapore secondo quattro scenari ipotetici per valutare l'efficacia delle varie misure di contenimento: primo scenario misure di isolamento per i soggetti infetti e quarantena per i familiari; secondo scenario in aggiunta al precedente chiusura delle scuole; terzo scenario in aggiunta a isolamento e quarantena distanziamento obbligatorio sul luogo di lavoro; quarto scenario tutte le limitazioni insieme. L'intervento combinato porta a una riduzione del 99,3% del numero mediano di infezioni in caso di R_0 uguale a 1,5, del 93,0% in caso di R_0 uguale a 2 e del 78,2% in caso di R_0 uguale a 2,5.[1]
Uno studio cinese ha fatto alcune proiezioni per valutare nel tempo l'efficacia delle misure di distanziamento sociale, sostenendo che la troppo rapida ripresa del ritorno al lavoro può portare a un nuovo picco di casi con nuovo sovraccarico per il servizio sanitario. Considerato che l'epidemia è iniziata in Cina sul finire del 2019, i ricercatori suggerivano che non era opportuno la ripresa di tutte le attività lavorative nell'area epidemica cinese prima del mese di aprile 2020.[2]
Secondo il WHO Collaborating Centre for Infectious Disease Modelling[3] l'identificazione dei casi sospetti deve essere il più possibile ampia, compatibilmente con le risorse del sistema sanitario e deve includere l'identificazione, il test e l'isolamento dei casi sospetti anche soltanto con sintomi da lievi a moderati (di tipo influenzale).
Un modello matematico ha definito come "controllo dell'epidemia" nessun nuovo caso dopo 12-16 settimane dai casi iniziali, ma ha anche considerato che i focolai che raggiungono i 5.000 casi cumulativi sono troppo grandi per sperare in un controllo in questo arco temporale e rientrano nella categoria di focolai non controllati. Ipotizzando scenari con diversi R_0 (fra 1,5 e 3,5, più probabilmente intorno a 2,5) per raggiungere il controllo del 90% dei focolai c'è la necessità di rintracciare e isolare l'80% dei contat-

ti. La probabilità di controllo però diminuisce con l'aumento del numero dei casi iniziali, anche con un tracciamento efficiente; si riduce in particolare (dall'89% al 31%) se c'è ritardo fra l'insorgenza dei sintomi e l'isolamento dei casi. Il modello presentato non include altre misure di controllo, come per esempio il "distanziamento sociale", anche su base volontaria e individuale, che è l'ulteriore misura al momento fortemente raccomandata in Italia. Misure rapide ed efficienti di tracciamento dei contatti e relativo isolamento contribuiscono comunque a ridurre le dimensioni del focolaio e a controllarlo anche se in un tempo superiore ai tre-quattro mesi assunti come ipotesi iniziale.[4]
Alcuni contesti facilitano molto la contagiosità, indipendentemente da R_0 che è comunque un valore medio. Uno studio cinese[5] per esempio illustra come un paziente in una cena condivisa con molte persone all'inizio del focolaio cinese sia arrivato a infettare ben 48 dei 137 commensali con un tasso di attacco secondario (Secondary Attack Rate-SAR) del 35%. Tali possibilità di superdiffusione (o *superspreading*) giustifica l'importanza di vietare eventi con molte persone a stretto contatto e di ricercare rigorosamente il distanziamento sociale. Viene spesso discussa l'efficacia delle misure di contenimento sociale per limitare la diffusione dell'epidemia. Secondo uno studio pubblicato su *Science* le drastiche misure di controllo sociale che sono state applicate alla popolazione cinese e in particolare la limitazione degli spostamenti sono state efficaci per mitigare la diffusione del virus.[6]

Successivamente sono stati pubblicati studi che confermano l'efficacia delle misure di contenimento anche in Europa.[7] e nei Paesi più colpiti da COVID-19.[8]
Uno studio condotto da ricercatori italiani e svizzeri ha stimato, assumendo un R_0 iniziale pari a 3,6, che le misure di contenimento adottate in Italia hanno ridotto la trasmissione del 45% (dal 42 al 49%) ed evitato (dall'inizio dell'epidemia al 25 marzo) circa 200.000 ricoveri ospedalieri.[9]
Una revisione Cochrane ha valutato l'efficacia della quarantena, da sola o in combinazione con altre misure, sulla base di 29 studi di coorte, caso-controllo, serie di casi o modelli matematici. Gli studi riguardavano la quarantena imposta ai contatti di casi confermati di COVID-19, ma sono stati compresi anche alcuni studi relativi alla quarantena in corso di SARS e MERS. Per la variabilità dei disegni e degli esiti considerati non è stato possibile effettuare una metanalisi. Dalle stime emerge comunque un beneficio della quarantena, che eviterebbe dal 44 all'81% di nuovi casi e dal 31 al 61% dei decessi. La quarantena è più efficace in associazione ad altre misure di prevenzione e controllo (chiusura delle scuole, riduzione degli spostamenti e distanziamento sociale).[10]
Nell'ambito della strategia "trace, test, and treat", è cruciale la tempestività nel testare i contatti. Un modello sviluppato dall'Università di Utrecht, in collaborazione con altri centri, assumendo che il 40% dei contagi avvenga in fase presintomatica stabilisce che un test molecolare effettuato senza ritardi e associato a una copertura del tracciamento dell'80% è in grado di far passare l'R_t da 1,2 a 0,8. Un ritardo nel test uguale o maggiore a 3 giorni non consente di abbassare l'R_t sotto la soglia critica di 1.[11]
Un'analisi condotta su 131 paesi ha misurato l'impatto delle misure non farmacologiche di contenimento e mitigazione e del successivo allentamento sul corso della pandemia. Considerate singolarmente, misure come la chiusura delle scuole, la sospensione delle attività lavorative non essenziali, il divieto di eventi pubblici, l'obbligo di restare a casa e la limitazione dei movimenti sono in grado di ridurre l'R_t del 3-24% a distanza di 4 settimane circa dall'introduzione (la riduzione è risultata significativa solo per il divieto di eventi pubblici). Il loro allentamento induce un incremento di R_t dell'11-25% a 4 settimane, con un effetto più marcato per l'apertura delle scuole e la revoca del divieto di assembramento. Gli effetti dell'introduzione iniziano a manifestarsi a distanza di 1-3 settimane, quelli dell'allentamento a distanza maggiore e variabile.[12]
I ricercatori hanno pubblicato i dati relativi alle misure adottate in ciascun Paese e al loro impatto. Uno dei fattori considerati in questo articolo, la chiusura delle scuole, è oggetto di un vivace dibattito nella comunità scientifica, oltre che nell'opinione pubblica. I dati disponibili non sono univoci. Da un modello messo a punto dall'Imperial College risulta infatti che la chiusura delle scuole può determinare un aumento dei decessi, verosimilmente per la trasmissione domestica tra persone di diverse generazioni.[13]
Sempre dal Regno Unito proviene una simulazione che mostra come, in caso di riapertura delle scuole, solo un'intensa attività di tracciamento dei contatti può contenere o evitare una seconda ondata epidemica.[14]
I dati preliminari di un'analisi italiana (aggiornamento 5 ottobre 2020) rilevano un modesto contributo dei casi di infezione nelle scuole alla ripresa dell'epidemia a inizio autunno.[15]

