

Il Sole

24 ORE

LE GUIDE



corona virus

Le prime
vittorie



00014



9 771973 564394

I LIBRI DEL SOLE 24 ORE

Pubblicazione settimanale con Il Sole 24 ORE
€ 2,50 (I Libri del Sole 24 ORE € 0,50 + Il Sole 24 ORE € 2,00)

NON VENDIBILE SEPARATAMENTE

Solo ed esclusivamente per gli abbonati
in vendita separata dal quotidiano a € 0,50



SIMIT

Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali

Direttore responsabile
Fabio Tamburini

Progetto e coordinamento editoriale

Alberto Orioli, Marzio Bartoloni, Francesca Cerati, Lello Naso

Ha collaborato
Nicoletta Carbone

Testi di questo numero

Marzio Bartoloni, Stefano Carrer, Francesca Cerati, Agnese Codignola, Elena Comelli, Luca De Biase, Ernesto Diffidenti, Rita Fatiguso, Emanuele Gatti, Barbara Ganz, Barbara Gobbi, Laura La Posta, Federico Mereta, Sara Monaci, Marta Paterlini, Luca Veronese, Vera Viola

I Libri del Sole 24 ORE
Settimanale N. 14/2020
– Maggio 2020
Registrazione Tribunale di Milano n. 33 del 22-01-2007
Direttore responsabile:
Fabio Tamburini
Proprietario ed Editore:
Il Sole 24 ORE S.p.A.
Sede legale, redazione e direzione: Via Monte Rosa n. 91, 20149 Milano
Da vendersi in abbinamento al quotidiano «Il Sole 24 ORE». Solo ed esclusivamente per gli abbonati, in vendita separata dal quotidiano a 0,50€

CHIUSO IN REDAZIONE
IL 6 MAGGIO 2020

© Riproduzione riservata
Copyright Il Sole 24 Ore Spa

L'offerta del Gruppo 24ORE

.salute

Dalle ultime scoperte scientifiche ai trend nella ricerca, dagli investimenti nel pharma e nel medtech alle politiche sanitarie: ogni martedì sul Sole 24 Ore due pagine di .salute. Inchieste, approfondimenti e notizie con gli esperti e i protagonisti del comparto del mondo scientifico



Il canale online del Sole

Su ilsole24ore.com/sez/salute aggiornamento in tempo reale su tutto quello che accade in Italia e all'estero in ambito scientifico, medico e sanitario. Informazioni utili a istituzioni, aziende e pubblico



La salute su Radio 24

Su Radio 24 si inizia alle 6.15 con Obiettivo salute-Il risveglio di Nicoletta Carbone, in onda tutti i giorni dal lunedì al venerdì. Alle 12 l'approfondimento.

A partire dalle 12.10 diretta Facebook con medici, nutrizionisti, specialisti per i consigli sui temi specifici della salute. La settimana si chiude con Obiettivo salute week end al sabato alle 12 e alla domenica alla stessa ora con La bufala in tavola, consigli e informazioni verificate e certificate sul tema della nutrizione.



Cento giorni insieme al virus: cosa sappiamo per difenderci

di **Marzio Bartoloni** e **Francesca Cerati**

Dal 31 gennaio, giorno in cui il Governo ha proclamato lo stato di emergenza in Italia a causa del Covid, sono trascorsi cento giorni. Sembrano pochi e invece guardandosi indietro sono stati giorni lunghissimi e pieni di angoscia e paura. Il virus nelle prime settimane ha riempito gli ospedali e le terapie intensive, ricoveri che hanno lasciato una pesante eredità di vittime che ancora ci lasciamo in questi giorni. Con il tempo però abbiamo imparato a conoscere sempre di più questo virus che ancora oggi resta una pesante minaccia. Abbiamo imparato ad arginarlo prima negli ospedali con terapie e trattamenti sanitari sempre più mirati anche se non ancora risolutivi (solo il vaccino lo sarà) e poi anche al di fuori delle strutture sanitarie sperimentando per la prima volta misure di quarantena e lockdown che nel periodo più importante dell'emergenza hanno di fatto chiuso il Paese, lasciando aperte solo le attività strategiche.

Da qualche giorno siamo entrati nella Fase due, quelle di convivenza con il virus sperimentando anche qui per la prima volta l'utilizzo quotidiano delle ma-

scherine e del distanziamento sociale. Misure fondamentali insieme ai noti tamponi, al tracciamento dei contatti e all'isolamento precoce delle infezioni, per evitare che il virus rialzi la testa. Possibilità che purtroppo può sempre accadere nei prossimi giorni o mesi. Per questo saranno necessari anche adattamento e innovazione al fine di rendere efficaci questi sforzi in nuovi contesti. Serve una teoria del cambiamento, sociale e comportamentale, ma anche sanitaria. La società è stata costretta, suo malgrado, a "una nuova normalità" da un giorno all'altro. Questo nuovo stile di vita non può e non deve portare solamente verso un passaggio più rapido alle riunioni virtuali o allo smart working, ma accelerare l'impiego delle tecnologie e della telemedicina a beneficio della salute e della sostenibilità del sistema sanitario. Non sappiamo quando finirà la pandemia di Covid-19. Siamo "infettati" dall'incertezza, ma almeno questa volta non sprechiamo tempo prezioso, come è stato fatto all'inizio dell'epidemia, cogliamo l'opportunità per avviare un rinnovamento virtuoso, basato sulle competenze.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

1	LA MALATTIA E LE CURE Dai sintomi alla guarigione: le medicine e il trattamento	<i>pagina 5</i>
2	LA CORSA AI VACCINI Le settanta sperimentazioni: i risultati e le prospettive	<i>pagina 27</i>
3	LA STRATEGIA IN ITALIA Il protocollo nazionale e gli approcci delle Regioni	<i>pagina 45</i>
4	LA STRATEGIA GLOBALE Le metodologie utilizzate nei principali Paesi colpiti	<i>pagina 59</i>
5	LA FASE 2 E LA FASE 3 I piani del Governo per convivere con il virus	<i>pagina 75</i>

01

**LA MALATTIA
E LE CURE**

INFEZIONE E CURE

Inversione di rotta nella battaglia a un virus subdolo

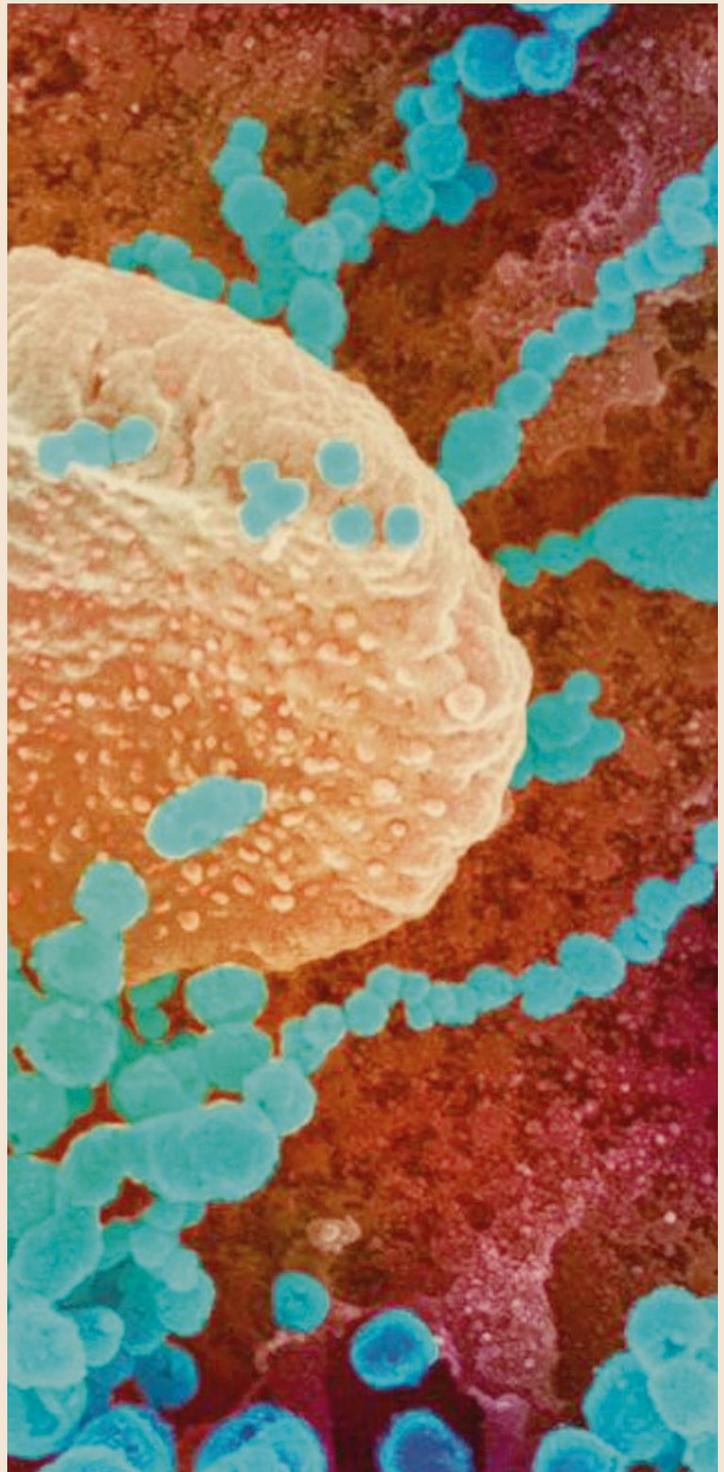
di **Federico Mereta**

Fino a qualche settimana fa, il termine coronavirus era patrimonio degli esperti. A partire dall'allarme di Wuhan e della successiva pandemia globale, è diventata una parola di uso comune. Oggi tutti conoscono il virus Sars-CoV19 e temono Covid-19, la malattia che provoca. I coronavirus, peraltro, sono stati scoperti a metà degli anni 60, presentano uno spiccato tropismo per le cellule delle vie respiratorie e, in base alle diverse caratteristiche dei ceppi, possono dare quadri estremamente diversi tra lo-

ro. Ad esempio diversi casi di raffreddore, magari accompagnato da un leggero rialzo termico, sono legati proprio a questi ceppi virali e si autorisolvono in pochi giorni. Ma ci sono forme potenzialmente più gravi di infezione, sempre causata da questi ceppi virali, come la MERS (Middle East Respiratory Syndrome) o la SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), cioè sindrome respiratoria acuta severa. Insomma: i coronavirus possono "adattarsi" all'essere umano più facilmente di altri ceppi: in 16 anni, tra i virus che sono riusciti a fare il "salto di specie" e ad attac-

care l'uomo, al punto di trasmettersi direttamente da un essere umano all'altro, tre su cinque sono stati coronavirus. L'ultimo è proprio il virus SARS-CoV2 che ha cominciato a diffondersi a Wuhan.

Per i coronavirus, l'albero respiratorio è il "punto d'attacco" ottimale. Ma Covid-19 ci sta insegnando tante altre cose, legate soprattutto alla possibile diffusione del virus attraverso altre strade e alla risposta immunitaria molto intensa che, in qualche modo, diventa un fattore chiave nell'aggravamento del quadro. Se è vero infatti che in molti casi i sintomi possono ricordare quelli dell'influenza con febbre, tosse, debolezza e bruciore agli occhi per la congiuntivite, o che l'infezione può decorrere quasi senza dare disturbi o magari (più raramente) creare fastidi intestinali, è innegabile che in alcuni casi i disturbi diventano singolari come anosmia e ageusia, ovvero al calo o alla perdita totale di olfatto e gusto. Ma più in generale, nei quadri più gravi, a preoccupare sono soprattutto le complicanze che possono seguire all'infezione, dalla polmonite bilaterale, che tende a coinvolgere gli alveoli e la circolazione del sangue, e la "tempesta" immunitaria che porta ad un'iperattivazione della risposta infiammatoria e ad alterazioni dei meccanismi della coagulazione del sangue. Queste condizioni spiegano come mai, anche sotto l'aspetto delle cure, oltre ai trattamenti di supporto nei casi gravi come la somministrazione dell'ossigeno terapia o l'intubazione tracheale, nel trattamento non si punta esclusivamente a tentare di limitare la replicazione virale ma anche a controllare le anomale risposte difensive, che si rivelano temibili per la salute.



Al microscopio. Un'immagine del Covid-19

La variabilità delle forme di presentazione e d'impatto di Covid-19, ovviamente si riflette anche sulle terapie attuali e future. Se nei casi meno seri il trattamento si basa su farmaci sintomatici e sul controllo della febbre e dei disturbi, nelle forme più serie diventa necessario il ricovero ospedaliero. E nei casi gravi occorre pensare alla degenza in terapia intensiva, per monitorare la situazione e fornire eventuali supporti necessari.

Sul fronte delle terapie il trattamento mira a raggiungere diversi obiettivi, concentrando l'attenzione sul quadro clinico del singolo paziente. Al momento infatti non esiste un trattamento specifico per la malattia causata da un nuovo coronavirus. Il trattamento deve essere basato sui sintomi del paziente. In primo luogo si punta a bloccare per quanto possibile la replicazione del virus. Il secondo obiettivo, se necessario da raggiungere, è mitigare la risposta infiammatoria eccessiva dell'organismo, indotta dallo stesso virus, perché è il principale responsabile della polmonite interstiziale e quindi del quadro che caratterizza i casi più severi. Infine si mira a potenziare la risposta difensiva specifica del sistema immunitario del malato, grazie agli anticorpi specifici estratti dal plasma dei guariti. «Per quanto riguarda la cura diretta sul virus sappiamo come entra nelle cellule impiegando due diversi recettori diversi, quindi probabilmente occorrerà usare una combinazione di farmaci per bloccarne l'entrata, oppure usare anticorpi monoclonali – spiega Stefano Vella, docente di Salute Globale all'Università Cattolica -. Poi, sappiamo come si replica, è un virus a RNA e farmaci attivi su altri virus a RNA

ne abbiamo già. In questo caso però, il "riposizionamento" di vecchi farmaci non ha funzionato: occorre trovare quello specifico per questo virus. Allo stesso modo conosciamo i meccanismi che usa per uscire dalle cellule che infetta, si tratta sempre di proteasi: gli inibitori della proteasi di HIV non funzionano, di nuovo occorre disegnarne di specifici».

Sul fronte del trattamento attivo sul sistema immunitario, al fine di un "allentamento" della risposta, si stanno valutando diversi farmaci attivi su diversi target, come una particolare citochina, l'Interleuchina-6 o IL-6. Ovviamente non esiste solamente questo target nella cascata infiammatoria, ma su questo opera ad esempio tocilizumab, uno dei primi farmaci ad essere impiegati in questo senso. Visto il coinvolgimento del sistema della coagulazione, che può amplificare il rischio di tromboembolie in alcuni pazienti con conseguente formazione di coaguli all'interno dei vasi e comparsa di embolie polmonare, infarti ed altri problemi circolatori, è inoltre in valutazione l'efficacia preventiva e profilattica dell'eparina, con riferimento ad alcuni composti di questa ampia classe farmacologica.

Infine, occorre ricordare il valore potenziale della somministrazione di anticorpi prelevati da pazienti guariti e immessi nel sangue di soggetti che stanno affrontando la malattia o da anticorpi monoclonali creati con questo obiettivo: questi ultimi da un lato possono essere impiegati come farmaci specifici per stimolare l'immunità passiva, ovvero implementare dall'esterno le risposte dell'organismo nei confronti dell'infezione.

LA PRIMA FASE

Il nodo cruciale dell'isolamento e del trattamento al domicilio

Febbre. Tosse. Disturbi vari non sempre associati a febbre (come malessere generale associato a dolori muscolari, sintomi gastrointestinali, cefalea o disturbi del gusto e dell'olfatto). In questi casi occorre chiamare il medico di medicina generale: la malattia è e deve essere, almeno nella maggioranza dei casi, di gestione domiciliare. Il percorso che accompagna il malato a casa è ben definito fin dall'individuazione precoce del soggetto a rischio. «Il paziente con sintomi suggestivi per l'infezione va attentamente monitorato, considerando l'evoluzione che questi possono avere – spiega Alberto Magni, Responsabile delle Politiche Giovanili della Società Italiana di Medicina Generale. All'identificazione segue immediatamente la segnalazione al servizio di Igiene e Sanità Pubblica del caso sospetto: a questa procedura dovrebbe poi seguire la conferma diagnostica tramite tampone, anche se purtroppo nelle regioni ad elevata incidenza a questa indagine possono non essere sottoposti rapidamente i soggetti sul territorio».

In caso di sospetto, in ogni modo in attesa dell'esecuzione della conferma

diagnostica, la prima mossa da mettere in atto è l'isolamento dal contesto familiare. E' una norma di comportamento, un patto tra medico e paziente che per non contagiare il contesto familiare. Poi occorre ragionare in termini di gestione del malato. «La prima valutazione ha come obiettivo quello di comprendere la gravità del quadro clinico del paziente e la sua traiettoria di malattia - precisa Magni -. Oggi sappiamo cosa può accadere. Nella prima fase che viene definita viremica (fase in cui il virus si replica nell'organismo), il paziente si presenta con sintomi lievi ad andamento incostante. In una limitata percentuale di pazienti può seguire un peggioramento della traiettoria a cui consegue un quadro di sintomi compatibili con polmonite, che richiede l'ospedalizzazione per inquadramento diagnostico strumentale ed eventuale ricovero». Ovviamente occorre anche considerare le condizioni generali del malato. In pazienti che non abbiano altre patologie di fondo importanti e non abbiano un'età particolarmente avanzata se i parametri del paziente rimangono stabili (buona ossigenazione, temperatura corporea non troppo alta, assenza di disturbi respiratori), il paziente può essere gestito a casa. Particolare attenzione va comunque prestata alla durata dei sintomi e alla tendenza di peggioramento della malattia; sono segni d'allarme l'iniziale comparsa di dispnea o insufficienza respiratoria, espettorazione abbondante e la comparsa di stato confusionale. Ma è importante anche considerare l'assenza di patologie croni-



ANSA

Al domicilio.
Volontari consegnano la spesa a un malato in isolamento

che, a carico di reni, polmoni o cuore oltre al diabete, l'eventuale presenza di un tumore in trattamento, l'esecuzione della vaccinazione per l'influenza e lo pneumococco. Quando tramite il contatto telefonico giornaliero il medico verifica l'eventuale comparsa di peggioramento dei sintomi e parametri indicati, la situazione cambia. «Occorre insomma seguire un percorso che ha come obiettivi quelli di monitorare in maniera attiva la traiettoria della malattia del paziente e identificare (meglio anticipare) la comparsa di "red flag" che richiedono l'accesso in pronto soccorso - prosegue Magni -. Il monitoraggio non è solo parametri, è anche comunicazione e supporto in un momento così particolare della vita di un paziente. La pressione psicologica dell'isolamento fiduciario dal contesto familiare è un elemento critico del paziente. Sentirsi accompagnato in que-

sto percorso che nella maggior parte dei casi ha una traiettoria che non desta preoccupazione è per il paziente terapeutico. Come professionisti, confrontandoci, abbiamo rilevato come la relazione, nonostante sia in video chiamata e telemonitoraggio, è rimasta forte».

Insomma, sul territorio ci vuole un approccio su misura. Se occorre solo valutare giorno per giorno la situazione quando i sintomi sono limitati, occorre per altri pensare alla visita medica diretta che al momento può essere garantita dalle USCA (unità dedicate a questo approccio). Poi, se il quadro appare in peggioramento e diventano necessari trattamenti che non possono essere somministrati a domicilio (oggi si punta soprattutto su sintomatici per la febbre, antibiotici e derivati del cortisone) si punta sull'ospedale.

—F.M.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

GLI STRUMENTI

Il saturimetro fa suonare il primo campanello d'allarme per il ricovero

Attenzione all'affanno e ad improvvisa sensazione di non riuscire a respirare bene. C'è il rischio che cali troppo l'ossigeno nel sangue. Per chi si trova a casa ad affrontare l'infezione e viene monitorato a distanza dai sanitari, esiste il mezzo per controllare questo parametro. Si chiama saturimetro o ossimetro e, semplicemente con una piccola "pinzetta" rilevatrice che viene posta sulla falange finale di un dito o piuttosto ai lobi auricolari, consente di avere informazioni molto utili sul livello di ossigeno che circola nel sangue e quindi indicare un possibile aggravamento della patologia. Il test, in pratica, informa sulla saturazione dell'ossigeno nel sangue, ovvero sulla quantità di ossigeno legata all'emoglobina in rapporto alla quantità totale di emoglobina circolante ed è anche un parametro chiave per il controllo a distanza secondo quanto indicato nel documento della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) relativo al controllo domiciliare dei pazienti con infezione da Sars2-CoV-2019. La diminuzione della saturazione di ossigeno indica un'implicazione patologica del parenchima polmonare. Ed è fondamentale ricordare che i valori di saturazione sono superiori al 96%

in pazienti senza quadri patologici polmonari di base. Qualora una persona che si trovi in osservazione per infezione da Sars2-CoV-2019 a domicilio conviene sempre preoccuparsi se la saturazione scende sotto i valori normali e se inferiori al 93% richiedono un'attivazione immediata del 112, ovviamente in assenza di patologie pregresse a carico dell'apparato respiratorio come BPCO (i fumatori appaiono a maggior rischio di complicazioni) o asma. Se un soggetto già presenta patologie respiratorie può avere carenze precedenti dell'ossigenazione del sangue e partire da un livello di saturazione più basso rispetto all'ottimale. Bisogna considerare la saturazione di ossigeno nel sangue un parametro in grado di offrire informazioni utili sulla funzionalità respiratoria. Quando si scende sotto il 90% può essere presente un'ipossia (carezza di ossigeno) particolarmente significativa. E si può creare la sindrome da distress respiratorio acuto legata alla massiva reazione polmonare che si può verificare in alcuni pazienti che contraggono l'infezione da coronavirus, con coinvolgimento di ampie aree dei polmoni.

—F.M.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LE TERAPIE PRECOCI

I benefici (e i possibili effetti collaterali) di idrossiclorochina e colchicina

Monitoraggio attento. E farmaci sintomatici. Sono queste le due armi, ovviamente assieme all'isolamento che rappresenta la prima terapia da mettere in atto, che oggi sono utilizzabili sul territorio per la cura dei casi più lievi di malattia da Sars-Cov2. Ma non mancano le novità. «L'utilizzo di alcuni farmaci sta entrando nella pratica clinica per l'inizio di quella che viene definita terapia precoce e che pertanto deve essere iniziata a domicilio del paziente nelle prime fasi di malattia con l'obiettivo di ridurre la percentuale di pazienti che necessitano di ricovero ospedaliero - dice Alberto Magni, responsabile delle Politiche giovanili della società di medicina generale -. Bisogna sottolineare come le conoscenze sulla terapia del Covid-19 sono in evoluzione e ricerche con l'obiettivo di verificare l'efficacia di alcuni farmaci sono promossi a livello nazionale e internazionale. Tra i farmaci proposti come possibile terapia in fase precoce ci sono l'idrossiclorochina e la colchicina, farmaci che vengono utilizzati nelle malattie reumatologiche; sembrerebbe che l'uso di tali farmaci nelle prime fasi di malattia possano inibire la replicazione del virus». Il medico di medicina generale può pertanto considera-

re l'inizio di una terapia precoce con idrossiclorochina o colchicina nei pazienti Covid-19 di minore gravità gestiti a domicilio. Attenzione però: l'utilizzo di questi farmaci prevede comunque un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio dell'inizio della terapia e delle caratteristiche del paziente (pregresse patologie cardiovascolari, utilizzo di altri farmaci in terapia cronica), valutando caso per caso. In questo senso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ribadisce dal suo sito web a pazienti e operatori sanitari che la cloroquina e l'idrossiclorochina devono essere utilizzati solo negli studi clinici o nei programmi di utilizzo in emergenza per il trattamento del COVID-19. I due medicinali infatti - autorizzati per la malaria e alcune malattie autoimmuni - sono oggetto di studio in tutto il mondo poiché potenzialmente in grado di curare la malattia da coronavirus. «Tuttavia, l'efficacia nel trattamento del Covid-19 non è ancora stata dimostrata dagli studi e sia cloroquina che idrossiclorochina possono avere effetti indesiderati gravi, soprattutto a dosi elevate o in associazione ad altri farmaci - ricorda l'AIFA».

—F.M.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

IL RICOVERO

In ospedale diversi livelli di intervento sui pazienti

di **Federico Mereta**

Manca l'ossigeno. E sale l'affanno, con il bisogno di respirare quasi senza soluzioni di continuità per offrire al corpo ciò di cui abbisogna. E' soprattutto per questo motivo che l'ospedale entra in gioco nel trattamento del Covid-19, ed è proprio l'insufficienza respiratoria ipossiémica, cioè con grave carenza d'ossigeno, che può portare il malato all'interno di una terapia intensiva. Ed è stata proprio la richiesta di posti in terapia intensiva e rianimazione che ha creato lo "shock" assistenziale cui abbiamo assistito. In epoca pre-Covid, in terapia intensiva il numero di posti letto in Italia, ammontava a circa 5000 pari a poco più di 8 posti letto ogni centomila abitanti. In epoca Covid il numero di posti letto è stato rapidamente incrementato a circa 16 ogni centomila abitanti, obbligando a dirottare gran parte degli infermieri e dei medici anestesisti- rianimatori abitualmente impegnati in altre attività istituzionali. Ma siamo ancora lontani dalla situazione di altri Paesi Europei, come la Germania che a

fronte di 80 milioni di abitanti dispone di quasi 30000 posti letto intensivi ovvero circa 30 posti letto ogni centomila abitanti dato sovrapponibile a quello degli USA. «Questa precisazione è necessaria per capire cosa si affronta – spiega Angelo Gratarola, Direttore del Dipartimento Emergenza del Policlinico San Martino di Genova. Se è vero che la maggior parte dei ricoverati presenta quadri clinici a bassa complessità che si presenta con un minimo interessamento polmonare, un numero più ristretto di pazienti, a moderata complessità, necessita di supporti respiratori più complessi, erogati attraverso maschere o scafandri, utili non solo alla somministrazione dell'ossigeno ma a sostegno della progressiva insufficienza respiratoria». Questa popolazione rappresenta il 10-15 per cento del totale dei ricoverati. Ma può richiedere anche l'intubazione della trachea e la ventilazione meccanica. «Attenzione però – aggiunge l'esperto. Come dice uno dei padri nobili della terapia intensiva mondiale, l'italiano Luciano Gattinoni, "un letto ed un ventilatore non fanno una postazione intensiva". Un letto di terapia intensiva necessita di tanta tecnologia, ma esiste solo, nella sua piena funzione, se è presente la figura medica dell'anestesista – rianimatore. Questi specialisti sono sotto-dimensionati nel nostro paese, ma senza questi esperti manca il tessuto connettivo dell'ospedale, senza il quale non potrebbe esistere alcuna gestione dell'emergenza, ben oltre Covid-19. Ai non addetti ai lavori può

Prima linea.

Un reparto destinato alla cura dei malati di Covid-19



risultare complesso comprendere l'attività giornaliera all'interno di un reparto di terapia intensiva, anche perché solo recentemente si è superata la "storica chiusura" permettendo l'accesso più liberale ai parenti. Purtroppo, nell'epidemia in atto, per ragioni legate al contenimento dell'infezione, questa opportunità è stata sospesa e ciò aggrava l'impatto psicologico sia sui famigliari sia sul personale sanitario».

La funzione della terapia intensiva prevede la gestione da parte dei medici anestesisti- rianimatori con il supporto dei consulenti, di pazienti medici e chirurgici, post traumatici e in generale di tutte le patologie, comprese quelle infettive quando le stesse compromettono le funzioni vitali. E l'epidemia di Covid-19 rappresenta, nei casi estremamente gravi, la manifestazione plastica di tutte queste competenze. «Per questi pazienti, in terapia intensiva, è fonda-

mentale l'utilizzo di tecnologie a volte molto avanzate come ad esempio la ventilazione meccanica, il sostegno alla funzione cardiaca fino alla circolazione extracorporea e la sostituzione della funzione renale attraverso la dialisi e l'equilibrio metabolico mediante la nutrizione artificiale – riprende Gratarola. Inoltre, l'anestesista- rianimatore permette al paziente di eseguire, in condizione di sicurezza importanti esami diagnostici che, proprio nella corrente pandemia, hanno consentito di meglio comprendere la patofisiologia di questa nuova infezione al fine di ottimizzarne il trattamento. Ogni giorno impariamo qualcosa. E soprattutto sappiamo che l'infezione da virus Sars-CoV2 è una grave patologia infettiva con coinvolgimento non solo polmonare ma di tutto l'organismo. Per questo l'approccio, in terapia intensiva, deve essere globale».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

SENZA PROTOCOLLO**Combinazioni di farmaci somministrate in base alle esigenze del singolo paziente**

La cura in ospedale si avvicina a quella che si pratica a domicilio. Ovviamente, oltre al maggior numero di farmaci utilizzabili, esiste però la possibilità di procedere a trattamenti specifici, come ad esempio i farmaci che hanno il compito di controllare al meglio la “tempesta” citochinica che in alcuni casi si può accompagnare all’infezione ed appare legata ad un’anomala ed eccessiva risposta del sistema immunitario dell’organismo all’attacco del virus. Questi medicinali vengono impiegati in casi specifici mentre più diffuso è l’impiego di cloroquina ed idrossicloroquina, nella logica di controllare meglio la risposta infiammatoria eccessiva. Già queste osservazioni spiegano come per ogni paziente il trattamento vada mirato caso per caso. Ma, parlando sempre in termini generali, quando si sospetta una polmonite batterica acquisita in comunità che eventualmente si accompagna a Covid-19 si può procedere ad una terapia antibiotica: esistono diversi farmaci potenzialmente utilizzabili in questo senso, che possono anche essere associati tra loro. Per cercare di limitare la replicazioni virale si punta sull’associazione di farmaci

che inibiscono le proteasi del virus HIV. L’obiettivo è “chiudere” la porta della cellula in faccia al virus, agendo prima a quanto già si fa con due farmaci inibitori delle proteasi per impedire che il coronavirus si “ricompatti” nella sua forma infettante e quindi si riproduca nel corpo dell’ospite. Si può anche iniziare una terapia antivirale specifica a base di remdesivir, farmaco impiegato per il trattamento di Ebola che sta offrendo risultati incoraggianti, pur se non ancora definitivi. Vale la pena di ricordare, in questo senso, che il medicinale si utilizza in casi particolarmente gravi. Infine, non bisogna mai dimenticare che esistono farmaci “classici” che possono sempre avere un’indicazione anche nei pazienti con Covid-19. E’ il caso ad esempio dei derivati del cortisone, da somministrare in particolare quando la febbre e gli altri sintomi sono iniziati almeno da dieci giorni. Questo approccio andrebbe impiegato in caso di peggioramento clinico, secondo schemi che il medico può adattare, ma comunque con un progressivo calare delle dosi nel tempo.

—F.M.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

I FATTORI DI RISCHIO**L'aggressione agli organi vitali e l'azione dei farmaci anticoagulanti**

Non solo polmonite. Più si va avanti con le conoscenze, più ci si accorge che nei malati più gravi, specie se con fattori di rischio cardiovascolare come diabete, ipertensione o obesità, il virus Sars-CoV19 può indurre una serie di alterazioni che impattano sulla coagulazione del sangue. Ed è per questo che, a domicilio e soprattutto in ospedale, si associano spesso agli altri trattamenti le eparine e farmaci anticoagulanti. Anche perché alcune osservazioni fanno ipotizzare che questo trattamento potrebbe avere un'azione antinfiammatoria. E l'eccessiva risposta infiammatoria dell'organismo all'infezione virale, come si è visto, potrebbe essere il "carburante" che spinge verso un peggioramento del quadro in alcuni pazienti. Il virus Sars-Cov2-19, infatti, crea meccanismi ancora da identificare un disequilibrio nelle vie della coagulazione, sia con una probabile azione diretta sconosciuta del virus sia attraverso l'infiammazione. Il nostro processo di coagulazione del sangue si svolge attraverso due diverse vie: la prima, quella della fibrinolisi spontanea, porta al dissolvimento di possibili coaguli, l'altro termina invece con la formazione di fibrina, che è la costituente di base di un

trombo. L'infiammazione indotta dal virus e probabilmente un'azione non ancora compresa ma legata alla presenza del Sars-Cov2-19 portano ad uno squilibrio nella regolazione di questi sistemi, che nel soggetto normale operano in equilibrio. A questa alterazione si aggiunge anche l'azione diretta del virus sull'endotelio (cioè la parte più interna della parete) delle arterie ed il risultato finale del processo è un eccesso di coagulazione che si ripercuote in un incremento del rischio di formazione di trombosi arteriose e di tromboembolie venose. Come se non bastasse, questa tempesta coagulativa può portare anche a quadri di coagulazione intravascolare disseminata o CID), con coinvolgimento e successivo danno a carico di organi diversi, come i reni. «Il trattamento con eparine - in particolare enoxaparina - rappresenta ormai una regola nel nostro approccio - ricorda Rozzini. E soprattutto il possibile coinvolgimento del processo della coagulazione fa sì che nell'ambito del monitoraggio, in particolare nei soggetti più gravi o a maggior rischio, si tengano in considerazione anche parametri relativi proprio alla cascata coagulativa come il D-Dimero».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LA FASE ACUTA

Una visione dell'ospedale basata sulle sinergie

di **Federico Mereta**

Una nuova visione dell'ospedale. Una riconversione non solo di ambienti, ma anche di competenze, con medici specialisti in altre discipline che si sono trovati di colpo ad affrontare una patologia nuova per tutti, ma ancor di più per chi da tempo non seguiva direttamente condizioni legate a quadri infettivi. Questa, secondo Renzo Rozzini, Direttore del Dipartimento di Geriatria e dei reparti Covid della Fondazione Poliambulanza di Brescia, uno degli epicentri dell'epidemia in Italia, è stata la vera "rivoluzione" organizzativa e culturale che ci si è trovati ad affrontare in aree ad elevatissima densità di pazienti come appunto la Lombardia.

«L'ospedale Covid ha tre settori: il dipartimento di emergenza e accettazione dove si fa diagnosi e si definisce se un paziente debba essere ospedalizzato e in caso affermativo il grado di intensività necessario; la terapia intensiva che accoglie i pazienti più critici, ad elevato rischio di morte, e che saranno intubati e le

corsie Covid con malati pur gravi, ma che richiedono un'intensità di cura intermedia – racconta Rozzini. Nelle nostre corsie è quindi stata ricoverata la maggior parte dei pazienti con polmonite, ed altre complicazioni trattabili senza il ricorso alla terapia intensiva Covid, legate al virus Sars-CoV2».

La prima grande trasformazione, come detto, è stata di tipo culturale per i sanitari. Se nel Pronto Soccorso e nelle Unità di Cura Intensiva il personale è composto da equipe specifiche, che nella maggior parte dei casi già svolgeva quel compito prima della crisi, le corsie Covid sono realtà completamente nuove. «In pochi giorni si è reso necessario un percorso formativo a tappe forzate per i professionisti, che si sono trovati ad affrontare la nuova finalità di diagnosi e cura – aggiunge Rozzini. Così medici e infermieri con specializzazioni diverse, dalla geriatria fino all'ortopedia solo per fare due esempi, si sono dedicati al trattamento di una patologia ignota, e quindi mai studiata. Se per chi si occupa di malattie infettive la sfida con i nuovi virus è pressochè quotidiana, quanto meno sul fronte culturale, per gli altri è diventato necessario modificare e rinnovare i punti di vista professionali, nell'ambito di un rinnovamento estremamente rapido».

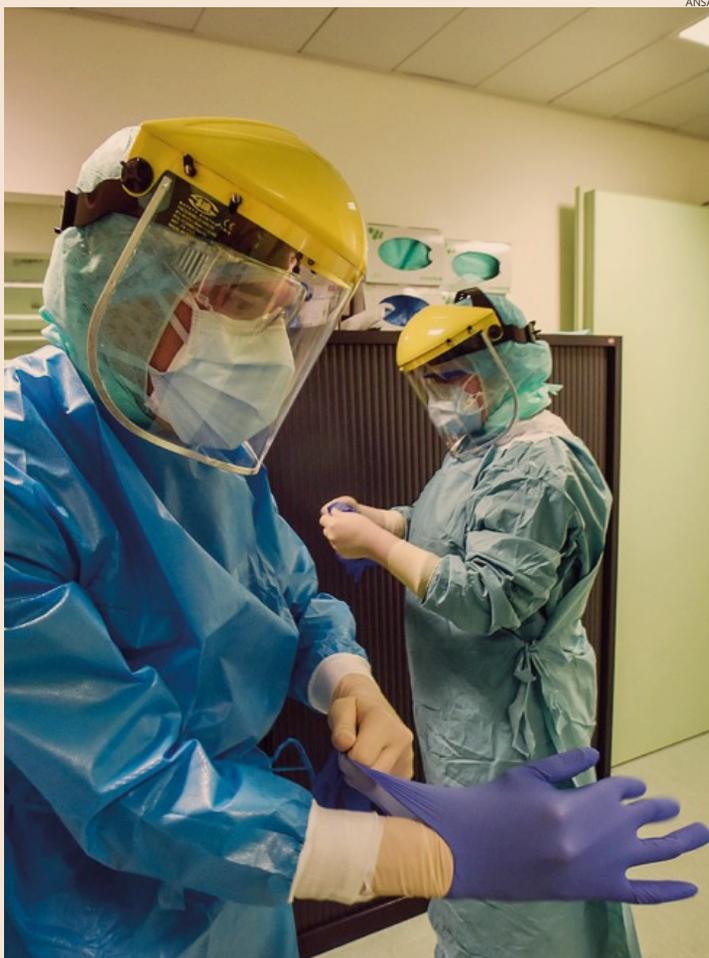
Ovviamente, a fronte di questa trasformazione, c'è un quadro clinico e un approccio diagnostico che appare ancor più complesso per il "distanziamento" necessario tra chi

Isolamento. La preparazione del personale in un reparto Covid

cura e il paziente. Fondamentalmente, infatti, la polmonite legata all'infezione da Sars-CoV2 è una patologia semplice: se questo aspetto ha facilitato la "conversione" professionale di molti operatori, dall'altro l'impiego di dispositivi di protezione ha rappresentato un elemento di "distacco" nel rapporto tra curante e degente in corsia che necessariamente si è cercato di colmare. «In qualche modo, vista e udito si sono sostituiti al tatto perché l'infettività

del Covid-19 hanno fatto sì che il corpo del malato in corsia (e non solo) sia diventato intoccabile – riprende l'esperto. Questo ha portato alla nascita di un nuovo rapporto medico-paziente, molto legato all'impiego della tecnologia. La visita ai pazienti risulta ovviamente complessa per le protezioni necessarie, ovvero i cosiddetti dispositivi di protezione individuale (cuffia, occhiali, maschere, camici, guanti), ma ugualmente si riesce a comunicare. Qualche paziente pur informato dell'avvenuta infezione non ne chiede conferma, altri vogliono sapere se ce la faranno, altri ancora sono troppo affaticati o stremati per fare domande. In quasi tutti c'è ansia dovuta anche all'impossibilità di aver vicino le persone care alle quali è interdetto l'ingresso in corsia».

Questo è l'altro grande "gap", rispetto alle altre condizioni patologiche, che Covid-19 ha creato. Per i familiari diventa difficile mantenere i rapporti con il congiunto ricoverato. «La comunicazione con i familiari è centrale per i pazienti e per noi: i pazienti "tecnologici" riescono anche a fare videochiamate col cellulare, per altri si è creato un dispositivo di videocamera portatile – conclude Rozzini. Per quelli con minor supporto sociale, purtroppo, il senso di solitudine e abbandono può essere totale in un quadro che può virare al peggio in poche ore, tanto che in alcuni casi la comunicazione è stata data per segnalare il decesso».



© RIPRODUZIONE RISERVATA

TERAPIA INTENSIVA E RECUPERO**Gli infermieri e i fisioterapisti sono decisivi per superare la fase critica**

L'interdisciplinarietà è la chiave dell'approccio al paziente che si trova in terapia intensiva. E non ci sono solo i medici in un sforzo congiunto che ha come obiettivo stabilizzare le funzioni vitali dei pazienti gravi – la cui vita è in pericolo immediato – e permettere il successivo trasferimento in reparti meno intensivi, ma specializzati nel trattamento della singola patologia. Tutto questo è possibile in virtù di un costante monitoraggio di cuore, respiro, reni, circolazione ed attività cerebrale, che va avanti per 24 ore sette giorni la settimana, oltre che ovviamente grazie a strumentazioni che hanno il compito di sostenere innanzitutto il regolare battito cardiaco e l'attività respiratoria. Ma a far sì che tutto proceda al meglio, come spesso accade, sono le competenze umane, spesso non conosciute. Nell'equipe sanitaria rivestono un ruolo fondamentale gli infermieri di area critica, professionisti con attitudini particolari, figure sanitarie che conoscono le complesse tecnologie impiegate e soprattutto capaci di interagire con pazienti gravemente compromessi. Altra figura strategica è quella del fisioterapista respiratorio, determinante nella fase di svezzamento dal supporto ventilatorio assicurato dalle macchine ed il conseguente

ripristino della autonomia respiratoria. Il paziente che supera la fase critica in terapia intensiva deve poi transitare in aree sub-intensive dove il personale con le stesse caratteristiche e competenze, sorveglia il decorso in sicurezza prima del trasferimento presso aree a minore intensità. «L'esperienza che stiamo vivendo, obbliga ed obbligherà coloro che hanno compiti istituzionali sia di programmazione sanitaria, sia strettamente clinica, alla revisione dei processi organizzativi in ambito territoriale e nella rete ospedaliera – dice Paolo Pelosi, direttore della Clinica Anestesiologica e Terapia Intensiva dell'Università di Genova -. Questa nuova modalità di organizzazione dovrà combinare le cure orientate sul territorio e quelle sul paziente e comporterà una revisione del numero di posti letto e delle necessità di personale medico ed infermieristico in determinati ambiti specialistici». In sintesi: per il futuro sono necessarie grandi aree a bassa intensità, utili fin dall'inizio dell'epidemia per il ricovero ospedaliero di pazienti non particolarmente complessi con minori necessità terapeutiche e per la ripresa post-terapia intensiva.

—F.M.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

GLI STRUMENTI

I respiratori decisivi per ristabilire i livelli di ossigenazione compromessi

L'apparato respiratorio umano è in grado di inspirare ed espirare ogni giorno, senza che nemmeno ce ne accorgiamo, quasi 19.000 litri di aria, che viene "manipolata" nei polmoni. Con la respirazione l'essere umano svolge due funzioni fondamentali per la sopravvivenza del nostro organismo. Da un lato, infatti, con l'aria che entra attraverso il naso e la bocca, scende lungo le vie dell'apparato respiratorio e arriva fino ai polmoni, introduciamo l'ossigeno necessario per la produzione di energia ed il benessere delle cellule. Dall'altro, nella via a ritroso, viene espulsa l'anidride carbonica, il prodotto di scarto dell'organismo. Il fenomeno si ripete mediamente più di venticinquemila volte ogni giorno. Il virus Sars-CoV2 provoca un particolare tipo di polmonite, che coinvolge sia gli alveoli, le unità operative in cui avvengono gli scambi tra aria e sangue, sia i vasi. Per questo, nelle forme più gravi, l'ossigeno può scendere a livelli davvero inaccettabili per l'organismo e si provvede o alla somministrazione dello stesso gas oppure alla cosiddetta ventilazione meccanica, che in pratica va a sostituire completamente l'attività normale di muscoli che consentono di respirare. Il paziente

viene intubato e la macchina, con un ritmo costante, favorisce una contrazione coordinata dei muscoli del torace e dell'addome, oltre che del diaframma che separa appunto la cassa toracica dall'addome stesso. In questo modo, in maniera del tutto meccanica e senza alcun impegno da parte del paziente, si favorisce l'arrivo agli alveoli dell'ossigeno e si può avere quindi il normale scambio aria-sangue. Il meccanismo di funzionamento di questi dispositivi è semplice: durante l'atto inspiratorio il flusso dal ventilatore meccanico si distribuisce nei polmoni mentre l'espirazione avviene in modo passivo. Esistono poi anche modalità di ventilazione assistita in cui il paziente innesca il respiro e il ventilatore supporta l'atto respiratorio nel suo complesso e ciò è importante soprattutto nelle fasi di svezzamento. Ai tempi della Sars, si usava anche un sistema ancor più complesso che, in qualche caso, si è rivelato anche con Covid-19. Si chiama ECMO: con questa tecnica la funzione dei polmoni viene sostituita da un dispositivo che, drenando parte del sangue del paziente dall'atrio destro, lo ossigena, rimuove l'anidride carbonica e lo reinfonde a livello arterioso.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LE DIMISSIONI

Monitoraggio continuo dopo il ritorno a casa o in hotel

di **Federico Mereta**

Il paziente esce dall'ospedale e torna a casa. Ma anche dopo il via libera degli specialisti del nosocomio, non bisogna mollare di un centimetro contro il virus, sia in termini di costante monitoraggio della situazione clinica e dello stato di salute della persona sia per preservare eventuali contatti dal rischio di contrarre l'infezione. Anche dopo la dimissione, insomma, esistono precise regole da seguire, sulla scorta di quanto indicato dal ministero della Salute per un'efficace prevenzione della diffusione del coronavirus, con particolare attenzione a permanenza al domicilio, limitazione dei contatti personali, applicazione rigorosa delle misure igienico-sanitarie. «In primo luogo abbiamo il compito di verificare la disponibilità di una condizione abitativa compatibile e di una condizione sociale in grado di rispondere alle necessità di accudimento – spiega Elena Azzolini, medico della Direzione Sanitaria di Humanitas Research Hospital di Milano. Si raccomanda di adottare misure di prevenzione come dor-

mire in stanza singola possibilmente servendosi di un bagno riservato, utilizzare la mascherina quando in stanza con altre persone, tenere contatti con altre persone limitate allo stretto indispensabile, evitare vie di esposizione attraverso oggetti condivisi, praticare misure di igiene respiratoria. Ovviamente, solo per i malati dimessi dall'ospedale che non possono rimanere isolati a domicilio, abbiamo messo a disposizione un residence proprio allo scopo di consentire un adeguato isolamento. Infine ci occupiamo di fornire indicazioni anche sulle modalità di trasporto per il ritorno a casa: ovviamente non si può pensare che il malato torni a domicilio con i mezzi pubblici».

Il percorso dopo la dimissione della struttura Covid-19, in ogni caso, non è uguale per tutti. Il medico di medicina generale rimane il primo punto di riferimento per valutare oggettivi mutamenti dello stato di salute, ma il modello messo a punto in Humanitas prevede di “proseguire” il rapporto con il soggetto che ha lasciato l'ospedale. In particolare, i medici della struttura ospedaliera continuano ad avere un aggiornamento telefonico per i primi 14 giorni. «Viene raccomandato al malato di rilevare e annotare quotidianamente la temperatura corporea (due volte al giorno e al bisogno) ed eventuali sintomi e di comunicarli al medico di Humanitas che lo contatterà due volte al giorno se il soggetto è stato dimesso direttamente dal pronto soccorso – fa sapere la Azzolini. Inoltre a questi malati viene richiesto di ripete-

re a casa il walking test (una sorta di “percorso” che prevede un certo numero di passi per rilevare l’ossigenazione del sangue dopo lo sforzo) rilevando la saturazione all’inizio e dopo 40 passi. Al momento della dimissione per questi malati infatti mettiamo a disposizione un saturimetro. In caso di saturazione inferiore al 90% e di temperatura corporea che supera i 38 gradi o comunque di altri sintomi che si mantengano per alcuni giorni, il consiglio che diamo è di fare nuovamente riferimento al Pronto Soccorso».

Sul fronte delle terapie, durante il periodo dell’isolamento domiciliare al malato, dopo l’esecuzione di un elettrocardiogramma che ne consenta l’uso, vengono offerte tutte le informazioni per l’utilizzo di idrossiclorochina “off label”, cioè al di fuori dalle normali indicazioni per cui è stato autorizzato, in particolare per i possibili rischi legati all’impiego del farmaco, alle controin-

dicazioni e alla modalità di assunzione.

Ma come si chiude il cerchio e come si può parlare al passato dell’infezione? «In genere dopo due settimane il paziente viene ricontattato per lo svolgimento del tampone per SARS-CoV2, in modo da fornire prova della necessità dello spostamento dal luogo dove svolge la quarantena, ovviamente con i necessari dispositivi di protezione – conclude la Azzolini. L’isolamento verrà rimosso dopo esito negativo a due tamponi consecutivi effettuati non prima di 14 giorni. In caso di esito positivo del primo tampone il paziente dovrà continuare l’isolamento e l’esecuzione del successivo doppio tampone non potrà avvenire prima di 7 giorni. Nel caso anche il secondo tampone abbia esito negativo il paziente risulterà guarito e verrà rilasciata una comunicazione al paziente (e all’ATS) che certifichi la fine dell’isolamento».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Dimissioni.

Pazienti lasciano l’Ospedale Sacco di Milano.

Li attende un periodo di quarantena al domicilio o in una struttura

IMAGOECONOMICA



LO PSICOLOGO

L'isolamento non si batte davanti alla tv Meglio parlare con gli amici su WhatsApp

Come tenere lontani i pensieri più bui durante i periodi di isolamento sociale? La risposta a questa domanda, estremamente importante sotto il profilo psicologico, non può essere generalizzata. Ogni persona che ha vissuto l'esperienza della malattia superandola nella sua forma acuta, come del resto anche chi si trova ancora in qualche modo isolato per altri motivi, può vivere in maniera diversa l'esperienza della quarantena. Per questo occorre "personalizzare" il sostegno psicologico. Come ricorda Mario Amore, direttore della Clinica Psichiatrica dell'Università di Genova, l'importante è non farsi sopraffare dal peso delle informazioni, che possono risultare ridondanti e a volte anche poco chiare rispetto alle necessità di conoscenza. L'attenzione va portata soprattutto a chi manifesta condizioni intrinseche, sociali o sanitarie, di debolezza.