Uno studio cinese ha analizzato le dinamiche di trasmissione nella provincia dello Hunan e ha evidenziato che nel corso del lockdown è dominante il rischio di trasmissione tra familiari e conviventi, mentre ha confermato che l'isolamento e la quarantena sono in grado di arrestare la circolazione virale attraverso tutte le modalità di contatto. Pertanto il controllo della pandemia richiede l'adozione sinergica di tutte queste misure.[16]
L'applicazione del modello SEIR (Susceptible, Exposed, Infectious, Removed) ai dati di mobilità quotidiana ricavate da cellulari in 10 aree metropolitane statunitensi con circa 98 milioni di persone ha permesso di stabilire che la maggiore quota della trasmissione è sostenuta da una minoranza di eventi di super diffusione (*superspreader event*) localizzati in ristoranti, alberghi, bar, palestre, edifici di culto che devono essere l'oggetto di interventi di mitigazione e contenimento. Individuarli e controllarli deve guidare le strategie di riapertura. Emerge inoltre che i sottogruppi svantaggiati per etnia o stato socio-economico

sono maggiormente esposti al rischio di trasmissione.[17]

1. Koo J, Cook A, et al. Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study. Lancet Infect Dis 2020;DOI:10.1016/ S1473-3099(20)30162-6.
2. Prem K, Liu Y, et al. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study. Lancet Public Health 2020;DOI:/10.1016/S2468-2667(20)30073-6.
3. Imai N, Cori A, et al. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV. WHO Collaborating Centre for Infectious Disease Modelling, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, J-IDEA, Imperial College London, UK https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-2019-nCoV-transmissibility.pdf
4. Hellewell J, Abbott S, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. Lancet Global Health 2020;DOI:10.1016/S2214-109X(20)30074-7.
5. Liu Y, Eggo M, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. Lancet 2020; DOI:10.1016/S0140-6736(20)30462-1.
6. Kraemer M, Yang C, et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. Science 2020. https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/25/science.abb4218
7. Flaxman S, Mishra S, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2405-7.
8. Hsiang S, Allen D, et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2404-8.
9. Marino Gatto M, Bertuzzo E, et al. Spread and dynamics of the COVID-19 epidemic in Italy. Effects of emergency containment measures. PNAS 2020;DOI:10.1073/pnas.2004978117.
10. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020;DOI:10.1002/14651858.CD013574.
11. Kretzschmar M, Rozhnova G, et al. Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for COVID-19: a modelling study. Lancet Public Health 2020;DOI:10.1016/S2468-2667(20)30157-2.
12. Li H, Campbell H, et al. for the Usher Network for COVID-19 Evidence Reviews (UNCOVER) group. 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. Lancet Infect Dis 2020;DOI:10.1016/S1473-3099(20)30785-4.
13. Rice K, Wynne B, et al. Effect of school closures on mortality from coronavirus disease 2019: old and new predictions. BMJ 2020;371:m3588.
Panovska-Griffiths J, Kerr C, et al. Determining the optimal strategy for reopening schools, the impact of test and trace interventions, and the risk of occurrence of a second COVID-19 epidemic wave in the UK: a modelling study. Lancet Child Adolesc Health 2020;DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30250-9.
15. Buonsenso D, De Rose C, et al. SARS-CoV-2 infections in Italian schools: preliminary findings after one month of school opening during the second wave of the pandemic. MedRxiv DOI:https://doi.org/10.1101/2020.10.10.20210328.
16. Sun K, Wang W, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. Science 2020;DOI:10.1126/science.abe2424.
17. Chang S, Pierson E, et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2923-3.