«Nelle persone più fragili l'eccesso di informazioni spesso discordanti può creare una vera e propria "desincronizzazione" tra la persona e il mondo esterno favorendo l'insorgenza di ansia e depressione, ampliando così la percezione di isolamento il vero nemico di chi si trova confinato a casa, anche se con il partner – spiega l'esperto. Occorre per questo curare

più la qualità che la quantità dell'informazione medesima: è un errore rimanere per ore davanti alla televisione ascoltando cifre e notizie negative, mentre potrebbe essere molto più utile il social network "dedicato", come WhatsApp, con piccoli gruppi di persone che possono parlare tra di loro. In questo modo si crea una rete di sostegno sociale che può aiutare chi è bloccato in casa a capire il valore di una scelta condivisa e a non sentirla come imposta». Insomma: la relazione interumana, seppure virtuale, può risultare un antidoto efficace per combattere la solitudine, e aiuta a contrastare la discrepanza tra il desiderio di una vita normale e quanto si sta provando. Il rischio è di andare incontro ad una sensazione d'ansia, insicurezza e addirittura perdita di autostima. Secondo l'esperto dobbiamo essere in grado di gestire il tempo e non di essere "gestiti". La partecipazione ed il contatto, anche mediato dalla tecnologia condivisa con altri, diventano strumenti irrinunciabili per trasformare il timore in paura "buona", che ci aiuti a divenire protagonisti e a "scegliere" più ragionevolmente il trattamento sanitario imposto.

—F.M.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LA VITA QUOTIDIANA

Regole semplici ma da rispettare con rigore Vietati i contatti diretti e attenzione ai rifiuti

Isolamento? Certo, il paziente che ritorna a casa dopo un ricovero ospedaliero ha bisogno di monitoraggio. E deve rispettare precise regole. Ma ci sono tante mansioni che non possono essere affrontate in totale solitudine, soprattutto se la persona necessita di assistenza mirata. In questo senso, ci sono una serie di indicazioni (proposte in un semplice vademecum consegnato al malato) che possono aiutare l'ottimale gestione della quarantena domiciliare. Le regole da osservare sono molto utili non solo per il singolo ma anche per i conviventi. Ad esempio chi fornisce assistenza deve evitare il contatto diretto con il paziente e indossare la mascherina chirurgica, che non deve essere toccata durante l'utilizzo e va cambiata se umida o danneggiata. Se il paziente ha un particolare bisogno di assistenza nelle pratiche igieniche, e quindi potrebbe verificarsi un possibile contatto a rischio con secrezioni respiratorie, feci ed urine, è necessario l'utilizzo dei guanti. Sia chiaro: non bisogna pensare che tutti questi dispositivi di protezione individuale siano da impiegare più volte. Occorre sempre organizzarsi per fare in modo che non sia da prevedere l'utilizzo di mascherine e guanti dopo averli utilizzati. In termini generali, quindi,

chi effettua la pulizia deve indossare un camice monouso o un grembiule dedicato, mascherina e guanti. Se vengono usati guanti domestici pluriuso, devono essere disinfettati dopo ogni utilizzo. I rifiuti prodotti dal paziente o in seguito alle misure d'assistenza debbono essere poi raccolti ed eliminati con cura: il consiglio è di inserirli in un doppio sacchetto di plastica chiuso, prima temporaneamente riposto in contenitore chiuso, quindi smaltito nella raccolta indifferenziata nel rispetto delle modalità previste per i rifiuti domestici. Per concludere, ecco qualche semplice indicazione per l'ambiente della quarantena: almeno una volta al giorno, le superfici dei locali utilizzati dal paziente devono essere prima pulite e sanificate con prodotti detergenti e poi disinfettate con prodotti a base di cloro (amuchina, candeggina) alla concentrazione di 0.5% di cloro attivo, oppure con alcol 70%. Infine, la biancheria deve essere maneggiata con mascherina e guanti, collocata in un sacco separato e lavata in lavatrice a 60 gradi per 30 minuti (o a tempi più brevi per temperature superiori), con comuni detersivi.

—F.M.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

VERO O FALSO

Le risposte degli esperti

1

IL CONTAGIO CON IL SUDORE

Il sudore può essere un veicolo di contagio per il Covid?

Falso. Non ci sono studi che dimostrino la presenza di SARS-CoV-2 nel sudore; e se anche fosse sperimentalmente possibile (come nel caso delle lacrime) coltivare il SARS-CoV-2 nel sudore delle persone infette, questo tipo di secrezione non ha avuto nessun ruolo nella diffusione dell'epidemia fra gli esseri umani nella vita reale.

2

GARGARISMI E LAVAGGI

I gargarismi e i lavaggi nasali possono prevenire o ostacolare l'infezione prodotta dal Sars Cov 2.

Falso. Nessuna sostanza medicinale messa a contatto con le mucose che SARS-CoV-2 utilizza abitualmente come porte di entrata per infettare le persone, ha dimostrato la minima efficacia nel proteggere o ritardare la comparsa dell'infezione. E' vero anzi che sostanze lesive, come certi disinfettanti, usati impropriamente potrebbero danneggiare più o meno seriamente le mucose e quindi addirittura

facilitare l'infezione da SARS-CoV-2.

Marcello Tavio,
Presidente SIMIT

3

GLI ANTIBIOTICI

L'infezione da Coronavirus si può curare con gli antibiotici.

Falso. Gli antibiotici si usano per curare infezioni causate da batteri, ma non sono utili per quelle causate da virus. Si usano spesso anche nelle infezioni da Coronavirus, perché esiste la possibilità di un'infezione batterica concomitante, ma non hanno alcuna attività diretta sul Coronavirus.

4

VACCINI INFLUENZALI

Essere vaccinati contro l'influenza può aiutare a prevenire l'infezione da Coronavirus.

Falso. L'influenza è causata dai virus influenzali, che sono diversi dal coronavirus. Abbiamo a disposizione vaccini per prevenire diverse infezioni causate da virus, per esempio la poliomielite, il morbillo o l'epa-



SU RADIO 24

Sul sito di Radio24 tutti i podcast con le risposte date dagli esperti durante il programma «Obiettivo salute» di Nicoletta Carbone



SIMIT

La Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali ha messo a disposizione gli esperti che hanno fornito le risposte ai quesiti di ascoltatori e lettori

determinato virus, quindi non conferisce un'immunità protettiva verso infezioni causate da altri virus.

Paola Cinque,
infettivologa del San Raffaele di Milano

5

LA PUNTURA DELLE ZANZARE

Il Coronavirus può essere trasmesso attraverso puntura di zanzare

Falso. Non è mai stata documentata la trasmissione di Coronavirus da parte di zanzare o altri artropodi ematofagi. Esistono numerosi virus che possono esser trasmessi dalle zanzare (es virus del dengue, virus della febbre del Nilo occidentale etc etc.) in tale evenienza il virus è in grado di moltiplicarsi all'interno dell'insetto vettore (zanzara), inoltre nelle malattie causate da questi virus si ha una lunga fase viremica (presenza di virus nel sangue del paziente), nei pazienti con COVID il virus lo si riscontra nel sangue solo in circa l'uno per cento dei casi.

6

CHI COLPISCE IL VIRUS

Il virus colpisce tutte le fasce della popolazione e anche le persone sane possono sviluppare sintomi gravi.

Vero. Il virus può colpire tutte le fasce di età anche se adulti ed anziani sono stati più frequentemente colpiti. Anche le persone sane e che non soffrono di altre patologie possono sviluppare forme gravi della malattia e addirittura morire. In Italia il 3,7% dei casi mortali si è registrato in pazienti che non soffrivano di nessun'altra patologia.

Antonio Cascio,
Ordinario di Malattie Infettive e Tropicali e

Direttore Unità Operativa Complessa Malattie Infettive e Tropicali al Policlinico di Palermo.

7

IL LAVAGGIO DELLE MANI

La temperatura dell'acqua durante il lavaggio delle mani è importante deve essere calda per permettere al sapone di detergere bene.

Falso. La temperatura dell'acqua non influenza la capacità del sapone di svolgere un'azione detergente. Di solito viene utilizzata acqua tiepida ma solo perché una temperatura dell'acqua troppo fredda o troppo calda può avere effetti irritativi sulla pelle. In definitiva il sapone deterge bene indipendentemente dalla temperatura dell'acqua.

8

IL CONTATTO CON I CANI

Vivere a stretto contatto con i cani può aiutare il nostro organismo contro il Coronavirus.

I coronavirus sono molto diffusi nel mondo animale. Un recente studio ha dimostrato che ci sono delle similitudini nella composizione proteica dei coronavirus del cane e dell'uomo, per cui nel caso di SARS-Cov2 è stato ipotizzato che il contatto stretto con il cane possa favorire una stimolazione da parte degli antigeni proteici del coronavirus del cane inducendo una sorta di risposta immunitaria anti-SARS COV-2.

E' comunque una ipotesi suggestiva tutta da dimostrare.

Claudio Mastroianni,
Vicepresidente SIMIT

2

**LA CORSA
AL VACCINO**

LA RICERCA

In corsa 70 centri per un vaccino a inizio del 2021

di **Agnese Codignola**

Due date dell'era coronavirus saranno ricordate da chi vorrà ricostruire gli eventi della pandemia in Cina: 11 gennaio e 16 marzo 2020. E' infatti dell'11 gennaio la prima descrizione della composizione genetica del SARS-Cov-2 resa pubblica dalle autorità cinesi; è del 16 marzo l'annuncio, da parte della company americana Moderna, del primo dei numerosi vaccini in studio arrivato a un volontario umano, una donna sana di Seattle.

Il vaccino, chiamato mRNA 1273, rea-

lizzato in collaborazione con i National Institutes of Health e autorizzato dalla Food and Drug Administration statunitensi con una procedura più che accelerata, dovrebbe essere sperimentato, in questa prima fase, su 45 volontari sani di età tra i 18 e i 55 anni, reclutati dalla Emory University di Atlanta in un arco di tempo di circa sei settimane. Secondo quanto riferito dall'azienda, se i risultati saranno positivi in questa e nelle successive fasi, il vaccino potrebbe essere disponibile entro 12-18 mesi, e anche prima, nel prossimo autunno, per uso compassionevole



su categorie specifiche di persone quali, per esempio, il personale medico.

Oltre a quello di Moderna, di vaccini in studio, al momento, ce ne sono 70. Per una sessantina di essi sono noti i principi attivi, la cui attività è stata confermata in vitro e su modelli animali, e due di essi, nel frattempo, hanno raggiunto quello di Moderna, l'inizio degli studi sull'uomo. Si tratta dei cinesi Ad5-nCov di CanSino-Biologicals, e dell'americano INO-4800 di Inovio: tre immunizzazioni potenziali basate su principi attivi diversi tra di loro e da quello di Moderna.

Una messe così impressionante di agenti immunogenici si spiega tenendo presente che sono possibili diversi approcci per realizzare un vaccino e nessuno a oggi può dire quale sia – se ce n'è uno – quello più efficace contro il SARS-Cov-2 visto che è la prima volta che questo virus infetta l'uomo. Da qui i numerosi candidati in corsa, compresi alcuni che dovrebbero essere prodotti nelle piante, ovviando così alle possibili difficoltà di approvvigionamento, e compresi i tentativi – già in atto – di formulare vaccini più selettivi per popolazioni specifiche (an-

Tre fasi. Centri di ricerca e aziende private di tutto il mondo sono impegnate nelle tre fasi della sperimentazione dei vaccini



Avanguardia. La statunitense Moderna è stata la prima azienda ad avviare una sperimentazione sull'uomo, una donna di Seattle

ziani, donne incinte, gli immunodepressi, bambini etc.).

Contemporaneamente alle molecole immunizzanti, cioè agli antigeni, aziende come Glaxo Smith Kline stanno sviluppando i cosiddetti adiuvanti, sostanze che potenziano la risposta dell'ospite allo stimolo del vaccino già utilizzate da molti anni per diversi tipi di immunizzazione. Lo scopo è rendere il vaccino più potente, e quindi ridurre la quantità di antigene richiesto per ogni singola dose per avere prima a disposizione quantità maggiori. Nel caso specifico, l'azienda inglese ha stipulato un accordo - del tutto inedito - con un altro gigante, Sanofi, che produrrà l'antigene: insieme pensano di riuscire a fornire prima dosi sufficienti. Altre due company specializzate in adiuvanti, le americane Seqirus e Dynavax, sono pronte a fornirli ad altre aziende che dovessero arrivare a un vaccino efficace.

I protagonisti in campo sono dunque davvero numerosi. Per evitare sovrapposizioni e dispersioni di mezzi e di tempo, da subito è stata lanciata la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), una partnership globale che ha lo scopo di coordinare tutto il lavoro in accordo con le autorità sanitarie e di tenere costantemente aggiornata la comunità scientifica dei progressi che emergono nei laboratori. Tre le sue parole d'ordine, riportate in un editoriale su Lancet: velocità, produzione e distribuzione in quantità sufficienti, accesso garantito.

Della CEPI fanno parte i principali centri di ricerca del mondo, l'OMS che, non a caso, pubblica la lista delle sperimentazioni in corso, e molte aziende, mai come ora fondamentali per giungere a un vac-

cino disponibile per tutti prima possibile. Secondo la rivista Nature a un'impresa, dalle multinazionali alle start up, si deve il 72% dei vaccini in studio, mentre solo il 28% di essi è stato sviluppato da un centro accademico, pubblico e no profit.

Per questo è cruciale il coordinamento della CEPI, per favorire l'avanzamento di tutti i passaggi, dall'individuazione dell'antigene alla produzione, dal confezionamento e conservazione fino alla distribuzione. E per questo serve denaro, molto denaro: non meno di due miliardi di dollari. La stessa CEPI sta cercando di raccogliere la cifra da tutti i possibili finanziatori pubblici e privati insieme con la Banca Mondiale, tramite la COVID-19 Vaccine Development Task Force.

Tra gli strumenti più innovativi, i bond specifici come quelli lanciati da The International Finance Facility for Immunisation (IFFIm), una struttura creata per la partnership internazionale per le vaccinazioni GAVI, ma ora al lavoro anche per il COVID-19. La cifra dovrebbe coprire il finanziamento della sperimentazione di fase 1 per otto vaccini, quella di fase 2-3 per sei di essi, il compimento delle procedure fino all'approvazione per almeno tre; non sarebbero invece compresi i costi di produzione e distribuzione. Chi acquisterà i Covid-19 bond dovrebbe avere una garanzia: i produttori finanziati si impegneranno a vendere il vaccino a prezzi accessibili nei paesi a medio e basso sviluppo e non eccessivamente alti negli altri.

Uno sforzo titanico che secondo molti analisti porterà un vaccino all'inizio del 2021, un anno dopo la prima descrizione genetica del SARS-Cov-2, contro i dieci anni impiegati finora di media.

LA RICERCA

Nove metodi (tutti in campo) per dare la caccia ai virus

I virus sono soggetti estranei, per l'organismo umano, e come tali vengono riconosciuti, suscitando una reazione che ha come esito la formazione di anticorpi specifici. Il vaccino sfrutta questo principio, cercando di indurre lo stesso processo senza avere la malattia. Il primo ed essenziale obiettivo per arrivare a un vaccino è dunque capire quale sia, tra le molte presenti, la proteina chiamata antigene, che attiva la risposta del sistema immunitario e, una volta individuata, quale sia il metodo più efficiente ed efficace per farla arrivare nell'organismo. Le moderne tecnologie permettono di raggiungere lo scopo in almeno nove modi diversi. Ecco quali (tutti presenti nei 115 vaccini in studio).

Virus vivi attenuati e inattivati: si introduce tutto il virus (che contiene quindi necessariamente anche l'antigene), dopo che è stato reso inoffensivo oppure ucciso con opportuni trattamenti fisici come il calore, rispettivamente. Questo approccio è uno dei più antichi ed efficaci (sono fatti così alcuni vaccini contro il morbillo, la varicella, l'epatite A e altri) e consente di scatenare una risposta anticorpale

molto potente. E' però anche uno dei più delicati, perché non sempre si riesce a rendere del tutto innocuo il virus e perché, nel primo caso, comporta il rischio che il virus, una volta nell'organismo, nel tempo muti e riacquisti la capacità di infettare.

Vettori virali replicanti o non replicanti: gli antigeni sono inseriti in altri virus resi innocui, ma capaci di scatenare una forte reazione immunitaria. In questo modo si ottiene una sorta di doppia stimolazione della risposta. Il vettore può essere incapace di replicarsi, oppure mantenere una sua capacità replicativa e, in questo modo, continuare a produrre una sorta di richiamo permanente.

Proteine ricombinanti: Nel caso del Covid-19, anche basandosi sulle conoscenze emerse negli anni precedenti studiando gli altri due coronavirus che hanno fatto il salto di specie, quello della SARS e quello della MERS, e gli altri 4 che infettano l'uomo dando semplici raffreddori, si punta molto sulle proteine o antigeni delle ormai note spine o su porzioni di esse (in questo caso di parla di vaccini contro S, da spike). Gli antigeni vengono prodotti in sistemi cellulari in vitro o in piante e poi inseriti in vettori studiati appositamente, per esempio i plasmidi, frammenti di DNA circolare che, una volta entrati nella cellula, permettono la sintesi appunto dell'antigene. E' di questo tipo il vaccino contro l'epatite B, ed è questo, insieme a quelli con i peptidi, il tipo di vaccino più rappresentato tra i 115 in studio.

Peptidi: al posto di un'intera proteina se ne sfrutta solo la parte che suscita

la reazione immunitaria, detta peptide.

Particelle virali: anche in questo caso si tratta di particelle del virus identificate come immunogeniche, e ricostruite con l'ingegneria genetica. Si parla di particelle simil-virali.

DNA e RNA: invece che ricorrere agli antigeni, si punta alle informazioni genetiche che servono per produrli, e le si veicola in vario modo.

Nei vaccini più moderni, spesso viene inserito un adiuvante, cioè una sostanza in grado di potenziare la risposta data dall'antigene. In questo modo si riesce a formulare una singola dose di vaccino con meno antigene, cioè ad avere più vaccini, insieme a una produzione più robusta di anticorpi.

Nei sistemi tecnologicamente avanzati si realizza una piattaforma, cioè un insieme di reazioni, colture e passaggi comuni, e tali da poter essere adattati alle esigenze più diverse con piccole

modifiche. Per esempio, se si parte dall'idea di incapsulare l'antigene in un virus, si mette a punto da una parte una produzione su larga scala del virus, dall'altra un sistema per realizzare gli antigeni. Quando si decide su che antigene puntare, se ne producono velocemente grandi quantità, e si inseriscono nel vettore scelto. Ciò spiega la fioritura di varianti di possibili prototipi di vaccini e l'accelerazione verso i test nell'uomo. Hanno sfruttato questo approccio, tra gli altri, la INOVIO, che ha prodotto il suo vaccino anti Covid-19 in una piattaforma che ne aveva già fatti per Lassa, Nipah, papillomavirus, Zika, epatite B, Ebola, l'Università di Oxford che, insieme all'italiana Advent-IRBM di Pomezia, ha annunciato l'avvio della fase 1 per fine mese e l'Università di Pittsburgh, dove l'italiano Andrea Gambotto ha messo a punto il vaccino in cerotto.

A.Cod.

Il rischio di abbassare la guardia sugli altri vaccini

Una scelta fatale, l'ha definita Seth Berkeley, capo del consorzio internazionale per le vaccinazioni GAVI, facendo riferimento all'alternativa tra continuare con i programmi di vaccinazione di massa, rischiando di diffondere il Covid-19 anche nei paesi meno preparati a contrastarlo, o interromperle, lasciando che le altre infezioni riprendano il sopravvento. Il Covid-19 fa infatti anche questo danno: alcuni consorzi come la Global Polio Eradication Initiative a fine marzo ha chiesto di sospendere le campagne di vaccinazione seguiti, pochi giorni dopo, dall'analogo consiglio dato dal gruppo

specifico dell'OMS. Ma molti esperti sono contrari, e temono tragiche conseguenze in futuro: sarebbero già 13,5 milioni i bambini che nel mondo hanno perso l'appuntamento con l'immunizzazione contro polio, papillomavirus, febbre gialla, colera e meningite. Ne è un tragico esempio proprio la polio, arrivata vicina all'eradicazione qualche anno fa, e oggi in grande ripresa in Pakistan, Afghanistan e in alcuni paesi africani. Secondo i CDC di Atlanta, molti paesi hanno sospeso il vaccino contro il morbillo, lasciando scoperti quasi cento milioni di bambini.

LA PRODUZIONE

Il rebus di come garantire dosi sufficienti in tutti i Paesi

C'è un enorme punto di domanda che aleggia sul vaccino che verrà (se ne verrà uno): la possibilità di averne a sufficienza per tutti. Da esso dipende la sconfitta definitiva del Sars-Cov-2. Infatti, anche se uno degli oltre cento vaccini in studio si dovesse rivelare efficace, la vera questione è se esso sarà prodotto in quantità adeguate, distribuito in modo uniforme (e quindi anche ai paesi più poveri) e se avrà o meno un prezzo accessibile a tutti. Solo se saranno soddisfatte tutte e tre queste condizioni il virus potrà essere messo in condizione di non trovare più ospiti tra gli umani.

Per tale motivo diversi governi stanno cercando di sollecitare le aziende a impostare una produzione su larghissima scala, e si dicono pronti a finanziare lo sforzo almeno in parte. Ma, almeno per il momento, il problema principale non è il denaro. E' il fatto che, non sapendo che tipo di vaccino arriverà, è estremamente rischioso avviare le filiere.

In estrema sintesi, il vaccino potrebbe essere basato su coronavirus resi inoffensivi (attenuati o disattivati), su proteine virali oppure, ancora, sul materiale genetico (DNA o RNA) che serve per pro-

durre: tre universi paralleli, che prevedono passaggi specifici.

Nel primo caso, bisogna produrre enormi quantità di Sars-Cov-2, per poi renderlo inoffensivo: una tecnologia consolidata fino dagli anni Cinquanta. Tuttavia, trattandosi di un patogeno pericoloso, solo laboratori con livello di biosicurezza 3 possono maneggiarlo, e non ce ne sono molti abilitati.

Se invece il vaccino è a RNA o DNA, la tecnologia sarebbe più semplice, perché oggi assemblare frammenti di geni non richiede procedimenti particolarmente delicati. Una dozzina di aziende - tra le quali la prima ad arrivare all'uomo, l'americana Moderna, e la tedesca CureVac, che si dice già pronta a produrre fino a 400 milioni di dosi all'anno - hanno investito su questa tipologia. Ma finora nessun vaccino a RNA o DNA è mai stato approvato, e restano alcune incognite sulla produzione.

C'è poi la tipologia che punta sulle proteine, per esempio delle spine, che richiede passaggi differenti: diverse aziende stanno pensando, per esempio, di modificare la produzione di altri vaccini come quello del morbillo per far esprimere a esso le proteine del Covid-19; in questo modo si potrebbero avere prima più dosi, perché le catene di produzione esistono già. Tuttavia, come hanno fatto notare altri network internazionali come il GAVI e fondazioni come quella di Bill Gates, riconvertire stabilimenti che assicurano vaccini essenziali a centinaia di milioni di persone avrebbe un prezzo forse troppo alto, perché per mesi o per anni si dovrebbero fare i conti con programmi vaccinali interrotti, immunità di gregge spa-

rita, ritorno di altre infezioni, vittime.

E non è tutto. I vaccini hanno spesso bisogno di adiuvanti, cioè di sostanze che aumentino la risposta immunitaria: un altro aspetto potenzialmente critico, che per esempio l'alleanza tra GlaxoSmithKline e Sanofi ha previsto, con la suddivisione dei ruoli. Una soluzione potrebbe essere quella proposta dall'azienda canadese Medicago, e cioè di far crescere il vaccino in piante di tabacco, ma finora nessun vaccino del genere è mai stato approvato, e i tempi potrebbero allungarsi.

Per quanto riguarda i costi, poi, secondo la CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) servono due miliardi di dollari per arrivare a tre approvazioni, più uno per produrre e distribuire una prima dose. Ma ne servono molti altri (non definiti) per nuovi stabilimenti o per riconvertire quelli esistenti. Al momento, solo Johnson&Johnson, con il suo marchio Jansen, nel suo progetto da un

miliardo di dollari ha previsto la realizzazione di uno stabilimento ad hoc, per produrre un miliardo di dosi del suo vaccino, da vendere a circa 10 dollari l'una.

Secondo la CEPI, i governi dovrebbero stimare le vaccinazioni necessarie, per aiutare a tarare la produzione, e pensare a prezzi fissi, per evitare speculazioni.

Restano poi questioni geopolitiche, perché quasi tutti i paesi hanno leggi che consentono ai governi di avocare a sé le produzioni essenziali: sarebbe bene stabilire accordi internazionali e affidare a enti terzi come l'OMS la gestione.

Infine, se ci saranno ritardi eccessivi, il vaccino potrebbe arrivare a immunità di gregge raggiunta. Ma non sarebbe stato uno sforzo vano, perché produzioni e procedure su scala planetaria resterebbero, e potrebbero evitare che un altro spillover colga il mondo di nuovo impreparato.

A.Cod.