A partire dal 22 gennaio 2020,[11] il Ministero della Salute ha istituito una *task force* per coordinare 24 ore su 24 le azioni da mettere in campo per contenere la diffusione dell'epidemia da SARS-CoV-2 in Italia.
Il 3 febbraio 2020 il capo del Dipartimento della Protezione Civile ha istituito per ordinanza[12] il Comitato Tecnico Scientifico per fornire consulenza in merito all'adozione delle misure di prevenzione necessarie a fronteggiare la diffusione del virus.
Il 9 marzo è stato pubblicato il Decreto legge per il potenziamento del Servizio Sanitario Nazionale in risposta alla pandemia.[13]

Monitoraggio del rischio sanitario nella fase di ripresa delle attività

L'allentamento delle misure di contenimento si è accompagnato all'adozione di 21 criteri e indicatori che le Regioni devono rispettare per il monitoraggio del rischio sanitario con l'obiettivo di poter valutare tempestivamente la necessità di modulare l'attività di risposta all'epidemia. Per gli indicatori sono stati individuati valori di soglia e di allerta da controllare attraverso sistemi di sorveglianza coordinati a livello nazionale, al fine di ottenere dati aggregati nazionali, regionali e locali. Ci sono 3 gruppi di indicatori:[14,15]

- il primo gruppo riguarda gli indicatori di processo sulla capacità di monitoraggio (indicatori di qualità dei sistemi di sorveglianza con raccolta dei dati a livello nazionale), per esempio la capacità di monitorare i casi sintomatici notificati, quelli ricoverati in ospedale e in terapia intensiva e le *checklist* inviate settimanalmente alle RSA
- il secondo gruppo riguarda gli indicatori di processo sulla capacità di accertamento diagnostico, di indagine e gestione dei contatti, per esempio il numero di tamponi, le attività di *contact tracing*, il numero di casi confermati, il numero di operatori sanitari dedicati sul territorio
- il terzo gruppo riguarda gli indicatori di risultato relativi alla stabilità di trasmissione e alla tenuta dei servizi sanitari, per esempio il *trend* di trasmissione, il valore di R_t, la rilevazione di nuovi focolai.

Gli esiti dell'attività di sorveglianza attiva basata sulla raccolta dei 21 parametri a livello regionale vengono pubblicati periodicamente.[16]

Indagine di sieroprevalenza

Il 25 maggio 2020 è stata avviata l'indagine a campione di sieroprevalenza, necessaria per disporre di dati epidemiologici e statistiche affidabili e complete sullo stato immunitario della popolazione e di pianificare le strategie di sanità pubblica e il ritorno all'attività. L'indagine prevede un campione rappresentativo della popolazione italiana di 150.000 persone.[17] L'indagine è stata condotta da Ministero della Salute e Istat con la collaborazione della Croce Rossa Italiana. Le persone selezionate sono state contattate al telefono dai centri regionali della Croce Rossa Italiana per il prelievo di sangue presso uno dei laboratori individuati o a domicilio se il soggetto era fragile o vulnerabile. Al momento del contatto è stato anche chiesto di rispondere a uno specifico questionario predisposto da Istat, in accordo con il Comitato Tecnico Scientifico. La Regione aveva il compito di comunicare l'esito dell'esame a ciascun partecipante cui era assegnato un numero d'identificazione anonimo per l'acquisizione dell'esito del test. In caso di diagnosi positiva, l'interessato veniva messo in temporaneo isolamento domiciliare e contattato dal proprio Servizio sanitario regionale o ASL per fare un tampone nasofaringeo che verificasse l'eventuale stato di contagiosità.[18]
I risultati preliminari dell'indagine mostrano la presenza di anticorpi nel 2,5% dei circa 65.000 partecipanti (7,5% in Lombardia che è la regione dove c'è stata la maggiore circolazione del virus, 24% nella provincia di Bergamo e 19% nella provincia di Cremona). La sieroprevalenza è intorno al 3% nelle Regioni del Centro-Nord e sotto l'1% in tutte le Regioni del Sud. Gli operatori sanitari sono i più colpiti con una positività per IgG del 5,6% a livello nazionale (9,8% nelle Regioni ad alta prevalenza e 1,4% nelle Regioni a bassa prevalenza). E' elevata (27,3%) la quota di asintomatici con positività anticorpale.[19]
Uno studio di sieroprevalenza condotto a maggio 2020 in 5 comuni della Provincia Autonoma di Trento, area a elevata incidenza di COVID-19, su 6.098 soggetti sintomatici o loro contatti sopra i 10 anni di età, ha mostrato una prevalenza di IgG del 23,1%, circa 3 volte maggiore rispetto al numero dei casi notificati dal sistema di sorveglianza integrata in quell'area a seguito del test molecolare. La prevalenza più alta (26,4%) si è osservata nella fascia di età 40-49 anni. Il rapporto tra soggetti positivi al test molecolare e soggetti sieropositivi era più elevato (1:7) nella fascia di età >20 anni e più basso (1:1) nella fascia di età >70 anni.[19a]

Tracciamento dei contatti

Nella fase 2 è diventata cruciale l'attività di *contact tracing*.[20] Oltre alle nuove disposizioni di ricerca e gestione dei contatti, a partire dall'inizio di giugno è diventata disponibile la app "Immuni", scaricabile volontariamente su dispositivo mobile. Basandosi sul tracciamento di prossimità senza geolocalizzazione e utilizzando identificativi anonimi che non permettono di risalire al dispositivo né all'identità della persona, l'app è in grado di inviare una notifica alle persone che possono essere state esposte a un caso COVID-19 con le indicazioni su patologia, sintomi e azioni di sanità pubblica previste, invitando queste persone a mettersi in contatto con il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta spiegandogli di aver ricevuto la notifica.
Gli ECDC hanno pubblicato una linea guida sul *contact tracing* attraverso l'uso dei telefoni cellulari.[21]
L'ISS ha pubblicato il rapporto tecnico "Supporto digitale al tracciamento dei contatti (*contact tracing*) in pandemia: considerazioni di etica e di governance" a cura del gruppo di lavoro Bioetica COVID-19.[22]

Gestione delle attività sanitarie non COVID

Si segnalano due documenti del Ministero della Salute, utili per gestire diversi contesti assistenziali.