La mobilitazione dei volontari

C'è una mobilitazione on line che preoccupa alcuni scienziati e ne entusiasma altri: quella del cosiddetto One day sooner, un reclutamento di persone pronte a farsi vaccinare e poi infettare con il Covid-19. Stando a quanto riferisce Nature, l'idea non è partita da un'azienda o da un centro di ricerca, ma solo dalla volontà di alcuni attivisti di accorciare i tempi per giungere a un vaccino efficace. Il challenge cerca infatti di superare la metodologia tradizionale che prevede che, dopo i controlli sulla sicurezza, il candidato vaccino sia inoculato in una popolazione sana, e che poi si attenda il contagio

naturale o la protezione da esso, controllando con un placebo un altro gruppo di persone. Di solito occorrono parecchi mesi prima di avere dati sufficienti. Al contrario, infettando volontariamente i partecipanti, i tempi per giungere a un vaccino potrebbero essere molto più brevi. Esistono diversi precedenti (per esempio per influenza, malaria e altre malattie infettive) ma in questo caso, trattandosi di un virus conosciuto da poco, la prudenza dovrebbe essere massima, e da più parti si invita ad applicare protocolli molto severi. Sul sito (1 DaySooner.org) sono iscritte circa duemila persone

OXFORD-ADVENT-ZENECA

La speranza italo-inglese sarà disponibile dall'autunno

Si chiama ChAdOx1 nCoV-19, è italo-inglese. È il vaccino anti-Covid messo a punto da Oxford University e Advent-Irbm somministrato finora ad oltre 320 volontari sani evidenziando di essere «sicuro e ben tollerato». Lo sottolinea la multinazionale AstraZeneca, entrata in partnership per la produzione e distribuzione del vaccino. La sperimentazione clinica del potenziale vaccino è iniziata la su oltre 500 volontari sani in 5 centri in Inghilterra. I risultati di questa prima fase sono attesi entro maggio. Entro l'autunno dovrebbero essere disponibili non meno di un milione di dosi, da somministrare all'inizio della stagione fredda a categorie selezionate di persone, con un uso compassionevole, per battere il Covid-19 sul tempo anche se mancano i dati sulla sicurezza, oltretutto sulla sua capacità di stimolare una risposta immunitaria specifica.

Ma la Gran Bretagna non vuole aspettare, a causa della crisi attuale e soprattutto forte dell'esperienza maturata per anni dai ricercatori che più hanno contribuito alla messa a punto del vaccino, ovvero Sarah Gilbert, docente di vaccinologia della stessa uni-

versità e tra i principali ricercatori dello Jenner Institute e il direttore di quest'ultimo, James Hill.

Il vaccino su cui puntano, ChAdOx1, è costituito da due parti: un vettore virale, cioè un virus diverso dal Covid-19, in questo caso un adenovirus del raffreddore, utilizzato come cavallo di Troia e incapace di causare una malattia nell'uomo, e le proteine del coronavirus in grado di stimolare la risposta anticorpale, dette antigeni. Per il Covid-19 si tratta delle proteine della spina o spike che, stando alla maggior parte degli esperti, dovrebbero essere le più potenti nell'indurre una risposta immunitaria; si ottengono con la tecnica cosiddetta del DNA ricombinante, cioè in sistemi in vitro, e poi si inseriscono negli adenovirus.

Della prima parte si occupa la Advent-IRBM, che possiede una tecnologia già convalidata nel vaccino contro Ebola, e studiata per altre infezioni quali la peste, chikungunya, la tubercolosi, Zika, il meningococco di tipo B e l'influenza, e ottimizzata dai colleghi inglesi anche per un altro coronavirus, quello della MERS, mentre della produzione di proteine virali – gli antigeni della spina – si occuperanno i partner di Oxford.

Pochi giorni fa era stato fatto un altro annuncio, relativo all'avvio del reclutamento di volontari sani per la fase 1, e cioè di circa 550 persone di età compresa tra i 18 e i 55 anni che dovrebbero essere inoculate con le prime dosi di vaccino entro la prima metà di maggio. L'arruolamento è in corso e, se tutto andrà come sperato, verso agosto ci sarà un'immunizzazione più estesa, su 5.000 perso-

ne; poi, se i risultati di questa fase, la 3, saranno anch'essi positivi, si potrà procedere alla vaccinazione del primo milione di persone, probabilmente a cominciare da quelle appartenenti a categorie a rischio i lavoratori della sanità.

La rivista Lancet, nel ricostruire la storia di questo vero e proprio sprint, ricorda come non si tratti affatto di un azzardo: in base a quanto osservato con le ultime epidemie e con crisi quali quella della SARS, e a quanto previsto da documento come il report del 2018 dell'OMS in cui si parlava della Malattia X che sarebbe arrivata, i ricercatori britannici stavano già da tempo lavorando su possibili ipotesi di vaccino per un coronavirus. Per questo motivo, quando le autorità cinesi hanno resa nota la sequenza del SARS-Cov2, a metà gennaio, l'identificazione degli antigeni delle spine è stata rapida, basata su quanto appreso e previsto e subito con-

cretizzata con sistemi già collaudati. Dal canto suo, anche la Advent-IRBM-Zeneca ha potuto contare sul grande lavoro fatto nel recente passato su Ebola e non solo, grazie al quale l'azienda di Pomezia possiede una piattaforma di vettori virali versatili, facilmente adattabili a diversi antigeni.

Gilbert ritiene che le probabilità di successo del siano attorno all'80%, e questo spiega perché, oltre a un finanziamento iniziale di 2,2 milioni di sterline erogato in gennaio dallo UK Institute for Health Research per le fasi precliniche, tanto il gruppo di Oxford quanto quello di Pomezia affermino di poter contare su fondi in arrivo da numerosi investitori di Gran Bretagna, India, Cina ed Europa, per ora non meglio specificati, per arrivare alle "decine di milioni" di sterline necessari alla produzione del ChAdOx1 su larga scala.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

L'attivismo della Gran Bretagna per finanziare la ricerca

Per contenere il caos crescente, i National Institutes of Health statunitensi hanno creato una task force su farmaci e vaccini anti Covid-19, in collaborazione con le 16 principali aziende farmaceutiche, le agenzie governative e la fondazione degli stessi NIH. Lo scopo di ACTIV (da Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines), che lavora a stretto contatto anche con l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) è evitare di disperdere tempo e denaro e contribuire a dare vita a un'unica strategia internazionale che si concentri sui prodotti più promettenti, condivi-

dendo informazioni, strutture e tutto il possibile, compresi i dati delle risposte immunitarie stimulate dai diversi vaccini. Ai più meritevoli andranno gli 1,8 miliardi di dollari stanziati dal Congresso. Nel frattempo anche la Gran Bretagna ha fondato la sua task force, finanziata con 14 milioni di sterline, in collaborazione con diverse aziende e concentrata solo sui vaccini. C'è lei dietro lo sforzo dell'Università di Oxford e di Advent-IRBM, che hanno iniziato i test sull'uomo, e c'è lei anche a supporto dell'iniziativa di GlaxoSmithKline e Sanofi.

GLI ALTRI ITALIANI

Anche le laziali Rethera e Takis vicine a iniziare i test sull'uomo

di **Agnese Codignola**

Se Advent-IRBM sta bruciando le tappe grazie anche alla collaborazione con lo Jenner Institute di Oxford, ci sono altre aziende italiane impegnate in primissima linea nella corsa al vaccino anti Covid-19, tutte basate nella stessa zona di Castel Romano dove ha sede anche la stessa Advent-IRBM.

La più nota è probabilmente ReiThera, già Okairos, e rimasta per mesi sotto i riflettori quando, nel 2014-2015, riuscì a mettere a punto il primo vaccino anti Ebola sperimentato sugli esseri umani. Negli anni seguenti, sfruttando la stessa tecnologia, ReiThera ha prodotto uno dei grandi assenti tra i vaccini pediatrici, quello contro il virus respiratorio sinciziale o RSV, poi acquisito da GlaxoSmithKline e già alla fase 2 delle sperimentazioni cliniche. Tutto ciò ha fatto sì che l'azienda fosse pronta per la sfida del Covid-19, per la quale oggi punta su un vaccino genetico basato sulla stessa piattaforma di Ebola e RSV. In sostanza, una volta chiarita la sequenza genetica della proteina antigenica che può stimolare la risposta immunitaria (quella delle spine, per i coronavirus), la si inserisce in un

vettore virale, che per ReiThera è un adenovirus dei primati non umani, simile a quelli del raffreddore. Quindi si inietta il tutto nel muscolo e si aspetta che le cellule leggano la sequenza e sintetizzino la proteina, che funzionerà da stimolo per il sistema immunitario, senza causare alcuna malattia. Dai dati preliminari sembra che non solo vi sia produzione di anticorpi, ma anche di linfociti T, e che quindi la reazione immunitaria sia piuttosto potente.

Va detto che, finora, nessun vaccino "genetico", cioè basato sulla sola sequenza che codifica per la proteina bersaglio, è mai arrivato in commercio, anche se ce ne sono molti in sviluppo, ma i dati preclinici autorizzano a sperare, e sono in molti a pensare che i vaccini di questo tipo, in futuro, saranno la norma.

ReiThera ha in atto una collaborazione con l'Istituto Spallanzani di Roma, e se tutto procede come si spera dovrebbe iniziare i primi test nell'uomo entro il mese di luglio. In ogni caso, a differenza di quanto accade per Advent-IRBM, che accompagnerà le sperimentazioni fatte in Gran Bretagna, la fase clinica sarà svolta in Italia, così come accadrà per l'altra azienda di Castel Romano, la Takis, che però prevede di arrivare all'uomo non prima del prossimo autunno.

La Takis ha maturato una significativa esperienza nei vaccini perché da anni studia quelli genetici per il cancro in collaborazione con diversi centri a livello internazionale, al punto da essersi meritata di recente il secondo posto nella competizione europea EIT Health Catalyst, tra le 150 migliori aziende biotecnologiche nel campo della ricerca e dello

sviluppo di prodotti medicali; in questo caso è in partnership con Evvix, altra azienda del polo laziale specializzata in farmaci oncologici veterinari.

Anche il vaccino studiato da Takis-Evvix è basato sul solo materiale genetico che codifica per la proteina della spina del coronavirus, ma qui l'inserimento nell'ospite sfrutta una tecnologia, e non un virus: l'elettroporazione. Si tratta di un sistema grazie al quale una piccolissima corrente elettrica, fatta passare temporaneamente nelle cellule muscolari nel momento dell'iniezione, permette una penetrazione profonda del frammento genetico al loro interno, e un'attivazione del sistema immunitario.

I dati preclinici di cinque possibili varianti del vaccino genetico mostrano che questi vaccini inducono una risposta anticorpale netta, e hanno convinto Ministero della Salute a dare il via libera ai test nei modelli animali. Nel frattem-

po si continueranno a studiare i sistemi in vitro anche con lo Spallanzani e, se i risultati finali saranno in linea con le previsioni, i test nell'uomo potrebbero iniziare in autunno, questa volta in collaborazione con l'Istituto dei tumori Pascale di Napoli.

La Takis-Evvix si è distinta poi per un'altra iniziativa: la richiesta di fondi in crowdfunding (sugofundme.com), proprio per poter proseguire con gli studi fino alle prime fasi cliniche, che richiedono molto denaro (si stima non meno di due milioni di euro per le prime sperimentazioni). Le donazioni hanno già superato i 50.000 euro, e anche se si tratta di una cifra purtroppo ancora lontana dalle necessità, si spera di incrementarla significativamente nelle prossime settimane, visto che manca qualunque forma di finanziamento pubblico (presente in altri paesi per gli studi sul Covid-19).

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Due aziende tedesche in piena corsa

C'è un altro paese europeo che sta bruciando le tappe nella corsa ai vaccini: la Germania. Le autorità sanitarie del Paul Erlich Institute hanno appena dato il via libera alle prime prove nell'uomo per il prodotto a RNA sviluppato dall'azienda BioNTech in collaborazione con Pfizer. La sperimentazione dovrebbe essere fatta su un campione iniziale di 200 volontari sani di età compresa tra i 18 e i 55 anni. Se i risultati saranno positivi, si procederà a vaccinare un campione più ampio e comprendente anche persone più a rischio per età. BioNTech, che ha base a Mainz, e che può contare sul sostegno di

due fratelli miliardari, i fondatori dell'azienda che produce farmaci generici Hexal (venduta a Novartis per 5,7 miliardi di dollari), Andreas e Thomas Strungmann, non ha mai raggiunto il mercato con un prodotto finito, ma in questo caso si è già assicurata la distribuzione in Cina, e confida anche in quella statunitense. Si accende così la concorrenza con un'altra azienda tedesca avanti con gli studi, la CureVac, di Tubinga, anch'essa concentrata su un vaccino a RNA (come pure l'americana Moderna) e già destinataria di un sostanzioso finanziamento europeo da 80 milioni di euro.

PITTSBURGH

Allo studio il vaccino che si applica come un cerotto

di **Francesca Cerati**

L'emergenza coronavirus potrebbe accelerare i protocolli di autorizzazione al vaccino. E se così fosse potremmo addirittura averne a disposizione uno che attraverso un particolare cerotto, potremo auto-somministrarci. Senza neanche conservarlo in frigorifero.

La doppia innovazione arriva dall'Università di Pittsburgh, la stessa dove Jonas Salk sviluppò il primo vaccino anti-polio, e tra i ricercatori capofila del progetto c'è l'italiano Andrea Gambotto, professore associato di Chirurgia presso la facoltà di Medicina dell'ateneo della Pennsylvania.

«Abbiamo una lunga esperienza sui vaccini - ci spiega al telefono Gambotto -. Il mio gruppo ha lavorato in passato con l'epidemia di Sars nel 2003 e Mers nel 2014, due virus, strettamente connessi a Sars-CoV-2, per cui sappiamo esattamente come combattere questo nuovo virus».

Rispetto all'altro potenziale vaccino sperimentale con mRNA su cui sono appena stati avviati i trial clinici il vaccino studiato all'Università di Pitt-

sburgh segue un approccio più consolidato, utilizzando frammenti di proteine virali creati in laboratorio in grado di sviluppare l'immunità. Gli attuali vaccini antinfluenzali funzionano in maniera analoga. «Non è un approccio molto diverso da quello che viene impiegato per l'antinfluenzale o l'epatite - continua Gambotto - Si tratta di un concetto "antico" a cui però si applicano le tecnologie ricombinanti. Vale a dire che non abbiamo bisogno del virus per ottenere la proteina Spike - quella che serve per attivare gli anticorpi nell'organismo -, ma la creiamo in laboratorio».

Ma c'è una seconda innovazione che caratterizza questo potenziale vaccino, battezzato PittCoVacc (Pittsburgh CoronaVirus Vaccine): la sua formulazione. «Nello studio che abbiamo pubblicato su *eBioMedicine*, (rivista pubblicata da *Lancet*, ndr) abbiamo testato un cerotto delle dimensioni di un polpastrello con 400 microscopici aghi che entrano nello strato superficiale della cute somministrando i frammenti della proteina spike per via cutanea, senza toccare né nervi né vasi. Questi minuscoli aghi, essendo fatti interamente di zucchero e frammenti di proteina, dopo un paio di minuti si dissolvono completamente nell'epidermide».

Un bel vantaggio rispetto a una iniezione. «Questo tipo di drug delivery, che studiamo già da anni, offre una serie di vantaggi - continua Gambotto -. Innanzitutto, una risposta immunitaria molto superiore, perché lo strato superficiale cutaneo è la pri-



Andrea Gambotto. Dipartimento di genetica molecolare e biochimica presso l'Università di Pittsburgh (Usa)



Primi test.

L'Università di Pittsburgh sta sperimentando un vaccino che viene rilasciato attraverso un cerotto speciale

ma barriera del nostro sistema di difesa contro virus e batteri. E quindi la reazione è molto più attiva e potente. Secondo: consente di risparmiare la quantità di vaccino da inoculare. Col cerotto il preparato è localizzato in un punto (nel braccio per esempio), di conseguenza la concentrazione del vaccino è altissima. Questo aspetto è importantissimo quando si tratta di un vaccino pandemico, la cui necessità sono miliardi di dosi. Terza questione, il sistema è termostabile, il che significa che non perde potere a temperatura ambiente e può essere trasportato facilmente senza aver bisogno della catena del freddo».

Completano i vantaggi sia la provata sterilizzazione sia la facilità di somministrazione. Che tempistiche prevede? «Siamo pronti a testarlo sull'uomo già nei prossimi mesi, se otteniamo l'approvazione dall'Fda a breve (gli autori

hanno presentato la richiesta di approvazione di nuovo farmaco sperimentale Ind, ndr)» precisa Louis Falo, coautore senior e direttore del dipartimento di Dermatologia dell'Università di Pittsburgh e Upmc.

Quindi dobbiamo aspettare l'inizio del 2021.«Non necessariamente - riprende Gambotto - se in fase 1 raggiungiamo un livello anticorpale neutralizzante, l'obiettivo sarebbe settembre-ottobre. E visto che questo vaccino è compatibile con quello dell'influenza, potrebbe essere la quinta proteina inserita nel vaccino anti-influenzale. Saranno le agenzie a decidere, ovviamente, ma già se si raggiunge un'efficacia intorno al 60-70% sarebbe una grandissima risposta». Lo stesso successe per il vaccino per la polio, sviluppato da Salk proprio a Pittsburgh. Corsi e ricorsi storici.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

RINO RAPPUOLI (GSK)

«Solo i colossi possono fornire le dosi necessarie per vincere»

di Agnese Codignola

È il giorno di Pasqua del 2013 quando nei laboratori della Novartis di Siena e in quello del Venter Institute di La Jolla dalla Cina arriva la sequenza di un nuovo ceppo di influenza aviaria che ha già ucciso 36 persone, e che preoccupa molto l'OMS, l'H7N9. Meno di una settimana dopo è pronto un vaccino, realizzato senza che nessuno dei ricercatori abbia mai avuto materialmente in mano il virus, ma con il solo ausilio della biologia sintetica. Grazie alla sequenza è infatti stato possibile costruire, in brevissimo tempo, la proteina che stimola il sistema immunitario, l'antigene, e inserirla in un'opportuna formulazione. Due i protagonisti della sensazionale vicenda: Craig Venter, l'uomo dei molti primati che guida l'omonimo istituto specializzato in biologia sintetica, e Rino Rappuoli, uno dei massimi esperti mondiali di vaccini, allora come oggi a capo della ricerca del polo senese, erede della prima azienda di produzione di sierologica italiana, la storica Sclavo Vaccini, al tempo di

Novartis, oggi GlaxoSmithKline.

In un momento in cui tutte le speranze sono proprio sul possibile vaccino, e in cui l'OMS ne ha censito 70 in studio (ma il numero reale supera i cento), Rappuoli spiega innanzitutto come mai molte previsioni fissino in 2 anni al massimo il tempo necessario per avere il sospirato prodotto: «Fino a pochi anni fa il tempo minimo era superiore ai dieci anni, a volte di venti. Bisognava isolare il microrganismo, coltivarlo, capire qual era l'antigene e poi come somministrarlo, e ottimizzare i processi produttivi. Con l'avvento della genomica, però, è cambiato tutto: oggi basta la sequenza e la tecnologia fa il resto, permettendo di avere l'antigene in tempi rapidissimi».

Ciò spiega anche perché siano così tanti i preparati in corsa. «Si tratta di tecnologie alla portata di qualunque laboratorio, da quelli delle grandi aziende fino alle start up». In seguito, però, la situazione si fa più complessa. Ancora Rappuoli: «Quando si passa ai primi test nell'uomo ci vuole un'organizzazione non alla portata di tutti, e la selezione inizia a farsi sentire. Il vero filtro, poi, è quello delle fasi finali, sia cliniche che produttive e burocratiche: solo grandi aziende o consorzi riescono ad andare avanti, sia per i costi (queste fasi assorbono il 70% di quelli complessivi) sia per la necessità di avere siti di produzione e sistemi di distribuzione adatti, sia per i rapporti con gli enti regolatori». Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, in tempi di



Scienziato.

Rino Rappuoli, microbiologo, è il responsabile della ricerca della multinazionale americana GlaxoSmithKline

emergenza tutto cambia e, come stanno mostrando tanto la FDA che la sua omologa europea EMA, le procedure vengono semplificate e accelerate. «Per questo si può parlare ragionevolmente di pochi mesi» commenta l'esperto. Dando per scontato che, tra i magnifici cento, ce ne sia almeno uno realmente efficace. Ma su questo Rappuoli sembra avere pochi dubbi: «Sappiamo le spine sono immunogeniche, e secondo quanto abbiamo appreso con la SARS e la MERS, è razionale aspettarsi che sia così anche per il SARS-Cov-2. Quest'ultimo, poi, sembra poco incline a mutare, e ciò ci autorizza a sperare

che l'immunizzazione sia duratura».

Si lavora alacremente, dunque, e per accelerare ancora di più la Glaxo-SmithKline ha fatto una scelta inedita, che potrebbe rivelarsi vincente: si è alleata con la sua principale concorrente, la Sanofi. Spiega Rappuoli: «Abbiamo puntato su un tipo di vaccino convalidato da anni, efficace e assolutamente sicuro: quello con proteine ricombinanti, basato sulla somministrazione degli antigeni in mezzi opportuni. Sono necessari diversi passaggi, perché bisogna far esprimere l'antigene alle colture cellulari, poi purificarlo e creare una formulazione con un adiuvante, cioè una sostanza che potenzi la risposta immunitaria. Ciò richiede tempo, ma si può contare su filiere già esistenti e consolidate».

Resta il fatto che, se tutto va come si spera, presto ci sarà bisogno di centinaia di milioni di dosi: un sforzo che nessuna azienda può sopportare da sola, anche per non dover rinunciare alla produzione di altri vaccini, che nel frattempo deve andare avanti. Di qui l'idea della partnership con Sanofi: «Noi produrremo l'adiuvante e loro l'antigene, e questo dovrebbe assicurare tempi rapidi» conclude, sottolineando quanto il Covid-19 abbia costretto le aziende a cambiare punto di vista e ad attribuire alle competizioni commerciali un ruolo di secondo piano, per dare più spazio all'esigenza di mettere tutti prima possibile al riparo da un nemico così insidioso.

Un senese erede dell'Istituto Sclavo

C'è un ricercatore italiano dietro alcune delle principali conquiste in ambito vaccinologico degli ultimi decenni: è Rino Rappuoli, medaglia d'oro al merito della sanità pubblica, oltretutto medaglia d'oro Albert Sabin. A Rappuoli si devono infatti i vaccini contro il meningococco C e B, il primo vaccino acellulare contro la pertosse, studi molto importanti sul vaccino contro l'*helicobacter pylori*, adiuvanti per quello contro l'influenza e sistemi di sintesi in vitro di proteine ricombinanti per la cosiddetta Reverse Vaccinology, e molto altro. Nato a Siena, Rappuoli ha raccolto un'eredità gloriosa: quella dell'Istituto sieroterapico Sclavo, che nel 1904 diede vita alla prima produzione di sieri contro il carbonchio, il tifo e la difterite, e divenne presto il primo stabilimento italiano di produzione di vaccini. Rappuoli è già direttore della ricerca nel 1992, quando gli americani di Chiron rilevano l'Istituto, e resta nel ruolo anche nei successivi passaggi di proprietà, prima con Novartis, poi con GlaxoSmithKline.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

L'IMMUNOLOGO

Un monito sull'importanza dei vaccini per i più deboli

di **Alberto Mantovani**

La pandemia di COVID-19 ci ha ricordato l'importanza dei vaccini, che sono una cintura di sicurezza per l'umanità, oltre che un importante atto di solidarietà sociale le persone con un sistema immunitario compromesso, come i bambini malati di cancro o gli anziani affetti da molte patologie.

Le malattie infettive, spesso, sopprimono il sistema immunitario, e i vaccini sono l'unica forma di allenamento possibile per le nostre difese naturali. Data la gravità di COVID-19 e l'evidenza che tutti ne abbiamo avuto, spero davvero che - se e quando avremo un vaccino efficace - atteggiamenti contrari ai vaccini non abbiano un impatto significativo.

Numerosi gruppi al mondo sono impegnati a sviluppare un vaccino contro SARS-CoV-2: ci sono oltre trenta "cavalieri" che corrono, di cui almeno uno italiano: dobbiamo esserne orgogliosi. Grazie a Rino Rappuoli a Siena, utilizziamo la reverse vaccinology che, sulla base dell'informazione genetica del virus, costruisce modelli strutturali da cui si identificano possibili componenti di un vaccino.

La prima parte dello sviluppo di un vac-

cino, vale a dire identificare un bersaglio contro cui dirigerlo e muovere i primi passi per metterlo a punto, è un processo rapido, che può richiedere pochi mesi. Le tappe successive, invece, sono molto più lunghe: prevedono prima lo studio in modelli sperimentali o direttamente in volontari, ed infine la sperimentazione clinica. Tradizionalmente sono necessari 8-10 anni. Data la situazione di emergenza le varie tappe di sviluppo si sono drasticamente ridotte. Sono pertanto ottimista che avremo un vaccino, ma i tempi non possono essere brevi, ci vorranno penso almeno 12-18 mesi. Senza dimenticare che la sicurezza è la prima preoccupazione nello sviluppo di un vaccino.

Al momento conosciamo molto poche risposte immunitarie nei confronti di questo nuovo Coronavirus. Ad esempio, non sappiamo se gli anticorpi siano protettivi né quanto duri la memoria immunologica come è riassunto nel Rapporto della Commissione Salute dell'Accademia Nazionale dei Lincei.

Come per tutti i virus ed i patogeni in generale, non abbiamo dubbi sul fatto che il sistema immunitario sia efficace nella risposta contro il coronavirus, e in un certo senso la riprova ci viene dalla clinica. I casi più gravi sono persone anziane o con altre patologie già presenti. Non è un caso: il sistema immunitario, invecchiando insieme a noi, perde la memoria dell'immunità e funziona meno bene rispetto alle difese delle persone giovani. Inoltre, le malattie croniche contribuiscono a comprometterne l'efficienza.

Anche se ancora non ci sono studi dettagliati sulla risposta immunitaria a questo virus, è molto ragionevole pensare



Immunologo.

Alberto Mantovani è il direttore scientifico dell'Irccs Humanitas e professore emerito dell'Humanitas University



In provetta.

Solo due vaccini sono arrivati alla fase di sperimentazione sull'uomo. Gli altri sono ancora alle prove di laboratorio

che sia merito delle nostre difese immunitarie se in circa l'80% delle persone COVID-19 dà un quadro benigno ed il virus viene eliminato. È importante tenere presente che una parte del nostro sistema immunitario, che chiamiamo immunità innata (perché comparsa nell'evoluzione prima di quella cosiddetta adattativa), costituisce la prima linea di difesa nei confronti di tutti i patogeni. Si stima che più del 90% degli incontri con virus e batteri vengano gestiti da questa linea di difesa, anche attraverso molecole che costituiscono un po' gli antenati degli anticorpi, senza che noi nemmeno ce ne accorgiamo. Non sappiamo ancora con

certezza se questa prima linea di difesa funzioni e possa essere attivata anche nei confronti del Coronavirus, anche se è ragionevole pensare che sia molto importante in tutti i casi, asintomatici o paucisintomatici. In particolare, è interessante verificare il ruolo di protezione svolto da alcuni antenati funzionali degli anticorpi, presenti anche nel sangue e nel polmone, noti proprio per la funzione protettiva nei confronti di alcuni patogeni, dai virus più comuni come quello dell'influenza a citomegalovirus e funghi.

Nella lotta contro COVID-19 l'immunologia sta dando contributi fondamentali lungo linee diverse. Innanzitutto i test sierologici che sono stati appena introdotti e che se usati con saggezza ci accompagnano nella seconda fase anche se non possono dare "patenti o passaporti di immunità" che assicurano resistenza alla malattia. Si tratta di saggi di prima generazione, a cui seguiranno probabilmente nuovi approcci più accurati. Inoltre, strategie immunologiche vengono utilizzate per bloccare la risposta immunitaria e infiammatoria eccessiva che amplifica il danno; anticorpi diretti contro il virus vengono sperimentati come farmaci nella terapia di COVID-19. Oggi si utilizza il plasma dei pazienti guariti come sorgente di anticorpi, in futuro anticorpi monoclonali prodotti in laboratorio.

L'immunologia - serologia, anticorpi terapeutici, vaccini - rappresenta uno dei pilastri della lotta contro COVID-19. Tuttavia, una comprensione meno approssimativa di come COVID-19 sovverte le difese immunitarie sarà essenziale per ottenere progressi significativi.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

3

**LA STRATEGIA
IN ITALIA**

IL SISTEMA ITALIA

Un sistema colto impreparato ma che ha reagito

di **Barbara Gobbi**

Lasciata a scommessa per l'Italia intera, al netto delle differenze regionali che hanno declinato fino al parossismo modelli diversi con ricadute dirette sulla salute dei cittadini, è smettere di inseguirlo, il virus, e riuscire a governarlo. Nei tre mesi e 13 giorni trascorsi dal 22 gennaio - nascita della prima task force al ministero della Salute - all'allentamento del lockdown il 4 maggio, il Paese si è infatti inoltrato a suon di decreti, ordinanze, circolari, gruppi tecnici e comitati di esperti in una "mosca cieca" contro il ne-

mico invisibile Sars-Cov-2. Perché il nuovo coronavirus ha trovato impreparato non solo il nostro sistema immunitario ma anche quello sanitario. Un Ssn da un lato depotenziato dai tagli per 37 miliardi che nel decennio 2010-2019 hanno picchiato duro soprattutto su personale e posti letto, dall'altro messo in discussione dal puzzle del regionalismo sanitario. Inevitabili gli attriti continui tra livello centrale e locale sulle politiche da seguire: "tamponi sì/tamponi no", gestione delle zone rosse, conteggio dei casi e organizzazione delle risposte territo-

riali. Con l'aggravante di voragini nella rete delle cure hanno.

Un Ssn con le armi spuntate.

Il Covid è arrivato in Italia quando l'inversione di tendenza per rimpolpare le fila e le casse della sanità pubblica era appena cominciata: con una prima iniezione di 2 miliardi di euro in legge di Bilancio su pressing del ministro della Salute Roberto Speranza e con la promessa del presidente del Consiglio Giuseppe Conte - solo a fine dicembre ma sembra un'era geologica fa - di un maxi piano da 10 miliardi in cinque anni per rilanciare la sanità pubblica. L'epidemia si è rivelata in questo senso un incredibile acceleratore: affannata nel contenere l'attacco del Covid, l'Italia - primo Paese travolto in Europa e quindi pioniere suo malgrado - ha raddoppiato in quaranta giorni le terapie intensive e ripopolato gli ospedali di 20mila tra medici, infermieri e altro personale. Quasi la metà dei 45mila operatori cui si era rinunciato negli anni precedenti, quando la dieta imposta al Ssn per riportare i conti in ordine aveva desertificato le corsie. Sono 4.331 i medici, per lo più giovani, e 9.666 gli infermieri arruolati in tutta fretta con il decreto Sanità di metà marzo. Spediti a rimpolpare anche le prime linee, dove il tasso di infezioni tra gli operatori sanitari ha raggiunto il 10%. Vittime ma anche "untori" dei loro assistiti. Il primo rapporto Inail sulle infezioni di origine professionale, presentato a fine aprile, parla di 28mila contagi da Covid-19 di origine professionale denunciati all'Istituto da fine febbraio, il 95% nella sanità.

"Lasciati soli" e "a mani nude", senza



Torino. Il monumento a Vittorio Emanuele II tricolore

dispositivi di protezione adeguati, nelle terapie intensive, nei Pronto soccorso, negli ambulatori di guardia medica: lo hanno denunciato per tutta la “Fase 1” federazioni di dottori e infermieri, società scientifiche e sindacati. L’Italia – primo Paese a istituire il 31 gennaio lo stato d’emergenza nazionale poche ore dopo la dichiarazione Oms di emergenza internazionale - non aveva i mezzi per proteggere né il personale né i cittadini: nella guerra commerciale tra Paesi e nella generale impreparazione a un virus sconosciuto, mancavano non soltanto farmaci mirati e un vaccino – per cui i ricercatori di tutto il mondo sono ancora al lavoro - ma anche ventilatori, reagenti chimici, tute impermeabili, disinfettanti e occhiali. Così come non c’erano mascherine – ancora oggi va implementata una filiera di produzione italiana che garantisca stock nelle aziende sanitarie - né tamponi per testare la positività al virus. La risposta sanitaria è stata organizzata con le munizioni disponibili, all’insegna di circolari poi rivedute e corrette: “le mascherine non servono” e “tamponi solo quando serve per criteri di priorità”.

Negli ospedali delle zone rosse o ad alto tasso di contagio mancavano innanzitutto i posti letto per accogliere l’onda d’urto dei malati più gravi. A Fase 2 appena avviata il Paese è decisamente più attrezzato: le terapie intensive sfiorano le 10 mila unità rispetto alla dotazione pre Covid di 5.395 postazioni. Mentre segnano un +405% i posti di ricovero in malattie infettive e pneumologia, sottratti nell’emergenza ai ricoveri ordinari: oggi sono 26.424 a fronte dei 6.525 che il Ssn contava a fine gennaio. Ovvio che la fetta

maggior degli incrementi è concentrata nelle aree più colpite: Lombardia, Emilia Romagna, Piemonte e Toscana. Mentre il Sud – dove si temeva il peggio per lo storico gap nella capacità di risposta sanitaria – è decisamente meno flagellato.

Territorio senza difese.

Medici di famiglia tra i più anziani d’Europa e merce rara per effetto di pensionamenti e sbagliata programmazione, tecnologie e telemedicina al palo in molte realtà, collegamento nullo con l’ospedale, scarsità di infermieri di famiglia (ne servono 5 mila) e burocrazia alle stelle sono i troppi “buchi” della rete territoriale. E qui l’organizzazione di una risposta anti-Covid, cruciale nella Fase 2, è ancora tutta o quasi da realizzare. Lo schema si basa sulla sinergia tra ospedale e territorio e su percorsi separati tra “sospetti positivi”, casi accertati e gestibili fuori dalle corsie: a questo servono i Covid-hospital, la riconversione di strutture non utilizzate, il potenziamento dei numeri d’emergenza 112 e 118, il pre triage nei Pronto soccorso.

Infine c’è la pagina nera della strage operata dal virus nelle Rsa e nelle strutture per disabili. Alle denunce sulla stampa è seguita la prima conferma dell’Istituto superiore di sanità: il 37,4% di tutte le morti ha riguardato ospiti con infezione da Sars-CoV-2 accertata (dai pochissimi tamponi fatti) o con manifestazioni compatibili con la malattia. Dati drammatici: al di là del nemico Covid-19, l’Italia è chiamata con urgenza a rivedere l’impianto delle cure sia fuori sia dentro l’ospedale dedicate a pazienti anziani, cronici e fragili.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LOMBARDIA

Emerse le carenze di una riforma che ha trascurato i medici di base

di **Sara Monaci**

La Lombardia è stata la regione più colpita, alle prese con circa la metà dei contagi e dei morti di tutta Italia: uno tsunami impreveduto, o forse preso sotto gamba quando a livello internazionale si cominciava a parlare di coronavirus. Oggi sappiamo che quando a fine febbraio si cercava l'origine del contagio del cosiddetto "paziente 1", il manager 38enne di Codogno, in realtà in Lombardia da almeno un mese c'era già un centinaio di casi, trattati come polmoniti più o meno gravi sia nell'odigiano che nella bergamasca, i due focolai principali del territorio.

La diffusione del Covid-19 fa dunque emergere le debolezze del sistema sanitario regionale e gli errori che si sono rivelati fatalità. La Lombardia presenta senza dubbio eccellenze sanitarie, ma evidentemente deve rivedere la strategia nel segmento della medicina territoriale. E riflettere anche sul fatto che probabilmente, di fronte alla globalizzazione e alla facilità di spostamento di virus e malattie sconosciuti, alcuni reparti come la terapia intensiva e la rianimazione andrebbero potenziati.

La sanità territoriale

È stato l'elemento più lacunoso della Lombardia. È un problema che la sanità lombarda affronta già dall'inizio degli anni Duemila, quando piano piano sono stati smantellati i poliambulatori nell'ottica di rafforzare i grandi ospedali e la ricerca privata, dirottando di fatto le esigenze territoriali nei pronto soccorsi.

Con la riforma più recente del 2015 (attuata nel 2018) la situazione non è cambiata. Da una parte sono nate le Asst, le Aziende socio sanitarie territoriali che si occupano sia di pazienti acuti che di quelli cronici; dall'altra si è cercato di creare una rete di medici di base che si occupassero della "presa in carico" dei pazienti cronici, generalmente gli anziani con malattie pregresse da tenere sotto controllo, da seguire nelle prenotazioni delle visite approfondite, nella scelta dei medicinali, nell'andamento delle patologie.

Ma il risultato non è al momento soddisfacente: il doppio binario delle Asst fa fatica a decollare, mentre i medici di base hanno aderito solo al 50% alla riforma della "presa in carico" (nonostante gli incentivi economici), essendo professionisti che decidono volontariamente.

Questo nodo è arrivato al pettine nelle settimane del coronavirus, in cui molti malati hanno preso d'assalto i pronto soccorsi, che si sono trasformati in focolai, mentre i medici di base - spesso privi di dispositivi di protezione - non sempre hanno saputo fare da filtro, monitorando i pazienti.

Altro tema sono le terapie intensive, il reparto di cui c'è stato più bisogno. Que-



724

TERAPIA INTENSIVA

In Lombardia prima dello scoppio dell'epidemia erano disponibili 724 posti di terapia intensiva. Ne sono stati aggiunti 1.600



Esercizi pubblici.

In Lombardia sono confermati i divieti di apertura per gli esercizi pubblici. Ammesse solo le consegne a domicilio

sti i numeri: in tutta la Lombardia ci sono normalmente 724 posti, di cui oltre 600 pubblici, il resto privato. Nei momenti di picco ne sono stati realizzati in fretta 1.600, sottraendo spazio ad altre specialità e persino alle sale operatorie. È stato costruito un ospedale dedicato, in fretta, negli spazi della ex Fiera di Milano, che rimarrà in piedi almeno per tutto il 2020, con 200 posti aggiuntivi. Occorre fare una riflessione sulle possibili necessità.

Il caso Milano

Il coronavirus nel capoluogo è arrivato più tardi per poi purtroppo recuperare (fortunatamente tenuto a bada dal lockdown già in corso da settimane). Non si tratta solo della gestione delle re-

sidenze per anziani, dove sono stati probabilmente commessi errori e leggerezze (e saranno le tante procure coinvolte nelle indagini ad appurarlo), ma anche della situazione nelle periferie, dove molti contagi sono avvenuti in famiglia, una sorta di “seconda ondata” dovuta agli spazi piccoli, prevalentemente nelle case popolari.

La mortalità nelle Rsa di Milano è stata superiore di circa il 30% rispetto agli anni precedenti. Tuttavia una larga percentuale dei decessi milanesi dovuti al Covid - oltre il 50% - è rappresentata dagli anziani in casa da soli. Spesso vivevano in piccoli appartamenti, nelle periferie cittadine: strutture da ripensare per progettare la nuova Milano.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

VENETO

Da Vo' Euganeo le informazioni per i protocolli di tutto il mondo

di **Barbara Ganz**

Fino al 21 febbraio 2020, il comune di Vo' - provincia di Padova, versante ovest dei Colli Euganei, 3.305 abitanti - deteneva un record: quello del nome di comune italiano più corto (insieme a Ne e Re). In tempi di pandemia, il paese è diventato un caso di studio, e soprattutto un modello da esportare.

Quando sono emersi i primi due casi, qui si è scelto di sottoporre a tampone a tutta la popolazione, che ha permesso di isolare 66 casi; questo ha permesso di conoscere molto di più del virus, della sua diffusione e del ruolo degli asintomatici.

Il 5 marzo 2020 gli scienziati del Dipartimento di Medicina Molecolare dell'università di Padova hanno annunciato il primo studio sul coronavirus al mondo mirato a studiare la storia naturale del virus, definire al meglio le dinamiche di trasmissione e definire le classi di rischio. Oggetto dello studio proprio la popolazione di Vo', primo "cluster" dell'infezione in Veneto. Su base volontaria, gli abitanti sono stati sottoposti a un secondo giro di tamponi, i cui esiti sono stati confrontati con quelli effettuati su tutta

la popolazione all'apparire della malattia. Da questo confronto gli scienziati padovani hanno potuto trarre informazioni inedite per comprendere l'evoluzione e mettere a disposizione delle autorità sanitarie strumenti fondamentali di controllo dell'epidemia. «Ringrazio a nome di tutti gli abitanti che danno la loro adesione su base volontaria - ha detto il governatore del Veneto Luca Zaia - e li assicuro che non sono cavie, ma protagonisti di una svolta preziosa».

Nessuno al mondo aveva ancora pensato a un secondo campionamento della popolazione in un momento successivo al primo tampone. Dal confronto tra il "tempo zero" (il momento della prima raccolta di campioni) e il "tempo uno" (il secondo campionamento alla fine del periodo di quarantena) sono scaturite indicazioni inedite, come il tasso di trasmissione e di mortalità, il tempo di raddoppio delle infezioni, il rapporto tra positivi al tampone non sintomatici e i sintomatici, la curva di regressione della malattia, e la durata effettiva dell'infezione. Il tutto tradotto in linee guida trasferite e trasferibili in altre aree con focolai epidemici, Regioni e Comuni, in Italia e all'estero, così da poter essere validato su altre coorti di pazienti.

Di fatto, quando è arrivato il lockdown, Vo' era già «il territorio più sicuro d'Italia (dichiarazione di Zaia del 16 marzo). Il 23 marzo è scattato il nuovo "piano anti-coronavirus" firmato da Regione Veneto e Università di Padova per interrompere la circolazione del virus. Una ricerca ancora più serrata di casi positivi asintomatici e dei sintomatici lievi.

Ma i riflettori non si sono mai spenti:



Virologo.

Andrea Crisanti, direttore del laboratorio di microbiologia dell'Università di Padova

martedì 21 aprile è stato annunciato l'avvio di una nuova ricerca scientifica, al momento unica nel suo genere al mondo, avrà come protagonista l'università di Padova e la popolazione proprio di Vo', ormai una case history nazionale per le modalità con le quali la sanità veneta ha affrontato l'emergenza sanitaria riuscendo a contenere il focolaio.

Questa volta, scienziati e Regione puntano ad approfondire le conoscenze finora acquisite con il lavoro sul cluster di Vo' dando risposte - ancora scon-

sciute - sulle caratteristiche del virus, su quelle delle persone infettate, sul passaggio da ospite a ospite e sulla tipologia delle risposte anticorpali.

«La scienza può farci fare ancora importanti passi avanti - ha detto il direttore del Laboratorio di Microbiologia e Virologia dell'Azienda ospedaliera di Padova, Andrea Crisanti, ideatore e realizzatore del nuovo studio - e ringrazio fin d'ora la popolazione alla quale chiediamo, su base rigorosamente volontaria, di accompagnarci con la sua disponibilità, e i finanziatori istituzionali e privati che hanno di fatto già resi disponibili i 2 milioni di euro necessari». I primi prelievi sono stati fissati tra il 25 e il 26 aprile, per avere i primi esiti dopo 6-7 settimane e quello finale tra circa 6 mesi.

Ci si attende, fra l'altro, un contributo al dibattito sulla validità dei test sierologici, e verrà fatta una mappatura genetica di tutta la popolazione coinvolta. Quest'ultimo passaggio fornirà una massa enorme di nuove informazioni che richiederà alcuni mesi per essere organizzata e codificata.

Tra le risposte che gli scienziati padovani si attendono, particolarmente rilevanti sono, tra le altre, la comprensione di come "si muove" il virus nella fase del contagio e in quella della malattia e quale correlazione si instauri tra la guarigione e la creazione degli anticorpi.

Fra un tampone e una indagine, per i cittadini del piccolo comune almeno una soddisfazione: il 3 aprile è stato concluso il progetto di banda ultralarga, una piccola ricompensa per il primo Comune veneto che è stato zona rossa.

La causa pilota

L'Hotel De La Poste di Cortina d'Ampezzo ha citato per danni il ministero della Sanità della Repubblica popolare cinese davanti al Tribunale di Belluno, per «non aver tempestivamente segnalato all'Oms lo stato del diffondersi del virus e dei suoi gravi effetti», e «non aver assunto i necessari provvedimenti di controllo sugli scali aeroportuali». Gherardo Manaigo, proprietario dell'Hotel, spiega di essersi «inserito, provocatoriamente, in un dibattito mondiale, ben conscio che gli interessi in gioco siano più ampi. Rappresentando, però, un locale simbolo di Cortina e del turismo, ho pensato di dare il mio contributo a una presa di coscienza. Siamo di fronte a un disastro. Appare quindi paradossale l'azione solitaria di una piccola realtà di montagna». I danni sono ingenti: l'albergo aveva registrato il tutto esaurito in vista anche delle finali di Coppa del mondo di sci alpino, fissate dal 18 al 22 marzo 2020 ma poi annullate. Molto critici gli albergatori veneziani riuniti in Ava: «Un'iniziativa frutto della disperazione, ma non è con azioni velleitarie che si risolvono i problemi. Da sempre diamo grande importanza al turismo cinese e abbiamo coinvolto nel nostro direttivo Caterina Hong Ying, presidente dell'Associazione Italiana per il Turismo Cinese».

EMILIA-ROMAGNA

La task force del terremoto già progetta la «Fase 3»

di **Ilaria Vesentini**

È la cabina di regia con dentro tutte le parti istituzionali e sociali creata nel 2012 per ripartire dopo il disastro del terremoto, ciò che la Regione Emilia-Romagna ha messo in campo anche in questo drammatico inizio di primavera 2020 per reagire alla paralisi produttiva e sociale scatenata dall'infezione Covid-19. L'arma della coesione e della condivisione delle strategie tra sindaci, sindacati, imprenditori e volontari aveva dimostrato allora una potenza insperata per ricostruire l'economia dopo che le scosse avevano paralizzato oltre un quarto delle imprese e dei posti di lavoro della regione, permettendo alla via Emilia di diventare in pochi anni la locomotiva manifatturiera del Paese.

L'obiettivo ora è replicare la ricetta, avendo di fronte danni all'economia più estesi e capillari – si stima un crollo del Pil del 7% quest'anno - e ferite sociali più profonde: 500mila persone in cassa integrazione, un tasso di disoccupazione risalito sopra il 7% (era sceso sotto il 5% nel 2019) e 30mila posti di lavoro persi, secondo stime Cisl e Prometeia. Il problema adesso non è far meglio delle altre tre re-

gioni più ricche e più colpite dalla pandemia – l'Emilia-Romagna è seconda solo alla Lombardia per vittime da Coronavirus e Piacenza vanta il triste primato di provincia italiana con la più alta mortalità, un defunto per Covid-19 ogni 354 abitanti – ma rimettere in movimento le filiere globali, nel massimo della sicurezza, superando la classificazione Ateco, senza entrare in aperto conflitto.

Il governatore Stefano Bonaccini ha ottenuto la riapertura anticipata, rispetto alla data del 4 maggio, delle filiere internazionali – automotive e automazione, nautica, ceramica, moda, meccanica agricola – e delle opere pubbliche. In realtà i motori della via Emilia non si sono mai spenti da inizio marzo e il 55% della forza lavoro regionale non si è mai fermata per il lockdown, perché qui insistono diverse filiere essenziali e strategiche che il Governo ha esentato dallo stop: i distretti del biomedicale, del packaging, del food. Cui si sono aggiunte le aperture legate a riconversioni in aziende dell'automotive come Ferrari passata a produrre respiratori o dell'abbigliamento come Macron, che si è messa a cucire mascherine invece che capi sportivi.

Sul fronte sanitario la regione si è distinta in questi due mesi per l'approccio meno allarmistico e meno mediatico nell'affrontare i contagi e per essere stata la prima in Italia ad attrezzare un "Covid Intensive Care", il primo hub nazionale per la terapia intensiva, con 146 posti letto e un investimento di oltre 26 milioni di euro da mantenere anche dopo l'emergenza per supportare l'intero sistema ospedaliero del Paese, una rete specializzata dislocata in sei ospedali: il



Assessore. Vincenzo Colla, ex sindacalista della Cisl, è assessore alle Attività produttive della Regione Emilia-Romagna



Emergenza.
Respiratori pronti in un'azienda del distretto di Mirandola

Maggiore di Parma, il Maggiore e il Sant'Orsola a Bologna, il Policlinico e il nosocomio di Baggiovara a Modena e quello Infermi a Rimini.

Nonostante la buona tenuta delle fabbriche e la pronta reazione sanitaria, lo scenario resta cupo, «perché abbiamo subito una botta da oltre 10,5 miliardi di Pil in due mesi, con un tonfo del 7% paragonabile a quello registrato in cinque anni (non in due mesi!) dopo il crac Lehman – sottolinea Vincenzo Colla, ex sindacalista Fiom e Cgil da tre mesi chiamato nel ruolo di assessore regionale allo Svilu-

po economico e al lavoro – e abbiamo retto il collasso sanitario ma ora dobbiamo accelerare la risposta alla crisi sociale e garantire la stagione turistica in Romagna. Nei momenti di difficoltà è strategica la capacità di questa regione di reagire collaborando e mediando, evitando i conflitti, coinvolgendo ogni livello territoriale. Abbiamo istituito tavoli provinciali delegando loro i servizi ispettivi, non si può affidare la politica economica e delle filiere ai prefetti, il meccanismo del silenzio-assenso sui codici Ateco è stato un errore, le aziende sono un patrimonio democratico».

È stato il testo dell'Emilia-Romagna per affrontare la fase 2, con l'avvio anticipato delle filiere internazionali, a dare la rotta alla task force governativa guidata da Vittorio Colao, «e da metà aprile stiamo già lavorando alla fase 3 – anticipa l'assessore Colla – improntata alla digitalizzazione di massa di processi produttivi, del welfare e della salute, con l'auspicio sia di nuovo una traccia per il Paese. Il Coronavirus ci ha insegnato che le filiere sono destinate ad accorciarsi e i magazzini a riempirsi. Vogliamo anticipare il cambiamento, puntando le risorse in arrivo per la ripartenza su due settori strategici, quello green dell'energia e dell'ambiente e quello del biomedicale-farmaceutico. Mentre per il sistema scolastico stiamo approntando una svolta all'insegna della conoscenza tecnica, perché senza una riconversione keynesiana delle competenze rischiamo di finire nella bolla del lavoro povero e se competiamo sul costo del lavoro abbiamo perso in partenza».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

CAMPANIA

La linea dura e l'efficienza hanno dato risultati ottimali

di Vera Viola

Norme spesso più severe di quelle adottate dal Governo e da altre Regioni e azioni repressive hanno contraddistinto la linea adottata dalla Regione Campania per contenere il contagio, consapevole della difficoltà di dover far rispettare la quarantena a una popolazione di 6 milioni di abitanti. Dopo i divieti assoluti, solo dal 27 aprile è stata consentita la consegna a domicilio di caffè, cibo e pizze. Dalla stessa data sono state aperte le librerie. È stato vietato fare jogging, anche entro i 200 metri da casa, e la passeggiata con i bambini.