- Ministero della Salute. Linee di indirizzo per la progressiva riattivazione delle attività programmate considerate differibili in corso di emergenza da COVID-19. 1° giugno 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74374&parte=1%20&serie=null
- Ministero della Salute. Indicazioni emergenziali per il contenimento del contagio da SARS-CoV-2 nelle operazioni di primo soccorso e per la formazione in sicurezza dei soccorritori – Aggiornamento. 23 giugno 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74572&parte=1%20&serie=null

Provvedimenti per il contenimento e la mitigazione della pandemia

Il 13 ottobre 2020 a seguito di una accelerazione del progressivo peggioramento della situazione epidemiologica segnalato da dieci settimane, con un incremento significativo di nuovi casi di infezione da SARS-CoV-2 e del numero dei ricoveri ordinari e in terapia intensiva, sono state adottate misure più stringenti di sanità pubblica (durata prevista 30 giorni) con l'obiettivo di contenere la circolazione virale.[23]

Un documento messo a punto da Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità[24] sulla scorta delle strategie individuate dall'OMS, analizza e propone le misure di sanità pubblica più adeguate alla risposta nel mutato contesto epidemiologico e tenendo conto del livello di rischio a livello locale.
Vengono individuati 4 scenari possibili per l'autunno per la combinazione di diverse variabili al momento non completamente prevedibili (trasmissibilità di SARS-CoV-2 a fine estate, trasmissibilità di SARS-CoV-2 nelle scuole e nei luoghi di lavoro, impatto della mobilità della popolazione, contributo del sistema di prevenzione aziendale nei luoghi di lavoro, grado di accettazione delle misure igienico-sanitarie e comportamentali, capacità di risposta dei sistemi di prevenzione e controllo):

- **Scenario 1**: trasmissione localizzata (focolai) sostanzialmente invariata rispetto al periodo estivo 2020, con R_t regionali sopra soglia per periodi limitati (inferiore a 1 mese) e bassa incidenza, qualora la trasmissibilità non aumenti sistematicamente all'inizio dell'autunno, le scuole abbiano un impatto modesto sulla trasmissibilità e i sistemi sanitari regionali riescano a tracciare e tenere sotto controllo i nuovi focolai, inclusi quelli scolastici
- **Scenario 2**: situazione di trasmissibilità sostenuta e diffusa ma gestibile dal sistema sanitario nel breve-medio periodo, con valori di R_t regionali sistematicamente e significativamente compresi tra 1 e 1,25, qualora non si riesca a tenere completamente traccia dei nuovi focolai, inclusi quelli scolastici, ma si riesca comunque a limitare di molto il potenziale di trasmissione di SARS-CoV-2 con misure di contenimento/mitigazione ordinarie e straordinarie. Un'epidemia con queste caratteristiche di trasmissibilità potrebbe essere caratterizzata, oltre che dalla evidente impossibilità di contenere tutti i focolai, da una costante crescita dell'incidenza di casi che potrebbe però essere relativamente lenta, senza comportare un rilevante sovraccarico dei servizi assistenziali per almeno 2-4 mesi
- **Scenario 3**: situazione di trasmissibilità sostenuta e diffusa con rischi di tenuta del sistema sanitario nel medio periodo, con valori di R_t regionali sistematicamente e significativamente compresi tra 1,25 e 1,5, e in cui si riesca a limitare solo modestamente il potenziale di trasmissione di SARS-CoV-2 con misure di contenimento/mitigazione ordinarie e straordinarie. Un'epidemia con queste caratteristiche di trasmissibilità dovrebbe essere caratterizzata da una più rapida crescita dell'incidenza dei casi, mancata capacità di tracciare le catene di trasmissione e iniziali segnali di sovraccarico dei servizi assistenziali in seguito all'aumento di casi a elevata gravità clinica. La crescita del numero di casi potrebbe comportare un sovraccarico dei servizi assistenziali entro 2-3 mesi. È però importante osservare che qualora l'epidemia dovesse diffondersi prevalentemente tra le classi di età più giovani e si riuscisse a proteggere le categorie più fragili il margine di tempo entro cui intervenire potrebbe essere maggiore
- **Scenario 4**: situazione di trasmissibilità non controllata con criticità nella tenuta del sistema sanitario nel breve periodo, con valori di R_t regionali sistematicamente e significativamente maggiori di 1,5. Anche se una epidemia con queste caratteristiche porterebbe a misure di mitigazione e contenimento più aggressive nei territori interessati, uno scenario di questo tipo potrebbe portare rapidamente a una numerosità di casi elevata e chiari segnali di sovraccarico dei servizi assistenziali, a meno che l'epidemia non si diffonda prevalentemente tra le classi di età più giovani. In questo scenario appare piuttosto improbabile riuscire a proteggere le categorie più fragili.

Per la risposta agli scenari ipotizzati, il documento fa riferimento alle strategie dell'OMS[25] che identificano 8 pilastri:

1. coordinamento nazionale, pianificazione, e monitoraggio
2. comunicazione del rischio e coinvolgimento della popolazione
3. sorveglianza, team di risposta rapida, indagine sui casi
4. punti di ingresso/sanità transfrontaliera
5. laboratori nazionali
6. infection prevention and control (IPC)
7. gestione clinica dei casi
8. supporto operativo e logistica.