La risposta dei cittadini è stata, tutto sommato, composta e disciplinata, e probabilmente ciò ha permesso che, a partire da dopo Pasqua, la curva dei contagi cominciasse a calare in maniera evidente. Non sono mancate le violazioni degli obblighi imposti da Governo e Regione, in molti casi scoperte e duramente multate: una festa sul lastrico solare in provincia di Napoli a Pasqua, raduni religiosi che hanno comportato la zona rossa in quattro comuni del Salernitano. E per finire, il caso che ha suscitato particolare scalpore, il funerale del sindaco di

Saviano, Carmine Sommese, medico dell'ospedale di Nola, morto per coronavirus, a cui hanno partecipato quasi 200 persone. Ancora oggi si accendono focolai in diverse aree della regione, soprattutto in alcuni ospedali: quello di Pozzuoli e il Moscati di Avellino. Su quanto accaduto nella struttura flegrea è in corso un'inchiesta della magistratura. In ogni caso, il contenimento c'è stato con un numero contenuto di morti in rapporto alla popolazione.

Contenimento, terapie, ospedali, tre filoni in cui la Campania si è distinta spesso positivamente.

La sperimentazione della terapia per malati di Covid 19 con il "Tocilizumab" è partita da una joint venture tra Istituto Pascale e Ospedali Cotugno e Monaldi di ed è stata fatta propria dall'Aifa su 330 pazienti. L'utilizzo del farmaco, prima impiegato nella cura dell'artrite reumatoide, ha dato buoni risultati su pazienti gravi. Il dottore Paolo Ascierto del Pascale, dopo un confronto anche con medici cinesi, ha dato il via alla sperimentazione. La terapia napoletana poggia su basi analoghe a uno studio dell'Università di Bologna. I risultati della sperimentazione sono interessantissimi - dice Paolo Ascierto - ormai la terapia è sotto i riflettori in tutto il mondo, ogni giorno teniamo call internazionali».

Con il Pascale anche l'ospedale Monaldi e il Cotugno studiano e sperimentano il nuovo protocollo. Quest'ultimo, il Cotugno, rappresenta il fiore all'occhiello della sanità campana, finito sotto le telecamere di Sky Regno Unito, che con un video realizzato nei reparti di terapia intensiva ha offerto testimonian-



Immunologo.

Paolo Ascierto è il direttore dell'Unità di melano-ma e terapie innovative della Fondazione Pascale di Napoli

za di un lavoro fatto in sicurezza e con professionalità. Primo ospedale campano ad aver effettuato i tamponi, oggi peraltro dotato di una innovativa tac per malati di Covid19.

Ma mentre i contagi in tutta Italia aumentavano, e si temeva uno sbarco in gran forze dei virus da Nord a Sud, la Regione correva a dotarsi di altre strutture. «Abbiamo lavorato pancia a terra», ripete il presidente della Regione Campania, Vincenzo De Luca, «e abbiamo fatto miracoli!». Fatta la tara al linguaggio colorito del governatore, l'impresa è stata complessa. La Campania infatti è appena uscita dal commissariamento della sanità con tagli e controlli severi sul bilancio. Anni nei quali sono stati chiusi ospedali e bloccato il turnover. In Campania a fine febbraio si partiva con soli 200 posti di terapia intensiva, oggi la regione è a quota 600 circa. Mentre sono in costruzione gli ospedali da campo con 50 moduli acquistati dalla Regione con un investimento

di 12 milioni. Presso l'Ospedale del Mare a Ponticelli, nell'hinterland napoletano, è stata creata una nuova terapia intensiva nel primo ospedale da campo con 72 posti letto: l'intervento è stato completato in 30 giorni. Entro fine maggio dovranno essere completati gli altri ospedali modulari a Caserta e Salerno. Imponente il potenziamento degli organici: più di mille le persone assunte tra medici e personale sanitario. Una brutta pagina è quella scritta a Boscotrecase, sotto al Vesuvio, dove un ospedale tradizionale di provincia è stato trasformato in struttura dedicata solo a malati Covid: una partenza affrettata ha seminato panico e fatto sì che partisse una inchiesta.

Oggi la Campania prepara la fase 2 puntando molto sulla medicina del territorio. Ma qui mancano ancora mascherine, visiere, guanti. Le mascherine restano una grande emergenza poiché vengono distribuite con il contagocce.

RIPRODUZIONE RISERVATA

Trasgressione.

Il funerale del sindaco di Saviano, Carmine Sommesè



ANSA

4

LE STRATEGIE NEL MONDO

FONDI E RICERCA

Usa, Cina e Russia: i grandi assenti del patto antivirale

di **Francesca Cerati**

La fase 2 della pandemia da Covid-19 ha coinciso con una maratona mondiale di raccolta fondi da parte dell'Unione europea e dal G20 nell'ambito di una cooperazione globale, per arrivare allo sviluppo di un vaccino, di test e terapie accessibili a tutto il mondo per affrontare l'infezione. Così il 4 maggio, l'ambizioso progetto "United against Covid-19" lanciato dall'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) ha raccolto in un solo giorno 7,4 miliardi di euro (1 miliar-

do dall'esecutivo comunitario, 550 milioni dalla Germania, 500 dalla Francia, 140 dall'Italia), che è un buon inizio ma non è sufficiente. Per raggiungere l'obiettivo di un vaccino «che sia un bene globale, accessibile a tutti e per tutti», servirà probabilmente «il quintuplo» delle offerte, ha avvertito il segretario generale dell'Onu, Antonio Guterres. Tra i soggetti coinvolti oltre ai principali paesi europei, ci sono anche la Banca mondiale, le Nazioni unite, la Fondazione Bill e Melinda Gates, il Wellcome Trust, il Gavi e la Federzio-

ne internazionale dei produttori farmaceutici. Ma a pesare è l'assenza di tre grandi potenze economiche: Stati Uniti, Cina e Russia.

La prima assente ingiustificata era altamente prevedibile: l'amministrazione Trump qualche giorno prima aveva già annunciato di porre fine al finanziamento all'Oms, accusando l'agenzia sanitaria globale di essere troppo "filocinese". A rincarare la dose ci si è messo anche il ministro degli Esteri americano, Mike Pompeo, che è tornato all'attacco, indicando nell'Istituto di virologia di Wuhan l'origine della pandemia. Ma c'è anche chi, alla luce delle dichiarazioni di Donald Trump, su un vaccino per gli Usa entro il 2020, evoca scenari da "guerra dei vaccini". In effetti, gli Usa avevano già giocato d'anticipo quando il National Institutes of Health (Nih) aveva lanciato un ampio patnership pubblico-privato tra i ricercatori federali e 16 Big Pharma con l'obiettivo di coordinare e accelerare lo sviluppo di terapie e vaccini per fronteggiare Covid-19.

La Cina, come da scaletta, avrebbe dovuto partecipare all'iniziativa dei leader mondiali con un intervento del premier Li Keqiang, invece ha fatto atto di presenza con l'ambasciatore presso l'Ue, Zhang Ming, che dopo aver annunciato la sospensione del debito per 77 paesi in via di sviluppo ha ammonito: «Per lottare contro il coronavirus servono fiducia e solidarietà e non il panico e le accuse che invece sono più pericolose del virus». La Russia? Non pervenuta.

Insomma, neanche di fronte a una delle più grandi catastrofi che si è abbattuta sull'intero pianeta, Stati e organizzazio-



Emergenza. Lavori per gli ospedali da campo a Londra

ni governative fanno lo sforzo di superare frizioni, divergenze e interessi personali, rinunciando a cogliere un'opportunità per imparare e lavorare per fare la differenza, nell'unità, mentre passiamo attraverso questa nuova normalità. Ma forse anche questo non è una sorpresa. Basta ripercorrere questi ultimi mesi, in cui sul nuovo coronavirus si è detto di tutto e il contrario di tutto contribuendo a sprecare settimane preziose nel tentativo di fermarlo. A prevalere è stato il "rifiuto" di riconoscere il potere del nemico invisibile, da parte di importanti virologi, ma soprattutto dell'Oms. Col senno di poi, questa idea, da un punto di vista biologico, non aveva alcun senso. E quando i grandi focolai sono esplosi in Iran e nel Nord Italia la realtà è diventata pesantemente evidente. Ma a quel punto era troppo tardi.

Le tappe salienti di questa pandemia, che accusano l'Oms di essere stata inadeguata nel gestirla, si possono riassumere in cinque punti: i ritardi sul tema della trasmissione da uomo a uomo e nel dichiarare l'emergenza e poi la pandemia, arrivata solo l'11 marzo. Il virus, ricordiamolo, viene sequenziato per la prima volta nel laboratorio di Whuan il 27 dicembre 2019, ma il dato la Cina lo trasmette dopo due settimane, il 10 gennaio. Sempre nelle prime fasi della pandemia l'Oms in un report sostiene che i pazienti asintomatici sono rari e pressochè non contagiosi, la rivista Science però a marzo pubblica uno studio in cui l'80% della responsabilità dei contagi è dovuta proprio agli asintomatici. E ancora: le mascherine, prima inutili poi necessarie, i tamponi solo ai sintomatici,

poi il più possibile a tutti i contatti. E poi l'ultima contraddizione: dal "modello cinese", centrato su misure di lockdown rigidissime, al "caso Svezia", inizialmente criticato e ora suggerito, come detto da Mike Ryan, capo del programma emergenze sanitarie dell'Oms "un modello da seguire sulla strada di una nuova normalità".

Come se non bastasse, l'Organizzazione mondiale della sanità ha esortato i Paesi a indagare su possibili casi iniziali di Covid-19 prima che scoppiasse l'epidemia diventata poi pandemia dopo la notizia che in Francia è stato identificato un possibile "paziente zero" registrato nel Paese già il 27 dicembre - proprio lo stesso giorno in cui in Cina sequenziavano il virus - un mese prima che Covid-19 si diffondesse in Europa. Si tratta di un uomo di 43 anni, che in quegli ultimi giorni del 2019 è stato ricoverato per polmonite all'ospedale Jean Verdier di Bondy, nella banlieue di Parigi.

Questo caso «non è sorprendente», ha spiegato il portavoce dell'Oms Christian Lindmeier in un briefing a Ginevra, aggiungendo che «offre un quadro completamente nuovo su tutto». Già, perchè nella città dell'imparziale Svizzera si è riunito anche l'Unione europea e i suoi stati membri per negoziare «una bozza di risoluzione in vista dell'Assemblea mondiale dell'Oms, del 18 maggio» in cui, tra i vari punti viene «evidenziata l'importanza di una migliore comprensione delle circostanze che hanno permesso alla pandemia di svilupparsi». Nemesis: nulla procede senza ordine infinito.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

CINA

L'isolamento totale di Wuhan e i dubbi sui numeri reali

di Rita Fatiguso

Chi ha vissuto in Cina negli ultimi anni può testimoniare il terrore dei cinesi per un ritorno della Sars. Lo spettro si è palesato ufficialmente il 31 dicembre scorso quando le autorità di Pechino hanno segnalato all'Organizzazione mondiale della Sanità una serie di polmoniti anomale collegabili al mercato del pesce e degli animali vivi di Wuhan, capitale dell'Hubei.

Il 2020 non poteva iniziare in maniera peggiore, la notizia mandava in fumo i sogni di gloria della megalopoli da 11 milioni di abitanti tra i fiumi Han e Yangtze che ambiva a uguagliare Shanghai e Chongqing, spedendo la Cina (e il mondo intero) nell'incubo di un'epidemia. Analisi condotte agli inizi di gennaio inquadravano infatti il virus sconosciuto - in seguito denominato Covid-19 - nello stesso ceppo.

Fatto positivo, la Cina condivideva subito la sequenza genetica permettendo ai gruppi di ricerca di tutto il mondo di studiare come attacca le cellule umane causandone la morte. Sequenziamento rapido del codice gene-

tico e messa in comune con la comunità scientifica internazionale saranno fondamentali per mettere a punto il vaccino per il Covid-19.

Qual è stata, invece, la reazione in Cina? Ventitrè giorni dopo la rivelazione all'Oms, quando già si cominciava a contare i morti, Wuhan e, a ruota, l'intera provincia, 60 milioni di persone, finiva nella più grande quarantena mai realizzata a memoria d'uomo.

L'isolamento totale, la storia delle epidemie lo insegna, è il metodo più drastico per arginare il contagio e la Cina di Xi Jinping con il suo miliardo e mezzo di abitanti e un sistema fortemente centralizzato, ha adottato il cordone sanitario senza tentennamenti con l'obiettivo di prevenire la trasmissione del virus e di ridurre i contatti con le persone infette. L'esistenza di soggetti asintomatici ha portato al blocco totale, nessun contatto, dunque, indipendentemente dallo stato di salute accertato o accertabile attraverso tamponi o test. Chi è entrato in contatto con individui infetti ha dovuto autoisolarsi a casa per due settimane. I malati venivano testati e tenuti in ospedale fino al risultato finale. Se positivi, rimanevano nelle strutture mediche fino a quando non si fossero liberati dal virus, in base ai due test consecutivi negativi. All'inizio del blocco a Wuhan, con gli ospedali travolti dai ricoveri, agli infetti è stato chiesto di rimanere a casa. A una settimana dall'inizio quarantena sono stati costruiti nuovi ospedali a tempo di record, riconvertiti palazzetti dello sport e centri espositivi. Migliaia di addetti si

23

GIORNI

Ventitrè giorni dopo l'avviso all'Oms, le autorità cinesi hanno deciso il completo isolamento della regione di Wuhan

Ricoveri zero.

Lo sgombero dei reparti Covid di un ospedale di Wuhan

sono occupati di tracciare la mappa dei contagi. In Cina, sono state sviluppate strategie di test e tracciabilità dei contatti intorno all'obiettivo di isolare le persone infette.

La riproduzione del virus è rimasta costante nella prima settimana, ma è precipitata dopo l'introduzione della quarantena centralizzata. In una fase successiva, squadre di epidemiologi

sono andati di casa in casa di casa in cerca di individui con sintomi.

Come risultato di queste politiche, i cinesi sono riusciti a rimuovere dalla popolazione individui infetti o potenzialmente infettivi. In tal modo, hanno ridotto rapidamente la trasmissione molto vicino allo zero e hanno ridotto al minimo la lunghezza e la gravità dei blocchi scattati nel frattempo nella maggior parte del paese. A Shanghai, il blocco è durato poco più di tre settimane e la maggior parte delle persone poteva lasciare la propria casa.

Mentre il virus iniziava serpeggiare in Asia e poi in Europa e in America e l'Oms dichiarava il Covid-19 pandemia, la Cina l'8 aprile ha dichiarato la fine del blocco a Wuhan, concentrandosi sui contagi di ritorno. Frontiere chiuse a tempo indeterminato. Introduzione di un semaforo QR per certificare lo stato di salute.

Nonostante ciò, uno studio pubblicato dalla rivista Lancet sostiene che oltre 232.000 persone potrebbero essere state finora contagiate nella prima ondata di Covid-19 nella Cina continentale, quattro volte le cifre ufficiali. La Commissione sanitaria nazionale cinese ha rimesso a fuoco le definizioni dei casi Covid-19 tra il 15 gennaio e il 3 marzo.

La Cina, il Paese dove tutto è iniziato, con la sua stazza colossale e le caratteristiche politiche uniche al mondo continua a fare da cavia. Isolare, tracciare, testare. Il metodo Wuhan torna ad essere applicato nei nuovi focolai dell'Henan e dell'Heilongjiang.



© RIPRODUZIONE RISERVATA

COREA DEL SUD

La lunga «Fase 2» messa in campo grazie ad app, Ict e banche dati

di **Stefano Carrer**

Ricorso ampio e innovativo alle tecnologie, coordinamento efficace tra i diversi soggetti preposti, sburocratizzazione e incentivi: per gestire la «Fase 2» della lotta all'epidemia da coronavirus, l'esperienza della Corea del Sud nella «Fase 1» offre di sicuro grandi suggerimenti, anche perché il Paese asiatico che ha registrato un notevole successo nell'azione di contrasto non ha mai introdotto un «lockdown» generalizzato: a parte il progressivo irrigidimento alle frontiere, è sempre stato in fondo in «Fase 2».

La più grande lezione che arriva da Seul riguarda il ruolo fondamentale e ineludibile che va attribuito all'utilizzo delle tecnologie informatiche e di comunicazioni (Information and Communication Technologies). Molto istruttivo, in proposito, è il rapporto governativo intitolato «Flattening the curve on COVID-19», reso disponibile online in inglese, sul ruolo dell'ICT nell'appiattare la curva dei contagi. Certo non tutte le misure introdotte sono replicabili altrove, sia per la minore con-

fidenza della popolazione con l'utilizzo di tecnologie sia per le maggiori preoccupazioni riguardanti la privacy. Ma certo la Corea ha tratto vantaggio dall'elevato grado di diffusione e ricorso all'hi-tech e dallo sviluppo sia pubblico e privato di App dedicate.

A partire dall'App per la self-diagnosi e la consulenza medica, che tutti i viaggiatori in arrivo dall'estero devono installare sui loro telefonini, riportando e aggiornando giornalmente le informazioni sulle loro condizioni durante i 14 giorni di quarantena obbligatoria, con tanto di allarme automatico se l'utente si allontana dall'area designata per la quarantena. Il «tracciamento» degli individui a rischio è stato esteso fino a inglobare i dati su carte di credito, telecamere, roaming e così via, e reso disponibile in tempo reale al pubblico perché cercasse di evitare le zone frequentate dai contagiati: se pure si tratta di un modello poco esportabile, resta almeno come lezione sull'esigenza di una informazione tempestiva e capillare sull'individuazione di aree più pericolose di altre, o sull'opportunità di riaprire le frontiere senza limitarsi solo a verificare se il passeggero sbarcato abbia o no la febbre.

In proposito, lascia sia ammirati sia perplessi la diffusione di App sviluppate da privati come «Coronavirus Map» (sui movimenti di contagiati), «Now and Here» (che calcola diversi fattori di rischio per indicare i percorsi meno insicuri per raggiungere il luogo di lavoro, e suggerisce quando e dove è possibile fare i test), o «Cobaek» (che lancia l'allerta se ci si avvicina a 100 metri da

150

APP E WEB

In Corea del Sud sono 150 i servizi digitali installati dallo scoppio dell'epidemia e disponibili per tutta la popolazione

Una app anche per segnalare la disponibilità di mascherine

Non tutti i sistemi tecnologici applicati in Corea possono essere introdotti altrove. Ma alcune idee potrebbero essere copiate. L'invenzione coreana dei Drive-Thru (postazioni che offrono test alle persone in auto) ha cominciato a fare scuola, ma ci sono anche soluzioni semplici che possono dare un contributo efficace al contenimento dell'epidemia. Un esempio riguarda le informazioni sulla disponibilità di mascherine protettive, che saranno necessarie - e comunque utili - ancora per molti mesi. Vari sviluppatori coreani hanno creato App che rilevano in tempo reale il livello di stock di

mascherine presso i rivenditori pubblici. Le quantità disponibili presso i singoli punti vendita sono identificate attraverso differenti colori: verde per ampia disponibilità e a scalare giallo, rosso, grigio (per il sold-out). Portali e App private si riferiscono a database curate dal governo, che ha coordinato la distribuzione privilegiando le aree a maggior rischio. Dal 9 marzo il governo sudcoreano ha garantito due mascherine a settimana per persona, da ritirare in giorni della settimana distinti a seconda della data di nascita, al fine di evitare assembramenti e accaparramenti.

luoghi visitati da contagiati). Per trovare dove sono disponibili mascherine, i coreani hanno a disposizione oltre 150 servizi Web e App che danno le relative informazioni.

In generale, il rapporto sottolinea cinque insegnamenti da trarre sull'utilizzo dell'Ict. Anzitutto, sono indispensabili per agevolare distanziamento sociale: dai messaggi di allerta alle soluzioni per il telelavoro (un sito web aperto dal governo ha classificato e dato informazioni su 140 soluzioni settoriali) e l'e-learning, dalla telemedicina fino all'offerta di informazioni apparentemente banali ma molto utili (come quelle sulle farmacie dove c'è disponibilità di mascherine o sui negozi dove ci sono meno code). Oltre un terzo dei funzionari pubblici in ogni dipartimento sono stati posti in grado di lavorare da remoto, a rotazione.

In secondo luogo, le tecnologie age-

volano i test: hanno consentito a cinque aziende di diagnostica di accelerare l'introduzione soluzioni per reagenti (approvate dalle autorità a temi di record), così come la diffusione delle stazioni di testing diffuse sul territorio. Sono di due tipi: Walk-Thru (postazioni dove si va a piedi, senza entrare in contatto con il personale medico) e gli ormai mitici Drive-Thru (dove non si scende nemmeno dall'auto).

L'intelligenza artificiale, poi, gioca un ruolo essenziale nell'analisi tempestiva dei dati e nella ricerca. Non da ultimo, dalla Corea esce il messaggio sull'importanza di effettuare test su larga scala e di un efficace coordinamento tra le autorità centrali, locali e sanitarie. Più a lungo termine, infine, avranno effetti i sussidi pubblici stanziati per la ricerca e il rafforzamento delle filiere produttive locali nella sanità.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

STATI UNITI

Il Paese più colpito guida la ricerca per il vaccino

di **Laura La Posta**

Il Paese più colpito dal Covid-19 guida la ricerca per diagnosticare la malattia, curarla e cancellarla dal pianeta con un vaccino efficace. Gli Stati Uniti, con il triste record mondiale di contagiati e morti da coronavirus (in base ai dati ufficiali dichiarati dagli Stati), hanno mostrato una straordinaria capacità di reazione, dopo i ritardi iniziali. L'eccezionale gestione dell'emergenza è culminata in un grande stimolo alla Ricerca & Sviluppo nei settori della meccanica e del biopharma.

Sono americani - per sede principale o produttiva - cinque degli otto maggiori produttori mondiali di ventilatori polmonari salva-vita, fra cui GE Healthcare. Alleandosi con big come General Motors, Ford e Tesla, hanno moltiplicato la produzione di ventilatori nel giro di poche settimane. Persino la Nasa ha creato un prototipo di ventilatore low-cost. In espansione anche l'industria di macchinari e reagenti per la diagnostica. La corsa al vaccino, poi, vede in prima fila diverse società americane, a partire da Moderna Therapeutics e Johnson & Johnson, su cui il Governo fe-

derale ha annunciato investimenti rispettivamente per 483 milioni e per un miliardo di dollari. Altre big pharma stanno sperimentando cure, come Gilead Sciences, Amgen e Pfizer, mentre la leader mondiale della diagnostica è la società dell'Illinois Abbott Laboratories (fornitrice anche dei test sierologici italiani). Innumerevoli, infine, le industrie riconvertite alla produzione di mascherine, camici, guanti e disinfettanti.

Sel'industria ha reagito con prontezza, la politica ha optato per un tardivo e graduale contenimento della pandemia, attraverso un lockdown "gentile" dei cittadini (liberi di uscire con mascherina e social distancing ma invitati a restare a casa). Decine di migliaia di posti letto addizionali sono stati creati. Il caos iniziale è stato via via ridotto dall'impiego dei militari per dirigere la logistica dei rifornimenti. La dichiarazione di guerra del presidente Donald Trump al "nemico invisibile" gli ha concesso pieni poteri, culminati nel blocco dell'immigrazione, ma a prezzo di feroci critiche alle sue dichiarazioni spesso fuori dalle righe. È stato però necessario un accordo bipartisan fra democratici e repubblicani per approvare imponenti misure di sostegno, culminate nel Cares act da oltre duemila miliardi di dollari. Riusciranno queste misure a far risollevarsi il Pil e Wall Street dall'abisso e a far rientrare la disoccupazione record? Quali effetti ci saranno sulle elezioni del 3 novembre, che vedranno opposti Trump e lo sfidante Joe Biden? Ci vorranno mesi per rispondere a queste domande. Intanto, la situazione è in evoluzione.



Psichiatra.