Il DPCM del 3 novembre 2020, a seguito di una significativa ripresa dell'emergenza epidemiologica, ha messo in atto nuove misure secondo livelli di rischio differenti in base alla situazione locale da stabilire seguendo i criteri già individuati dalla circolare del 30 aprile 2020.[15,26]

Piano di prevenzione tramite vaccinazione della popolazione[27]

A inizio dicembre 2020 è stato pubblicato il piano strategico nazionale per la vaccinazione aniti SARS-CoV-2 che si sviluppa su diverse direttrici:

- la Costituzione italiana riconosce la salute come un diritto fondamentale dell'individuo e delle comunità e il vaccino è un bene comune, un diritto che va assicurato a tutte le persone indipendentemente dal reddito e dal territorio;
- dosi opzionate: 202.573.000 (è probabile che siano necessarie 2 dosi almeno per alcuni dei vaccini disponibili) delle quali 40,38 milioni di dosi del vaccino AstraZeneca, 26,92 milioni di dosi del vaccino Johnson & Johnson, 40,38 milioni di dosi del vaccino Sanofi, 26,92 milioni di dosi del vaccino Pfizer-Biontech, 30,285 milioni di dosi del vaccino CureVac, 10,768 milioni di dosi del vaccino Moderna);
- scelta delle prime categorie da vaccinare: operatori sanitari e sociosanitari, residenti e personale dei presidi residenziali per anziani, persone di età avanzata;
- tempo relativo all'autorizzazione dei vaccini, garantendo l'equilibrio tra la sicurezza e il rispetto dei protocolli di garanzia e di controllo e la situazione emergenziale,
- logistica, approvvigionamento, stoccaggio di competenza del commissario straordinario. Particolarmente rilevante è il mantenimento della catena del freddo estrema per alcuni vaccini o della catena del freddo standard per altri. La distribuzione dei vaccini, in particolare di quelli relativi alla catena del freddo standard, avverrà con il coinvolgimento delle Forze armate;
- *governance* del piano di vaccinazione, gestita dal coordinamento tra il Ministero della Salute, la struttura del Commissario straordinario, le Regioni e le Province autonome. Nella fase iniziale della campagna vaccinale si prevede una gestione centralizzata della vaccinazione, con l'identificazione di siti ospedalieri o peri-ospedalieri e l'impiego di unità mobili destinate alla vaccinazione delle persone impossibilitate a raggiungere i punti di vaccinazione. Il personale delle unità vaccinali sarà costituito da un numero flessibile di medici, infermieri, assistenti sanitari, operatori sociosanitari (OSS) e personale amministrativo di supporto. Si stima al momento un fabbisogno massimo di circa 20.000 persone. A livello territoriale verranno stabilite la localizzazione fisica dei siti, il coordinamento operativo degli addetti, nonché il controllo sull'esecuzione delle attività. Con l'aumentare della disponibilità dei vaccini, a livello territoriale potranno essere realizzate campagne su larga scala (*walk-in*) per la popolazione presso centri vaccinali organizzati *ad hoc* e, in fase avanzata, accanto all'utilizzo delle unità mobili, il modello organizzativo vedrà via via una maggiore articolazione sul territorio, seguendo sempre di più la normale filiera tradizionale, incluso il coinvolgimento degli ambulatori vaccinali territoriali, dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, della sanità militare e dei medici competenti delle aziende;
- sistema informativo, per gestire in modo efficace, integrato, sicuro e trasparente la campagna di vaccinazione;
- farmacovigilanza, con l'istituzione in AIFA di un Comitato scientifico *ad hoc*. Inoltre, l'AIFA promuoverà l'avvio di alcuni studi indipendenti post autorizzativi sui vaccini COVID e si doterà inoltre di un comitato scientifico che per tutto il periodo della campagna vaccinale avrà la funzione di supportare l'Agenzia e i responsabili scientifici dei singoli studi nella fase di impostazione delle attività, nell'analisi complessiva dei dati che saranno raccolti e nell'individuazione di possibili interventi.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the international health regulations (2005). Emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov
2. World Health Organization (WHO). International Health Regulations (2005). Third edition. https://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/
3. Consiglio dei Ministri. Dichiarazione dello stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili. Delibera del 31 gennaio 2020. Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 26 del 1° febbraio 2020. https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/02/01/20A00737/sg
4. World Health Organization (WHO). Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19). https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance
5. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 13 April 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--13-april-2020
6. World Health Organization (WHO). WHO statement on cases of COVID-19 surpassing 100,000. https://www.who.int/news-room/detail/07-03-2020-who-statement-on-cases-of-covid-19-surpassing-100-000
7. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
8. EpiCentro. Pandemia da nuovo coronavirus 2019 (COVID-19): aumento della trasmissione in UE/AEE e nel Regno Unito – sesto aggiornamento https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/sars-cov-2-traduzione-RRA-ECDC-12-marzo-2020.pdf
9. Ministero della Salute. Nuovo coronavirus. Norme, circolari e ordinanze. http://www.salute.gov.it/portale/nuovoco-

ronavirus/archivioNormativaNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&iPageNo=2
10. Fong M, Gao H, et al. Nonpharmaceutical measures for pandemic influenza in nonhealthcare settings-social distancing measures. Emerg Infect Dis 2020;DOI:10.3201/eid2605.190995.
11. Ministero della Salute. Nuovo coronavirus, task force. http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5339&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto
12. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento della Protezione Civile. Primi interventi urgenti di protezione civile in relazione all'emergenza relativa al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili. Ordinanza n. 630 del 3 febbraio 2020. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 32 dell'8 febbraio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=73082
13. Ministero della Salute. Decreto legge n. 14 del 9 marzo 2020. Disposizioni urgenti per il potenziamento del Servizio sanitario nazionale in relazione all'emergenza CoVIDi19. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 62 del 09 marzo 2020.
14. Ministero della Salute. Adozione dei criteri relativi alle attività di monitoraggio del rischio sanitario di cui all'allegato 10 del decreto del Presidente del Consiglhttps://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/03/09/20G00030/sgio dei ministri del 26 aprile 2020. Decreto del 30 aprile 2020. http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=73981
15. Ministero della Salute. Emergenza COVID-19: attività di monitoraggio del rischio sanitario connesse al passaggio dalla fase 1 alla fase 2A di cui all'allegato 10 del DPCM 26/4/2020. Circolare del 30 aprile 2020. http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=73983
16. Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità - Cabina di Regia ai sensi del DM Salute 30 aprile 2020. Monitoraggio Fase 2 Report settimanale. http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4833
17. Misure urgenti in materia di studi epidemiologici e statistiche sul SARS-COV-2. Decreto Legge n. 30 del 10 maggio 2020. Gazzetta Serie Generale n. 119 del 10 maggio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=74022
18. Ministero della Salute. COVID-19, indagine di sieroprevalenza. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4805
19. Ministero della Salute – Istituto Nazionale di Statistica (Istat). Primi risultati dell'indagine di sieroprevalenza SARS-CoV-2. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_4998_0_file.pdf
20. Ministero della Salute. Ricerca e gestione dei contatti di casi COVID-19 (Contact tracing) ed App Immuni. Circolare del 29 maggio 2020. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74178&parte=1%20&serie=null
21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Mobile applications in support of contact tracing for COVID-19. A guidance for EU/EEA Member States, 10 June2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/nove-coronavirus-infection-prevention-control-patients-healthcare-settings.pdf
22. Rapporto ISS COVID-19 n. 59/2020. Supporto digitale al tracciamento dei contatti (contact tracing) in pandemia: considerazioni di etica e di governance. Versione del 17 settembre 2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+59_2020.pdf/c8611778-e4d8-2ec2-94e4-72-c9107f84a2?t=1600695788673
23. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, convertito, con modificazioni, dalla legge 25 maggio 2020, n. 35, recante «Misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19», e del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, convertito, con modificazioni, dalla legge 14 luglio 2020, n. 74, recante «Ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19». Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 253 del 13 ottobre 2020. https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/10/13/20A05563/SG
24. Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità. Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale. https://www.iss.it/documents/20126/0/COVID+19_+strategia_ISS_ministero+%282%29.pdf/ec96c257-44d7-e2a4-cc06-00acc239bce3?t=1602582682471
25. World Health Organization (WHO). COVID-19 Strategic preparedness and response plan operational planning guidelines to support country preparedness and response, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-19-sprp-unct-guidelines.pdf?sfvrsn=81ff43d8_4] [World Health Organization. COVID-19 Strategy Update, 14 April 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19

Aggiornamento del 10-11-2020

8a. World Health Organization (WHO). Pandemic fatigue. Reinvigorating the public to prevent COVID-19. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335820/WHO-EURO-2020-1160-40906-55390-eng.pdf
26. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, convertito, con modificazioni, dalla legge 25 maggio 2020, n. 35, recante «Misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19», e del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, convertito, con modificazioni, dalla legge 14 luglio 2020, n. 74, recante «Ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19». (20A06109) Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 275 del 4 novembre 2020 (Suppl. Ordinario n. 41). https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/11/04/20A06109/sg

Aggiornamento del 07-12-2020

19a. Stefanelli P, Bella A, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies in an area of North-eastern Italy with a high incidence of COVID-19 cases: a population-based study. Clin Microbiol Infect 2020. DOI:10.1016/j.cmi.2020.11.013.
27. Ministero della Salute, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas), Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Piano strategico. Elementi di preparazione e di implementazione della strategia vaccinale http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5202_1_file.pdf

10. L'importanza di una corretta comunicazione

Punti chiave

- **L'approccio comunicativo**
- **I messaggi chiave**

In sintesi

In corso di emergenze infettive, la comunicazione riveste un ruolo cruciale: le autorità sanitarie e i singoli operatori devono sapere quali informazioni trasmettere e come trasmetterle, evitando un approccio dall'alto al basso *(top-down*), dalle istituzioni ai cittadini, e promuovendo le conoscenze in tutti i gruppi sociali. Tutte le istituzioni di riferimento, accanto a documenti di indirizzo per i professionisti, hanno pubblicato informazioni per i cittadini.

L'approccio comunicativo

La comunicazione è una delle strategie chiave per una efficace applicazione delle misure preventive: è cruciale educare e informare i cittadini sul rischio reale stimato in base ai dati disponibili e sui corretti comportamenti, aumentando la consapevolezza della malattia ed evitando la cattiva informazione.
Gli operatori sanitari, in particolare i medici di medicina generale e più in generale tutti gli operatori sul territorio, sono l'interfaccia tra le istituzioni e i cittadini e pertanto giocano un ruolo fondamentale. I pazienti di solito tendono a porre più fiducia nel proprio medico di famiglia che nelle comunicazioni che arrivano dalle autorità governative.
In tal senso i medici di medicina generale dovrebbero personalizzare la comunicazione, sapendo come parlare di prevenzione sia cruciale per i professionisti della salute. Inoltre una comunicazione adeguata contribuisce a controbilanciare la crescita della stigmatizzazione.
Gli operatori sanitari devono quindi anzitutto essere informati e aggiornati sulle misure di prevenzione esistenti e sulla loro efficacia. Inoltre devono essere in grado di spiegare che cosa dovrebbe fare la gente per proteggersi da un'esposizione potenziale al SARS-CoV-2 in maniera semplice e lineare.
L'ascolto, insieme all'empatia, alla capacità, all'esperienza, all'onestà, alla franchezza, alla dedizione e al coinvolgimento sono tutti fattori chiave su cui si basano affidabilità e fiducia.[1]
La comunicazione del rischio deve essere in sintonia con la percezione del rischio stesso. Secondo Peter Sandman, la percezione del rischio da parte delle persone non dipende solo dal pericolo attuale,[2] dipende anche dal fatto se è un rischio "domestico" o esotico, se è obbligato o volontario, se è cronico o acuto e così via.
Gli studi sui fattori che influenzano la percezione del rischio sottolineano che è collegata con i fattori emotivi a tal punto che una serie di componenti corrispondenti alla "offesa percepita", più che il pericolo reale, contribuiscono a determinare il rischio percepito. Gli operatori sanitari devono ricevere e ascoltare attivamente le preoccupazioni delle persone (soprattutto quelle delle categorie più deboli come i bambini, le donne gravide o i soggetti delle classi sociali meno abbienti) ed essere consapevoli dei determinanti che caratterizzano il rischio percepito, in modo da avere maggiori opportunità di comprendere l'origine della percezione e saperla gestire.[3,4]
La comunicazione deve perciò seguire il modello partecipativo, basato sullo scambio interattivo di valutazioni tra le parti,[5] ponendo l'attenzione sulla componente emozionale della percezione individuale e collettiva,[6] e allo stesso tempo comprendendo le posizioni personali e sociali, fondamentali per far sì che i dati scientifici siano un'utile conoscenza per i cittadini.
L'ascolto empatico può favorire la "comunicazione dell'incertezza" un processo chiave soprattutto quando, come accade in un'emergenza epidemica, si ha una crisi mentre la comunicazione è spesso incompleta e talvolta contrastante.
La gente deve capire ed essere informata anche quando c'è un'incertezza, dichiarando che cosa è noto e che cosa non lo è. Lo stesso è vero a livello individuale.