Silvana Riggio è professore di psichiatria e neurologia alla Ichan School of Medicine of Mount Sinai



Isolamento.
Uno scorcio
di Time Square.
Lo Stato
di New York ha
chiuso le attività

Alle immagini impressionanti di una New York svuotata e pietrificata si è sovrapposta un'altra realtà, fatta di eroismo dei lavoratori essenziali, celebrati ogni giorno, e di rassicurazioni lucide di tre americani con nonni italiani: l'immunologo Anthony Fauci, capo del National Institute of Allergy and Infectious Disease, il Governatore dello Stato di New York, Andrew Cuomo, e il sindaco della Grande Mela, Bill de Blasio. Da metà aprile, la svolta. «I dati rilevanti (ricoveri in ospedale, intubati, morti) sono scesi prima del previsto: segno che le misure di contenimento hanno funzionato meglio delle previsioni», spiega Silvana Riggio, professoressa di psichiatria, neurologia, medicina riabilitativa e human performance della Icahn School of Medicine del Mount Sinai Hospital di New York,

uno dei maggiori gruppi ospedalieri integrati. La dottoressa Aostana ha prestato servizio per la fase iniziale dell'emergenza Covid-19 e ora ne curerà i danni psicologici. «Si prevedevano un milione di persone in ospedale all'inizio dell'emergenza – ha raccontato in un live streaming del gruppo New York Italian Women -. Ci siamo preparati all'urto di corsa, creando migliaia di posti letto aggiuntivi, ovunque: nelle caffetterie degli ospedali, nelle fiere, nelle tende, persino su una nave militare. Per fortuna, quelli creati nelle strutture aggiuntive non sono stati tutti usati finora. Ma non bisogna abbassare la guardia: potrebbero attivarsi nuovi focolai. Però ora abbiamo fatto esperienza sul campo e tratto utili lezioni da quanto sperimentato in Italia, Cina e Corea».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

GERMANIA

L'efficienza di un sistema che era già pronto per le pandemie

di Emanuele Gatti *

La Germania è stata pesantemente colpita dalla pandemia Sars-CoV-2. Se fermiamo l'orologio al 4 maggio sono riportati più di 163.000 casi (con un indice di riproduzione tra 0,6 e 0,9) con più di 6.600 decessi. Si ritiene che circa 130mila persone siano guarite, ed il registro DIVI.de che raccoglie i dati di 1.200 stazioni di terapia intensiva, segnala che circa duemila pazienti sono ora ricoverati di cui il 72% assistiti con ventilazione, con una saturazione del 59% dei posti. Il Robert Koch Institut (RKI), l'autorità responsabile in Germania, era già da tempo preparato "in embrione" per eventi pandemici e quindi ha solo potenziato ed adattato la comunicazione col Sistema Sanitario. È stato così subito in grado di fornire esaurienti informazioni. La demografia dei contagiati (52% donne) è la seguente: l'1,7% di età inferiore a 10 anni, il 4,2% tra 10-19 anni, il 43% tra 20-49, il 32% tra 50-69 il 16% tra 70-89 ed il 2,8% più anziani di 90 anni.

Dei circa 132mila pazienti (l'80% del totale) di cui RKI conosce la storia clinica, solo il 2,7% ha avuto una polmonite

ed il 18% è stato ospedalizzato.

Il 56% dei deceduti era di sesso maschile, mentre l'87% era più anziano di 70 anni (questa classe rappresenta solo il 19% dei contagiati), mediana 82 anni. Del totale degli 9.500 pazienti ricoverati in terapia intensiva (secondo i dati DIVI) il 29% è deceduto.

Il quadro tedesco è differente da quello italiano, sia per la letalità che per l'ospedalizzazione, entrambe significativamente inferiori. Alcuni commentatori hanno inizialmente dubitato della precisione dei dati tedeschi, arguendo che venissero conteggiate solo le morti "per" Sars-CoV-2. Il RKI ha sempre affermato che dal momento della diagnosi "Covid-19" il decesso rientra nella casistica. Il successivo dubbio è la completezza dei dati sulle diagnosi. In Germania, già al 15 marzo erano stati fatti almeno 250mila tamponi ed al 29 aprile più di 2 milioni 500mila con una capacità di circa 800mila test a settimana. Quindi sembra improbabile che un paziente sintomatico Covid-19 sia sfuggito alla diagnosi. A seguito dell'ordinanza del 31 gennaio tutti i medici devono segnalare immediatamente all'autorità sanitaria locale ogni possibile caso di Covid-19. Il 24 marzo sono seguite altre istruzioni complementari, tra cui come definire i "contatti" e comportarsi di conseguenza e, per la medicina di territorio, come trattare il paziente. Per capire come il sistema sanitario tedesco si sia preparato ad una pandemia, specialmente dopo il 2005 post-SARS, bisogna partire proprio dal ruolo della medicina di base. Il paziente si rivolge sempre al suo medico di riferimento della cassa Mutua cui ap-



Rcercatore.
Lothar Wieler, presidente del Robert Koch Institut, il centro epidemiologico tedesco

partiene (circa 54mila medici) o al poliambulatorio (in tedesco MVZ) in cui lavorano sia medici generici che specialisti. Gli MVZ, istituiti dal 2003, ora sono circa 3.200, di cui il 43% con azionista un ospedale, con cui quindi sono strettamente legati. Questi MVZ, dove operano

medici internisti, cardiologi, nefrologi etc. sono in grado di effettuare attività diagnostiche di laboratorio e strumentali. Dal registro delle infezioni antibiotico-resistenti (ARS) risulta che, al 24 aprile, il 42% dei test Covid-19 sia stato effettuato presso studi medici e solo un terzo negli ospedali. Questo è un grande successo: aver evitato al massimo che i pazienti si muovessero spontaneamente, generando focolai in ospedale o nelle RSA. Già dal 2000 la legge prescrive il monitoraggio delle infezioni ospedaliere (normativa IfSG), per cui ora sappiamo che solo il 7,5% dei contagi (pazienti ed operatori) è avvenuto in ospedale e solo il 12% in strutture simil-RSA.

Alcuni commentatori attribuiscono i buoni risultati tedeschi alla maggiore disponibilità di posti letti negli ospedali (circa 500mila) o nelle terapie intensive (27mila al 31 gennaio ora 40mila). La realtà è che la strategia definita di “rallentamento” si basa su una solida preesistente preparazione “di sistema” alle pandemie, su precisi dati esistenti e sempre aggiornati grazie a canali di comunicazione già ben funzionanti. Le misure di contenimento (non si è arrivati mai al lockdown) sono state calibrate per consentire la massima possibile continuità delle attività economiche e delle libertà individuali e sociali contando sul funzionamento professionale della medicina di territorio e solo in seconda istanza sull'uso delle risorse ospedaliere, che non sono per ora mai arrivate alla saturazione.

**Camera di Commercio Italo-tedesca e Danube University*

© RIPRODUZIONE RISERVATA

In Olanda la linea dell'autodisciplina ha pagato

L'Olanda è il sesto Paese al mondo per numero di vittime della pandemia per milione di abitanti, in base ai calcoli della Johns Hopkins University. Con la metà dei decessi per milione rispetto al vicino Belgio, malgrado la sua strategia anti-Covid sia fra le più morbide d'Europa, il modello olandese è stato preso ad esempio dalle vicine Fiandre, che hanno chiesto al governo di Bruxelles di adeguarsi. Definito dal primo ministro Mark Rutte un «lockdown intelligente», l'isolamento in salsa olandese non è stato imposto con regole rigide ai residenti. Il governo ha consigliato il distanziamento sociale senza tuttavia obbligare nessuno, ha lasciato aperti tutti i negozi e ha invitato le aziende al telelavoro, senza costringerle, con un approccio analogo a quello scandinavo.

Aura Timen, del National Institute for Public Health di Utrecht, sottoscrive questo approccio. «Non vogliamo reagire in modo eccessivo, rinchiudere tutti in casa per forza. Naturalmente consigliamo il distanziamento e cerchiamo soprattutto di proteggere gli anziani. Qui è più facile separare le generazioni, perché i giovani vanno via da casa presto e ci sono raramente più generazioni sotto lo stesso tetto», spiega Timen. Il picco dei contagi, in base ai dati ufficiali, è stato superato attorno al 20 marzo. La riapertura delle scuole primarie è prevista l'11 maggio, mentre i ragazzi delle scuole secondarie e delle università dovrebbero tornare sui banchi il 2 giugno. Bar, ristoranti e parrucchieri dovrebbero riaprire il 20 maggio.

SPAGNA

Una settimana di ritardo pesa su un Paese già in difficoltà

di Luca Veronese

«È un guerra. Che vinceremo se saremo uniti e rispetteremo le regole, ma sarà lunga, ci saranno sacrifici e grandi sofferenze. Siamo di fronte a un'emergenza sanitaria gravissima e a un'emergenza economica da affrontare con la massima prontezza». Così diceva il premier Pedro Sanchez rivolgendosi a tutti gli spagnoli prima di mettere il Paese in *aislamiento* per il coronavirus e annunciando un piano da 200 miliardi di euro (soprattutto garanzie sui prestiti a tassi zero) per sostenere gli ospedali, per garantire la liquidità alle imprese, per aiutare le famiglie in difficoltà.

La Spagna è oggi il primo Paese in Europa per casi di contagio ed è vicina all'Italia per numeri di morti provocati dal Covid-19: gli ospedali sono stati a lungo sul punto di collassare, le camere mortuarie e i cimiteri hanno continuato a riempirsi per settimane (a Madrid il palazzo del Ghiaccio è diventato un obitorio), e solo da una decina di giorni la pressione ha iniziato a scendere. L'economia, legata al turismo e alle esportazioni, è stata travolta dal virus: il Fondo moneta-

rio internazionale prevede per quest'anno un crollo del Pil dell'8% ma per la Banca centrale di Madrid, l'economia potrebbe contrarsi di oltre 12 punti percentuali. Molto dipenderà dalla durata del lockdown. E mentre restano bloccati in casa, gli spagnoli stanno rivedendo l'incubo della disoccupazione: il mercato del lavoro iberico ha già tagliato due milioni di posti, il tasso di disoccupazione (mai sceso sotto il 13% dopo la grande recessione) potrebbe arrivare al 22 per cento.

Era il 14 marzo, quando Sanchez, a capo di un governo di sinistra e di minoranza, faceva appello anche alle forze dell'opposizione per «introdurre lo stato di emergenza». Le scuole erano già state chiuse, così come i cinema e i teatri, come tutto lo sport, da quello amatoriale fino alla Liga di calcio. Ma non bastava, servivano restrizioni più severe, come in Italia: divieto a tutte le persone di uscire di casa, chiusura anche per bar e ristoranti e per tutti i negozi, tranne alimentari e farmacie; stop al lavoro negli uffici e blocco della produzione per le fabbriche, tranne quelle di settori strategici e vitali. Come in tutto il mondo, il telelavoro diventava la nuova normalità, la scuola tentava di riorganizzarsi su internet.

Ma era già tardi. «Forse il governo ha atteso una settimana di troppo, sprecando il vantaggio e l'esperienza di altri Paesi già colpiti dalla pandemia. Ma se mi guardo attorno nel mondo vedo, purtroppo, pochissimi governi che si sono mossi per tempo, anche perché aiutati da sistemi sanitari ed economici più organizzati del nostro», dice un esponente socialista vicino a Sanchez. Le cronache di inizio marzo raccontavano di tante persone nei

22%

DISOCCUPAZIONE

Secondo le previsioni degli economisti, nel 2020 il tasso di disoccupazione in Spagna potrebbe arrivare al 22%



Deserto a Barajas. Il Terminale 4 dell'aeroporto Adolfo Suárez di Madrid deserto dopo la chiusura di tutte le attività economiche e dei trasporti decretata dal Governo per contrastare il coronavirus

locali e nelle strade di Madrid e Barcellona, incuranti della minaccia virale, inconsienti, considerando il contagio già in atto dall'Asia all'Europa. Oggi sappiamo, tuttavia, che il coronavirus era già presente in Spagna a febbraio, quando nessuno se lo aspettava e nessuno aveva un'idea di come affrontarlo. «Sappiamo», spiega Francisco Diez, scienziato dell'Istituto Carlos III di Madrid - che la diffusione del virus in Spagna «non ha avuto inizio da un paziente zero, ma che è possibile rintracciare almeno quindici punti di ingresso del virus nel Paese, molti di essi tra Madrid e Valencia».

Già prima dell'«isolamento» i timori per la pandemia in arrivo si erano fatti sentire sul turismo che in Spagna vale almeno il 15% del Pil. «Tutto il settore è paralizzato, non sappiamo quando e come ne usciremo», dice Javier Vich, presidente degli albergatori di Palma di Maiorca.

Si stima che nell'intero Paese l'attività turistica nel 2020 sia destinata a subire un crollo superiore all'80% con una perdita di circa 124 miliardi di euro.

Ora la fase due, la *desescalada*, sta lentamente iniziando. La Spagna si sforza di guardare avanti, a una nuova normalità, alla ripresa economica (rapida). Il governo continua a gestire l'emergenza sociale attraverso sussidi, agevolazioni fiscali, aiuti per la casa. E punta a difendere i posti di lavoro (limitando i licenziamenti e rafforzando la cassa integrazione). Ma Madrid non ha margini di bilancio per riprendersi da sola. Per questo Sanchez si è fatto sentire in Europa perché l'Unione europea metta in campo nuovi strumenti per le economie più colpite dalla crisi del coronavirus. A Bruxelles - in videoconferenza - si gioca gran parte del futuro della Spagna.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

FRANCIA

Parigi si prepara per evitare una seconda ondata del virus

di **Elena Comelli**

La Francia è la quarta nazione al mondo per numero di vittime del Covid-19, in base al bilancio ufficiale, che è sicuramente riduttivo rispetto ai numeri effettivi. Il presidente Emmanuel Macron ha ordinato il lockdown a metà marzo (concedendo ai cittadini una giornata di tempo per raggiungere i luoghi di residenza o le seconde case) e ora il governo sta lavorando a un piano per ridurre al minimo le probabilità che la Francia venga colpita da una seconda ondata di casi di Coronavirus con l'allentamento del lockdown, previsto a partire dall'11 maggio.

Le aree più colpite dal Coronavirus sono la Francia orientale e la regione di Parigi. La Francia occidentale è stata colpita molto meno e c'è il timore che l'eliminazione delle restrizioni possa aumentare la sua esposizione.

Il lockdown francese è molto simile a quello imposto in Italia, da cui è stato copiato perfino l'obbligo di una dichiarazione scritta da portare con sé quando si esce di casa, dove bisogna indicare il motivo e l'orario dell'uscita.

Si può uscire solo per andare al lavoro, per fare la spesa e altri compiti essenziali. L'esercizio fisico all'aperto è consentito solo una volta al giorno e non deve superare un'ora di tempo. Le persone che risiedono nella stessa abitazione possono uscire insieme a fare una passeggiata, ma devono rimanere entro un chilometro da casa. Sono chiusi tutti i negozi non indispensabili e i mercati all'aperto. Le infrazioni alle regole del blocco sono soggette a multe comprese tra 135 e 3.700 euro per violazioni reiterate.

Ora, però, il governo è sotto pressione per far ripartire l'economia al più presto. I negozi potranno riaprire l'11 maggio, ma dovranno adottare regole rigorose per limitare il numero di persone all'interno. I ristoranti, i caffè e i bar non riapriranno prima di fine maggio e le riunioni sportive e religiose saranno bandite almeno fino ad allora, ma in linea di principio le persone non avranno più bisogno di un documento per camminare per le strade o fare jogging.

Le aziende si stanno già preparando a riprendere la produzione normalmente, ma il primo interrogativo che si pongono le autorità locali è come evitare la tipica ressa delle ore di punta sui mezzi pubblici, a partire da Parigi, dove prima della pandemia 5 milioni di persone affollavano ogni giorno i treni per entrare nella capitale. La risposta sarà un mix di strategie da applicare a livello di datori di lavoro e di Comuni. «Questa pandemia sarà l'occasione per accelerare l'applicazione del telelavoro e della desincronizzazione degli orari nelle aziende, nelle università e forse anche



In attesa del virus. Per Jerome Salomon, direttore generale della Sanità francese, l'obiettivo è «prevenire la circolazione del virus e guadagnare tempo prima dell'arrivo di farmaci o vaccini efficaci»

nelle scuole. Basta uno scarto di 15 minuti fra due uffici o fra due corsi universitari, com'è stato già fatto a Rennes, per sgravare enormemente le nostre linee», spiega Eric Chareyron di Keolis, il colosso francese dei trasporti pubblici. L'altro pedale su cui premere è quello delle bici. In diverse città francesi si stanno realizzando in fretta e furia nuove piste ciclabili temporanee, per invitare la gente che non vuole prendere i trasporti pubblici a non mettersi in macchina, ma in sella.

Il punto più dolente, su cui il governo Macron non è riuscito a organizzarsi, sono i test. Al 15 aprile, in Francia erano state testate solo 5 persone su 1000, contro 9 negli Stati Uniti e 17 in Germania. Il governo mira ad arrivare a 700.000 test a settimana dai 170.000

attuali, ha detto Jérôme Salomon, direttore generale della Sanità, ma non è chiaro come. Salomon sta inoltre valutando di isolare coloro che risultano positivi, per spezzare la catena di trasmissione: «L'obiettivo della Francia non è quello di puntare all'immunità collettiva creando una seconda e poi una terza ondata. L'obiettivo è prevenire la circolazione del virus e guadagnare tempo prima dell'arrivo di farmaci o vaccini efficaci». Il governo sta anche cercando di limitare i movimenti delle persone anziane, che sono le più esposte al Coronavirus, e ha chiarito che le persone anziane «non potranno riprendere a vivere come prima» dopo la fine del blocco. Ma non ha ancora definito limiti specifici.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

In Belgio epidemia dilagante nonostante il lockdown

Il Belgio è il primo Paese al mondo per numero di vittime del Covid-19 per milione di abitanti, in base ai calcoli della Johns Hopkins University. Eppure il Paese ha applicato un lockdown severo e tempestivo: il blocco è intervenuto 5 giorni dopo l'annuncio del terzo decesso da Covid-19 (contro i 14 giorni attesi dall'Italia). Ai residenti è stato imposto di rimanere a casa e di uscire solo per andare al lavoro, visitare il medico, acquistare cibo o aiutare persone in difficoltà. Le scuole, i negozi non essenziali e i confini sono stati chiusi, ma non le fabbriche. La polizia pattuglia le strade e per chi ignora le restrizioni ci sono multe salate.

Le restrizioni, però, non hanno impedito la circo-

lazione del virus, portato in Belgio principalmente da residenti tornati dalle vacanze all'estero o da funzionari delle istituzioni internazionali. Vincent Laborderie, dell'università di Lovanio, ha appurato che la curva dei contagi in Belgio è stata addirittura più rapida di quella olandese, malgrado il Paese vicino non abbia imposto un vero e proprio lockdown. «Questo risultato sorprendente mette in dubbio l'idea in base alla quale l'isolamento dev'essere il più restrittivo possibile per essere efficace», sostiene Laborderie. Come per i francesi, anche per i belgi la fine del lockdown è fissata per l'11 maggio, con la riapertura delle scuole primarie e dei negozi, seguendo regole rigorose di distanziamento.

SVEZIA

La controversa autogestione affidata solo al buonsenso

di **Marta Paterlini**

Mentre gran parte dell'Europa ha imposto severe restrizioni alla vita pubblica per arginare la diffusione di Covid-19, tra tutti un paese si è distinto: la Svezia non si è bloccata né ha imposto rigide politiche di distanziamento sociale. Invece, ha lanciato misure volontarie basate sulla fiducia e sul folkvett traducibile con buon senso: ha consigliato alle persone sopra i 70 anni e ai gruppi a rischio di evitare i contatti sociali; ha raccomandato a chi poteva di lavorare da casa, di lavarsi le mani regolarmente, di attuare un distanziamento fisico di due metri e di evitare viaggi non indispensabili. I confini e le scuole per i minori di 16 anni rimangono aperti, così come i negozi e molte aziende, compresi ristoranti e bar.

L'architetto della quarantena soft ha il volto di Anders Tegnell, l'epidemiologo di stato dell'Agenzia di sanità pubblica svedese, un organismo indipendente, a cui si adegua anche il governo che a sua volta si limita a invitare i cittadini a seguire le raccomandazioni degli esperti.

«Penso che sia stato sopravvalutato quanto sia unico il nostro approccio.

Come negli altri paesi, miriamo ad appiattare la curva, mitigando il più possibile la diffusione del virus, per evitare il collasso del sistema sanitario e della società. Questa non è una malattia che può essere fermata o sradicata, almeno fino alla produzione di un vaccino. Dobbiamo trovare soluzioni a lungo termine che mantengano la distribuzione delle infezioni a un livello decente usando le misure a disposizione e i punti forti del paese. Ed è per questo che abbiamo finito per fare cose leggermente diverse», commenta Tegnell.

La legislazione svedese sulle malattie trasmissibili si basa di fatto principalmente su misure volontarie - sulla responsabilità individuale. Indica chiaramente che il cittadino ha la responsabilità di non diffondere una malattia. «Questo è il nucleo da cui siamo partiti, perché non c'è molta possibilità legale di chiudere le città usando le leggi. La quarantena è contemplata per persone o piccole aree, come una scuola o un hotel. Ma, legalmente, non possiamo bloccare un'area geografica in Svezia», spiega Tegnell, che pensa sia ridicolo chiudere i confini.

Ogni giorno alle quattordici l'epidemiologo di stato si rivolge alla nazione, aggiorna i numeri, li interpreta e ripete le raccomandazioni e, se pensa sia necessario, ne aggiusta il tiro, come quando ha ridotto gli assembramenti da 500 a 50 persone. In linea generale, le autorità svedesi sono più propense a insistere sui suggerimenti, ma evitando se possibile le misure coatte. E con un occhio all'economia, secondo gli svedesi la chiusura sarebbe controproducente. L'economia svedese non sta, infatti, sfuggendo alla



Epidemiologo. Anders Tegnell, fisico e epidemiologo, è il responsabile dell'Agenzia epidemiologica pubblica svedese



Autogestione.

Tavoli dei bar a Stoccolma. Il Governo ha deciso di non chiudere i locali pubblici

crisi innescata e ci si aspetta che il Pil si contragga del 6% nel secondo trimestre e del 3,2% per l'intero 2020.

Se da una parte, Tegnell ha sempre più sostenitori, contenti di riuscire a vivere quasi normalmente, al suo approccio leggero non mancano critiche forti in particolare dalla comunità scientifica svedese. La Svezia, con una popolazione di 10 milioni, rimane tra le prime 20 al mondo per quanto riguarda il numero totale di casi, anche se i test vengono fatti

solo ai pazienti con sintomi gravi; a Stoccolma, la capitale si contano la metà dei casi. L'attacco più recente proviene da alcuni tra gli accademici più influenti della nazione, che sul quotidiano svedese Dagens Nyheter si sono lamentati che le autorità dell'Agenzia hanno fallito a 360 gradi, esortando i politici a intervenire con misure più rigorose. Le critiche vertono in particolare sull'elevato numero di morti per coronavirus nelle case di cura per anziani e il tasso di mortalità complessivo della Svezia, che è superiore a quello dei paesi nordici confinanti: 131 decessi per milione di persone, rispetto a 55 per milione in Danimarca e a 14 per milione in Finlandia, che hanno adottato blocchi più severi. Inoltre, criticano la tendenza dell'Agenzia a minimizzare l'impatto sui contagi da parte degli asintomatici, che Tegnell considera poco pericolosi.

E' decisamente prematuro interpretare l'effetto della quarantena soft sulla diffusione di Covid-19. Alcuni dati dimostrano che l'epidemia di influenza invernale è diminuita costantemente quest'anno, il che significa che le misure di distanziamento sociale e il lavaggio delle mani stanno funzionando, a detta dell'Agenzia. E con l'aiuto di Google, si è visto che i movimenti degli svedesi sono diminuiti drasticamente, soprattutto intorno a Pasqua. Tuttavia, le ultime settimane hanno visto le strade e i locali di Stoccolma riempirsi di nuovo. La situazione per ora regge. I contagiati e i morti aumentano, tanto che le autorità hanno cominciato a chiudere i locali che non sono in grado di fare rispettare il distanziamento.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

5

**I PRIMI PASSI
DELLA FASE 2**

L'ITALIA IN FASE DUE

Vivere con il virus: ecco tutte le difese messe in campo

di **Marzio Bartoloni**

L'Italia entra nella Fase due, quella in cui bisognerà convivere con il virus. E lo farà provando ad alzare una cintura di sicurezza fatta di test sierologici, app di tracciamento dei contagiati e dei loro contatti, ma anche una rete stabilizzata di posti letto nei Covid hospital (15mila tra terapia intensiva e sub-intensiva) in grado di rispondere all'eventuale arrivo di una seconda ondata e infine la promessa di potenziare attraverso

nuove risorse anche la rete di cure sul territorio, quelle che devono arrivare a casa dei malati di Covid che oggi sono la stragrande maggioranza (l'80 per cento). Cure a casa che finora sono state scarse, con il contagocce e che hanno pesato sull'aggravamento di molti pazienti arrivati in ospedale spesso in condizioni gravi. Da qui si ripartirà per la Fase due dell'emergenza sanitaria puntando sulla regola aurea del distanziamento sociale e nel ricorso alle mascherine lì dove necessario con la consapevolezza che



la riapertura prima delle aziende e poi di negozi, bar e ristoranti da qui a giugno determineranno molto probabilmente un aumento della diffusione del virus. Che potrebbe sempre rialzare la testa facendo risalire la curva dei contagi. E infatti anche in questa Fase due dovremo abituarci alle zone rosse, ma si tratterà di mini-lockdown chirurgici a livello locale. Con una avvertenza: se ci fosse una esplosione di nuovi focolai e un boom di contagi non gestibili si potrebbe tornare alla Fase uno.