I numeri utili

Il numero di pubblica utilità 1500 è stato attivato dal Ministero della Salute il 27 gennaio per rispondere alle domande dei cittadini sul nuovo coronavirus. Rispondono 24 ore su 24 dirigenti sanitari e mediatori

culturali dalla Sala operativa del Ministero della Salute. Il personale dedicato all'attività ha effettuato un corso formativo anche sulle tecniche di counselling per accogliere e dirimere quesiti, dubbi e incertezze delle persone.
Dal 27 aprile il Ministero della Salute e la Protezione Civile hanno inoltre attivato il numero verde di supporto psicologico 800.833.833, attivo tutti i giorni dalle 8 alle 24, raggiungibile anche dall'estero allo 02 20228733. Professionisti specializzati, psicologi, psicoterapeuti e psicoanalisti rispondono al telefono alle richieste di aiuto.
Le Regioni hanno attivato numeri verdi dedicati che sono stati raccolti in un'unica pagina del sito del Ministero della Salute.

Quando le persone ricevono spiegazioni dettagliate sull'ipotesi e consigli scelti perché considerati più probabili o adeguati in base alle conoscenze attuali, esse hanno la possibilità di valutare la situazione con una maggiore serenità e competenza e di adeguare le scelte al loro contesto di vita. Nel momento dell'emergenza esse sono probabilmente più collaboranti, disposte ad affrontare situazioni difficili. Dichiarando e sostenendo l'incertezza è possibile accorciare la distanza tra una valutazione scientifico-probabilistica di un rischio e una valutazione personale soggettiva determinata dalla percezione del rischio, che aumenta quando aumenta il livello emozionale.
E' importante che anche gli operatori sanitari e le istituzioni siano in grado di comunicare correttamente in caso di pandemia. Di questo si è occupato il progetto di ricerca europeo Tell Me (Transparent communication in Epidemics: Learning Lessons from experience, delivering effective Messages, providing Evidence) che ha prodotto una guida pratica per la comunicazione del rischio in ambito sanitario, con diversi documenti disponibili.[7]
A seguito della diffusione dell'epidemia da SARS-CoV-2 in Italia, l'Istituto Superiore di Sanità, il Ministero della Salute e lo European Centre for Disease Control (ECDC) hanno pubblicato un vademecum su come comportarsi in casi si dubiti di avere contratto l'infezione da SARS-CoV-2.[8]
Sempre l'Istituto Superiore di Sanità ha messo a punto alcune istruzioni per la popolazione generale sulla gestione del soggetto in quarantena o del paziente con forma lieve a domicilio.[9]

FNOMCeO segnala al CNF i comportamenti non etici degli avvocati

Si è diffusa pubblicità di studi legali che invitano i cittadini a intentare cause nei confronti dei medici, che li avrebbero a loro dire contagiati, offrendo consulenze gratuite o altri possibili incentivi. A riguardo il presidente della FNOMCeO Filippo Anelli ha scritto una lettera al presidente del Consiglio Nazionale Forense (CNF) nella quale viene chiesto al massimo rappresentante delle professione forense di vigilare affinché non vengano abbandonati i valori deontologici.[1]
Analogamente l'ENPAM, ente previdenziale di medici e odontoiatri, ha presentato un esposto urgente all'Autorità garante della concorrenza e del mercato contro una campagna pubblicitaria lanciata per indurre i cittadini a presentare denunce e azioni di risarcimento contro i medici impegnati contro COVID-19.[2]
Il primo aprile 2020, il Consiglio Nazionale Forense ha approvato, in seduta straordinaria, una delibera di censura e condanna delle iniziative "per fortuna limitate e marginali", di alcuni professionisti e studi legali e ha assicurato a FNOMCeO l'attenta e forte vigilanza di tutte le istituzioni forensi nell'individuare e sanzionare qualsiasi comportamento speculativo "che in qualsiasi forma e modo integri grave violazione di principi etici condivisi, principi etici che informano e non possono non informare la professione di avvocato" e che minano anche l'immagine dell'avvocatura. Il CNF ha inoltre espresso gratitudine per l'operato di tutti gli operatori impegnati in prima linea e solidarietà alla FNOMCeO nel nome di un patto di collaborazione e alleanza tra medici e giuristi e della condivisione di una base valoriale contigua e comune.[3,4]

1. FNOMCeO. https://portale.fnomceo.it/pubblicita-studi-legali-che-invitano-a-far-causa-a-medici-anelli-scrive-a-mascherin-rafforzare-vigilanza-su-deontologia-le-nostre-professioni-tutelano-diritti-di-rango-costituzionale
2. FNOMCeO. https://portale.fnomceo.it/covid-19-da-enpam-esposto-allantitrust-su-legali-che-istigano-cause-ai-medici/
3. FNOMCeO. Comunicato stampa del 2 aprile 2020. https://portale.fnomceo.it/anelli-fnomceo-su-delibera-cnf-medici-e-avvocati-custodi-dei-diritti-bene-forte-voce-di-censura-per-chi-viola-i-principi-etici/
4. Consiglio Nazionale Forense (CNF). Coronavirus, CNF: "Sanzioni ad avvocati che speculano sul dolore". 1° aprile 2020. https://www.consiglionazionaleforense.it/web/cnf-news/-/687307

Fake e FAQ

Molte persone cercano informazioni nel web[1] e gli operatori sanitari dovrebbero da una parte conoscere il tipo di informazioni presenti in rete per saper rispondere a possibili criticità, dall'altro saper utilizzare i *social media* per mantenere le persone aggiornate e per contrastare conoscenze false o ambigue.
"In passato quando uno si ammalava cercava subito un medico. Oggi le persone spesso vanno prima in

Internet e usano le informazioni trovate per formulare i propri pensieri".[2] McNab suggerisce che "mentre fino a poco tempo fa il modello di comunicazione predominante era 'una autorità verso molti', vale a dire un'istituzione sanitaria, il ministro della salute o un giornalista che comunicano al pubblico, i *social media* hanno cambiato il monologo in un dialogo dove chiunque abbia un accesso alla rete può essere un creatore di contenuti e un comunicatore".[3]
Una caratteristica peculiare dei *social media* è che si possono condividere informazioni in tempo reale riguardo a crisi di sanità pubblica o di altri scenari di emergenza. Per esempio, non soltanto un utilizzatore riceve informazioni da una istituzione pubblica, ma anche dai propri amici e *follower*. In aggiunta è relativamente facile che il messaggio venga distorto o decontestualizzato.
Uno dei ruoli chiave degli operatori sanitari nelle crisi dovrebbe perciò essere quello di saper indirizzare i pazienti verso fonti *online* attendibili, come i siti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'ECDC, dei CDC, dell'OMS che aggiornano continuamente i propri contenuti per il pubblico, rispondendo ai dubbi e ai timori.
L'OMS ha definito "infodemia" la situazione informativa che si è venuta a creare circa la diffusione del coronavirus, sottolineando come la ridondanza di informazioni di qualità non sempre adeguata può confondere e disorientare le persone.[4]
Per contrastare questo fenomeno, il Ministero della Salute ha sottoscritto un accordo con Twitter e Facebook per mettere in evidenza nelle ricerche degli utenti il link ufficiale del Ministero.[5]
Questi sono gli indirizzi web dove sono state pubblicate informazioni di contrasto alle bufale (*fake news*) che circolano con maggiore insistenza sulla infezione da SARS-CoV-2:

- Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5387&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto
- OMS "myth busters" https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters
- ECDC moduli di informazione per la popolazione generale "online micro learning activities on non pharmaceutical countermeasures in relation to COVID-19" https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/online-micro-learning-activities-on-COVID-19?fbclid=IwAR1Dz5-c2qzN0IISjwdkJ5p3N8L8rUO-TeoMl4XLIW1FQ80zrh49uCObnz2M
- Istituto Superiore di Sanità https://www.iss.it/en/covid-19-bufale

Si riporta anche una lista di indirizzi web dove sono disponibili Frequently Asked Questions (FAQ) messe a punto da istituzioni di riferimento:

- O M S https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses
- CDC https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html
- ECDC https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china/questions-answers
- Ministero della salute http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=228#14
- Istituto Superiore di Sanità https://www.iss.it/en/covid-19-faq

1. Kata A. Anti-vaccine activists, Web 2.0 and the post-modern paradigm. An overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement". Vaccine 2012;30:3778-89.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Communication on immunisation – building trust. Technical document, 2012.
3. McNab C. What social media offers to health professionals and citizens. Bulletin of the World Health Organization 2009;87:566-566.
4. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus(2019-nCoV). Situation Report-13. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200202-sitrep-13-ncov-v3.pdf
5. Ministero della Salute. Accordo con Twitter per contrasto alle fake news. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4045 e http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4056

Bibliografia

1. Covello V. Risk communication, trust, and credibility. Health Environ Digest 1992;6(1):1-4.
2. Sandman P. Risk = hazard + outrage: coping with controversy about utility risks. Engineering News-Record 1999:A19-A23.
3. Sjoberg L. Risk perception by the public and by experts: a dilemma in risk management". Hum Ecol Rev 1999;6(2):1-9.
4. Lambert T, Soskolne L, et al. Ethical perspectives for public and environmental health: fostering autonomy and the right to know. Environ Health Perspect 2003;111:133-7.
5. Leiss W, Krewski D. Risk communication: theory and practice. In: W. Leiss (ed.). Prospects and problems in risk communication. Waterloo, Ontario, 1989, University of Waterloo Press p. 89-112.
6. Slovic P. Perception of risk. Science 1987;236:280-5.
7. Tell Me Project. Practical Guide for Health Risk Communication. https://www.tellmeproject.eu/node/390
8. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Nuovo coronavirus. Cosa fare in caso di dubbi. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/img/info/vademecum.pdf
9. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Raccomandazioni per le persone in isolamento domiciliare e per i familiari che li assistono. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/img/info/raccomandazioni.jpg