Distanziamento e mascherine

La regola numero uno per la Fase due sarà comunque sempre quella del distanziamento sociale (almeno un metro) nella vita sociale e lavorativa e il ricorso alle mascherine lì dove necessario. Questi dispositivi dovranno essere impiegati obbligatoriamente nei luoghi confinati (dai mezzi di trasporto ai locali chiusi aperti al pubblico) e in tutte quelle situazioni in cui non sarà possibile - a esempio nei luoghi di lavoro - assicurare il distanziamento sociale. Il Governo ha imposto un prezzo calmie-

Protezioni.

Nella Fase 2 è obbligatorio indossare la mascherina nei luoghi chiusi

rato a 50 centesimi. Di mascherine ne esistono molti tipi in commercio, ma il Dpcm non si esprime a favore di un modello specifico: «Possono essere utilizzate mascherine di comunità, ovvero mascherine monouso o mascherine lavabili, anche auto-prodotte, in materiali multistrato idonei a fornire una adeguata barriera. Ne sono esenti i bimbi sotto i 6 anni e i disabili che utilizzano altri dispositivi che possono interferire.

Test e tamponi

Uno dei capisaldi per tenere sotto controllo il più possibile il virus è quello di un corretto e massiccio utilizzo dei test, molecolari e sierologici, con la possibilità di tamponi più rapidi, che rispettino le linee guida dettate dall'Oms e dal Comitato tecnico-scientifico. In questi giorni partirà il primo studio nazionale ricorrendo ai test sierologici - forniti dall'azienda Abbott - su un campione di 150mila italiani, divisi per fasce di età, settori produttivi e aree geografiche (2mila Comuni coinvolti) in modo che sia rappresentativo di tutto il Paese con la possibilità di aggiungere altri 150mila italiani da testare. Con questa indagine epidemiologica di sieroprevalenza si cercherà di capire quanti italiani sono entrati davvero in contatto con il virus. I test sierologici infatti svelano la presenza degli anticorpi nel sangue e quindi sono un chiaro indicatore del fatto che una persona è stata contagiata. Grazie a questa indagine si punta ad avere una fotografia più precisa di quanti italiani hanno avuto il Covid: le stime in questo momento parla-

no di un 4-7% complessivo di persone che sono state infettate. Ma appunto si parla solo di stime. Al momento dunque questi test sierologici - che sono stati acquistati in grandi quantità anche dalle Regioni - non possono però essere considerati delle «patenti di immunità» perché non danno la certezza che il malato di Covid sia completamente guarito. La negatività al Covid può quindi essere certificato solo dai tamponi che restano uno strumento cruciale in mano alla Sanità pubblica. Al momento ne vengono effettuati oltre 60mila al giorno e sono stati effettuati su un milione di italiani. I tamponi rilevano la presenza del materiale genetico del virus nei campioni di muco prelevati da naso e gola e in questo modo indicano se in una persona l'infezione è in corso. Per questo gli esperti ritengono che vadano somministrati parallelamente ai test.

Covid Hospital e cure a casa

Per tenersi pronti in caso di una possibile seconda ondata in autunno del Covid saranno stabilizzati i posti letto creati in tutta fretta per l'emergenza: si tratta di oltre 9mila posti letto in terapia intensiva e altri 6mila in sub-intensiva. I Covid hospital saranno individuati dalle Regioni e in questo modo tutte le altre strutture sanitarie si libereranno per tornare ad assicurare le altre cure finora spesso sospese o rinviate. Le cure domiciliari sono una prima linea essenziale per scongiurare emergenze sanitarie come quelle avvenute all'inizio dell'epidemia in Italia. Per ora si basano solo su circa 500 medici im-

pegnati nelle Unità speciali di continuità assistenziale (Usca): si tratta di piccoli team di camici bianchi ed infermieri territoriali che, dotati di tutte le protezioni previste, seguono i casi sospetti o conclamati di Covid-19 direttamente a casa. C'è molto da fare considerando che la legge ne prevede una ogni 50.000 abitanti, mentre al momento sono presenti solo in 13 regioni. Per questo le Usca saranno potenziate e saranno assunti anche infermieri sul territorio per seguire i pazienti a casa, non solo quelli Covid.

App e tracciamento

L'ultimo punto del programma riguarda il rafforzamento delle strategie di contact tracing e di teleassistenza con l'utilizzo delle nuove tecnologie. Una strategia che si appoggia sulla App immuni che servirà a rintracciare le persone che siano entrate in contatto con soggetti risultati positivi al Covid. I dati raccolti attraverso l'applicazione saranno resi anonimi oppure, ove ciò non sia possibile, pseudonimizzati e non potranno essere utilizzati per finalità diverse salvo fini statistici o di ricerca scientifica mentre il mancato utilizzo dell'applicazione non comporterà alcuna limitazione o conseguenza.

L'utilizzo dell'app e della piattaforma attivata al ministero della Salute, saranno interrotti alla data di cessazione dello stato di emergenza e comunque non oltre il 31 dicembre 2020 quando tutti i dati personali trattati dovranno essere cancellati o resi definitivamente anonimi.



Test. I prelievi per i test sierologici

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LE DIAGNOSI

I test sierologici: uno strumento fondamentale ma non decisivo

di **Francesca Cerati**

Ne esistono circa un centinaio nel mondo con costi molto variabili, dai cinque euro in su, e con risultati disponibili da pochi minuti a qualche ora. I test sierologici rapidi per la ricerca degli anticorpi contro il coronavirus (insieme ai tamponi per la diagnosi di infezione in corso) sono uno dei cardini della fase 2, perchè da un lato dicono chi ha sviluppato gli anticorpi (molecole prodotte dal sistema immunitario in risposta all'attacco di un agente patogeno) contro Covid-19 e dall'altro rivelano la portata della pandemia. Vista la loro importanza è quindi necessario prima della loro messa in commercio che siano validati da laboratori qualificati. Anche perchè nessun test è preciso al 100%, ma può generare falsi positivi (identificando anticorpi che in realtà non esistono o appartengono ad altri coronavirus) o falsi negativi (non identificare gli anticorpi invece presenti).

Ma come funzionano i test sierologici? Questi test - che si basano sul prelievo di sangue, e non su un tam-

pone nasale o alla gola - possono identificare sia gli anticorpi IgM - che si attivano appena l'organismo entra in contatto con una nuova infezione - sia gli anticorpi IgG che si sviluppano quando termina la produzione di IgM e che sono quelli che danno una protezione duratura, a patto che siano "neutralizzanti". Quindi, rilevare gli anticorpi è il primo passo. Interpretarne il significato è invece non solo fondamentale, ma più difficile. Per farlo è necessario rivelarne i "livelli" (o titolo) e a oggi gli scienziati non possono dire con certezza quale titolo di anticorpi serve a proteggere da una seconda infezione e neanche per quanto tempo. Non solo, studi condotti su altri coronavirus hanno dimostrato che le risposte anticorpali variano da persona a persona, senza che questo abbia chiare implicazioni sulla protezione verso una seconda infezione. Tante le variabili, dunque, ecco perchè per comprendere la durata dell'immunità al Covid-19 sono necessarie ulteriori indagini.

Detto questo, gli scienziati si aspettano che chi ha sviluppato gli anticorpi sia protetto da una successiva infezione per un certo periodo di tempo, e può quindi tornare al lavoro. L'ipotesi si basa sull'esperienza con altri virus, compresi altri coronavirus, ma anche sui più recenti studi come quello cinese pubblicato su Nature Medicine che ha coinvolto 285 pazienti: "a 19 giorni dai sintomi il 100% dei pazienti esaminati ha sviluppato le IgG contro Sars-CoV-2. Con livelli diversi, ai quali peraltro - precisano gli autori - non corri-

spondono particolari caratteristiche cliniche dei pazienti”.

Lo stesso Anthony Fauci, alla guida dell'Istituto nazionale per le allergie e le malattie infettive statunitense, in un webcast con Jama ha detto che «è ragionevole supporre che questo virus non stia mutando molto e chi si è infettato ora, dovrebbe essere protetto qualora il virus si ripresentasse il prossimo febbraio». È dello stesso avviso Ranieri Guerra, direttore aggiunto dell'Organizzazione mondiale della Sanità e componente del comitato tecnico scientifico che aggiunge: «Non sappiamo quanto il virus ha colpito finora e per questo verrà svolta l'indagine con i test rapidi sierologici che forniranno nuovi elementi di valutazione. I risultati arriveranno a fine maggio. In base all'esperienza della Cina sappiamo che Sars-Cov-2 nell'80-85% dei casi non ha dato sintomi. In Italia non abbiamo numeri. Finora i calcoli sono basati solo sui tamponi». Le informazioni sulla diffusione del virus è infatti la seconda importante informazione che si ottiene attraverso lo screening sierologico: tante più persone sono state infettate dal virus tante più saranno quelle che avranno sviluppato una protezione.

«Oggi abbiamo solo stime basate su modelli, mentre uno studio di sieroprevalenza può darci questo tipo di misura» ha spiegato il presidente dell'Istituto superiore di sanità Silvio Brusaferrò, riferendosi alla grande battuta di caccia agli anticorpi avviata in Italia. E ad aggiudicarsi la gara per la

Entro fine maggio quattro milioni di test

Se i test molecolari (tamponi) rilevano se qualcuno ha il virus, i test anticorpali determinano se una persona è stata infettata.

Il test IgG Sars-CoV-2 di Abbott identifica l'anticorpo IgG, una proteina prodotta dall'organismo nelle fasi avanzate dell'infezione e che potrebbe persistere per mesi e forse anni dopo la guarigione. Il test ha dimostrato una specificità e una sensibilità nel rilevare gli anticorpi IgG superiore al 99% 14 giorni o più dopo l'insorgenza dei sintomi.

Il test anticorpale IgG di Abbott sarà inizialmente disponibile sugli strumenti di laboratorio Architect i1000SR e i2000SR, uno dei sistemi di laboratorio più diffusi al mondo ed è in uso da decenni. Nei laboratori di tutta Italia vengono utilizzati approssimativamente mille analizzatori di questo tipo, con una produttività per analizzatore fino a 200 test per ora.

Abbott sta aumentando in modo significativo la produzione europea di test anticorpali, che estenderà poi al suo sistema Alinity i. Abbott conta di distribuire in Italia 4 milioni di test entro la fine di maggio. Nel prossimo futuro l'azienda renderà disponibile anche il test sierologico per la determinazione qualitativa delle IgM dirette contro il SARS COV-2.

fornitura di test sierologici è stata la Abbott Diagnostics, che a partire dal 4 maggio ha iniziato a campionare 150mila persone (per arrivare a 300mila) per conoscere andamento e mobilità del contagio. L'azienda, che è leader mondiale nel campo dei test per le malattie infettive (suo il primo test per l'Hiv) garantisce che il suo test ha una sensibilità del 99 per cento.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

L'APP

Il tracciamento digitale aiuterà una ripresa a minor rischio

di Luca De Biase

66%

PRO FASE 2

Il 61% degli italiani, secondo un sondaggio Ixè, è disponibile a correre rischi per riaprire l'attività

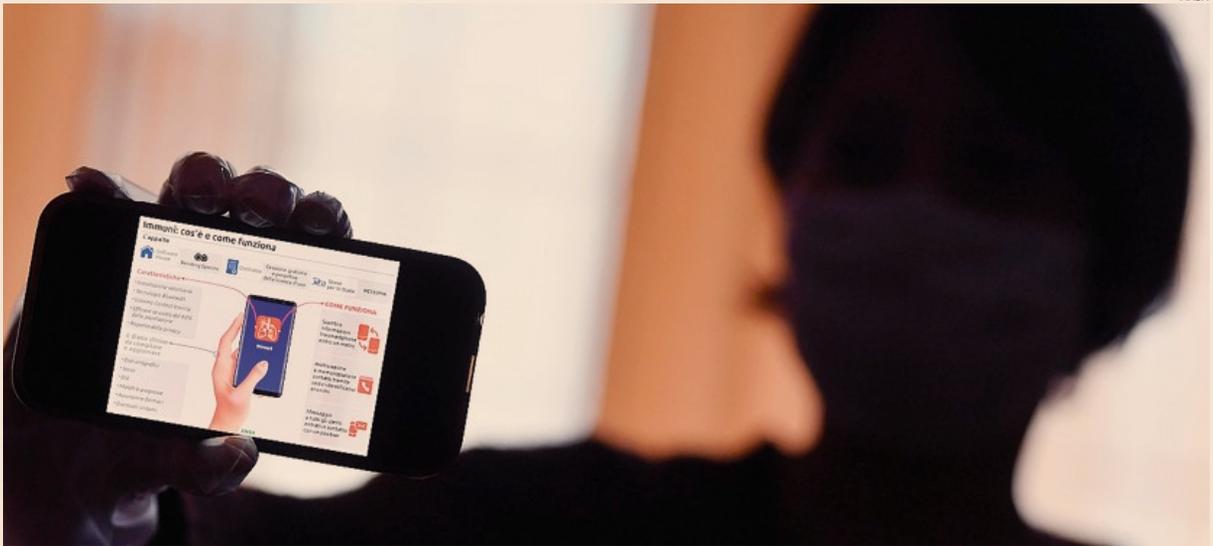
Il Covid-19 continua a sfidare le capacità organizzative di qualsiasi paese, con enormi responsabilità per le leadership in termini di articolazione della visione e applicazione della consapevolezza morale. Nel *trade off* tra il contenimento dell'epidemia e il mantenimento in funzione dell'economia, le scelte da operare sono gigantesche. Chi è più preparato e resiliente reagisce meglio e ottiene risultati migliori: chi improvvisa registra problemi più grandi. In Italia, superata la chiusura generica, non c'è più molto tempo ad adottare le tecniche che servono al contenimento evoluto necessario a gestire la graduale riapertura del paese. Secondo un sondaggio di Ixè il 61% degli italiani è disponibile a correre qualche rischio pur di riavviare le attività economiche. Ma quale rischio?

In sintesi, il contenimento evoluto dell'epidemia è costituito da un insieme di misure tese a liberare le persone che non hanno probabilità di essere contagiate e aiutare in modo focalizzato chi ne ha davvero bisogno: il che significa che occorre un sistema di informazioni e azioni tali da contenere l'epidemia e rilanciare l'eco-

nomia: il rischio è che il numero di nuovi malati possa essere diverso da zero, oppure che, dovendo stringere di nuovo il lockdown, l'economia non riparta.

L'operazione più citata per ottenere informazioni mirate è la distribuzione di un'applicazione per smartphone che consenta di tracciare i contatti delle persone in modo che, appena qualcuno è trovato contagiato, tutta la rete delle sue relazioni venga avvertita. A quel punto, però, per chi viene così a sapere del suo accresciuto rischio di contagio deve scattare la possibilità di una visita seria immediata, un tampone, un test sierologico o quanto serve per prevenire ulteriore contagio. Naturalmente nel frattempo, tutte le attività economiche sono gestite in modo da mantenere il distanziamento sociale e limitare al massimo la contaminazione. Non è facile. Ma niente è facile in questa vicenda.

Del resto, anche la stessa applicazione è tutt'altro che un mero problema di ingegneria. Comunque non facile. La soluzione prescelta, chiamata "Immuni", è un software che viene scaricato volontariamente dai cittadini e utilizza il *bluetooth* per registrare sugli smartphone gli incontri ravvicinati; i dati restano pseudonimi e criptati sul telefono; le specifiche sembrano essere compatibili con le linee guida europee per l'interoperabilità e la temporaneità del servizio, oltre che con i criteri stabiliti dal Garante per la protezione dei dati personali. L'applicazione dovrebbe essere in via di completamento, tenendo anche conto del fatto che le "Api" (*Application programming interface*) messe a disposizione degli sviluppatori in tutto il mondo da Apple e Google, che controllano la stragrande maggio-



ranza dei sistemi operativi per smartphone, dovrebbero uscire in questi giorni. L'applicazione dovrà comunque superare test significativi, data l'estrema delicatezza della tecnologia che entra nei rapporti sociali e nelle informazioni personali sulla salute, le più delicate per la libertà delle persone. La volontarietà è essenziale, sia per la deroga alla privacy, sia perché i cittadini ne devono fare un uso consapevole. Da una ricerca pubblicata da Science sembra potersi dedurre che per rendere efficace l'app, il 60% della popolazione la dovrebbe scaricare e usare correttamente. Un obiettivo non ovvio, anche se una maggioranza enorme degli italiani, secondo Swg, non vede l'ora di avere una tecnologia del genere nella speranza che la clausura possa finire.

I problemi tecnici non sono banali, comunque. Il rischio di rilevare falsi positivi è elevato, visto che il *bluetooth* può, per esempio, attraversare i muri sottili e rilevare pseudo contatti che non sono dav-

vero avvenuti. Inoltre il sistema non distingue tra gli incontri avvenuti all'aperto e quelli che si sono verificati al chiuso. Forse, gli incontri casuali, molto veloci, come quelli che avvengono incrociandosi per qualche secondo sul marciapiede, potranno essere eliminati specificando nel sistema che l'incontro deve durare un certo tempo. Maniente in materia può essere davvero sicuro. Errori nella gestione della privacy e della sicurezza si potranno verificare, come è successo in Olanda. E l'impostazione garantista per la privacy potrà essere messa in discussione da chi, di fronte a una possibile nuova ondata, proporrà di usare la geolocalizzazione, per esempio, per avere informazioni più precise. O la centralizzazione dei dati per poter incrociare le informazioni con altre fonti di dati al fine di ridurre gli errori. Una discussione in materia va aperta prima possibile. I diritti in potenziale conflitto sono enormi.

Questioni di privacy. Funzionerà via *bluetooth* l'app Immuni scelta dal governo italiano per il tracciamento dei contagiati

LE DIAGNOSI

Caccia al virus con 5 milioni di tamponi in due mesi

di **Marzio Bartoloni**

Cinque milioni di tamponi in due mesi, questa la potenza di fuoco che il Governo ha promesso di mettere in campo dopo che nei primi 100 giorni dell'emergenza Covid sono stati effettuati oltre 2 milioni di tamponi per un milione e mezzo di persone testate. Lo sforzo per diagnosticare con sicurezza tutti i nuovi casi positivi al coronavirus e quindi isolarli rintracciando rapidamente anche le persone che sono venute a contatto sarà dunque più che raddoppiato e rappresenta uno dei cardini della Fase due.

I tamponi sono stati finora lo strumento essenziale per la diagnosi e sono stati spesso evocati e portati come un esempio dei ritardi nell'arginare la diffusione del virus. Soprattutto all'inizio dell'emergenza nelle Regioni più colpite sono arrivate molte voci critiche che denunciavano il mancato tampone a tanti casi sospetti lasciati a casa nel dubbio di essere positivi. Ora che comincia la Fase due tra i 20 indicatori che il ministero della Salute ha inserito nel cruscotto con il quale si

controllerà settimanalmente se le Regioni stanno tenendo sotto controllo il virus e possono dunque continuare nel loro programma di riaperture c'è proprio il grado di reattività nel monitoraggio dell'epidemia che si valuterà attraverso «una adeguata e tempestiva esecuzione dei tamponi per l'accertamento diagnostico dei casi», stabilisce il decreto firmato dal ministro Roberto Speranza. Conterà dunque non solo il numero dei tamponi, ma anche il timing, cioè la rapidità con cui si eseguono sui casi sospetti.

Ma a chi vanno fatti i tamponi?

Il ministero alla Salute ha scritto una ultima circolare a inizio aprile sugli strumenti diagnostici da utilizzare per scoprire la presenza del coronavirus. Nella circolare vengono indicate una serie di categorie a cui fare il tampone considerate tutte prioritarie. In particolare secondo la circolare i tamponi devono essere fatti a tutti i casi sintomatici e ai loro contatti a rischio «focalizzando l'identificazione dei contatti a rischio nelle 48 ore precedenti all'inizio della sintomatologia del caso positivo o clinicamente sospetto». Il tampone va fatto anche a tutti coloro che sono in ospedale con una infezione respiratoria, a coloro che con lo stesso problema si trovano in residenze per anziani (Rsa) o in strutture per lungodegenti.

Non solo, il test con il tampone va esteso anche a molte altre categorie: operatori sanitari esposti, operatori di servizi pubblici essenziali anche con sintomi lievi, lavoratori di Rsa asintomatici, persone fragili a causa

di patologie croniche o comunque gravi come il cancro, e «individui sintomatici all'interno di comunità chiuse, per identificare rapidamente focolai e garantire misure di contenimento». Più nel dettaglio l'esecuzione dei test va assicurata agli operatori sanitari e assimilati a maggior rischio, «sulla base - spiega la circolare - di una definizione operata dalle aziende sanitarie, tenute ad effettuarla quali datori di lavoro».

Infine, nelle aree dove la diffusione del virus non è ancora limitata, e se ci sono risorse, il test è consigliato anche per tutti i pazienti con una infezione respiratoria. Inoltre si consiglia, quando è possibile organizzarsi, di fare gli esami a cittadini che si presentano in macchina, come già avviene in alcune Regioni, attraverso i finestrini. Si tratta del cosiddetto tampone drive-thru, utilizzato in Corea, e che è partito da Bologna.

Nella circolare c'è poi un passaggio sui test sierologici, che funzionano in modo diverso dai tamponi prevedendo il prelievo del sangue (si veda l'altro articolo dedicato ai test sierologici). Molte Regioni hanno iniziato ad usare gli esami sierologici anche per fare una prima diagnosi, poi da confermare comunque con il tampone quando ci si trova di fronte a una positività. Ebbene, nella circolare si dice che i test sierologici «sono molto importanti nella ricerca e nella valutazione epidemiologica della circolazione virale».

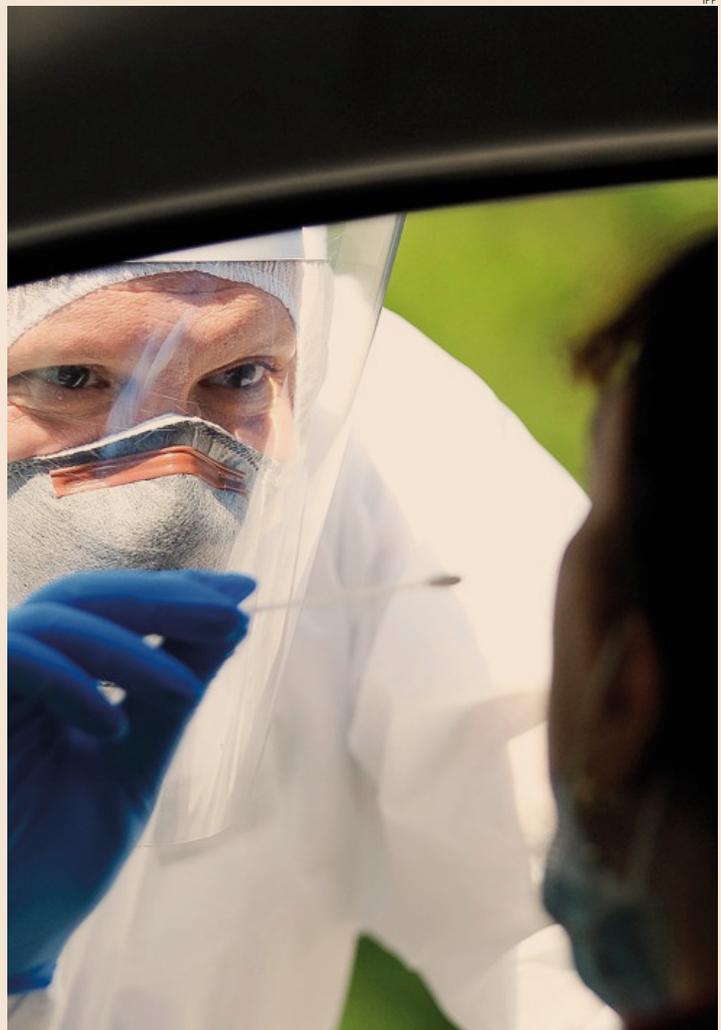
In pratica questi test rapidi sono in grado di dire chi in passato, magari inconsapevolmente è stato infettato dal

virus, però «come raccomanda anche l'Oms, per il loro uso nell'attività diagnostica dell'infezione necessitano di ulteriori evidenze sulle performance e sull'utilità operativa». In particolare secondo il parere del Comitato tecnico scientifico non possono al momento «sostituire il test molecolare basato sull'identificazione di Rna virale dai tamponi nasofaringei».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Diagnosi.

Tamponi con modalità drive in effettuati in Corea del Sud



LE PROTEZIONI

Il massimo sforzo per assicurare le mascherine e i disinfettanti

di **Ernesto Diffidenti**

Alla fine i prezzi sono stati calmerati. L'ordinanza della presidenza del Consiglio che porta la firma del commissario per l'emergenza, Domenico Arcuri, fissa il prezzo per le mascherine chirurgiche ad un massimo di 50 centesimi per singolo pezzo. Un passo necessario, per evitare nuove speculazioni, dopo la decisione inserita nell'ultimo Dpcm del premier, Giuseppe Conte, di rendere il dispositivo di protezione obbligatorio dal 4 maggio, in tutti i luoghi chiusi o laddove non si riesca a garantire la distanza minima tra persone di almeno un metro.

Mascherine sui bus

«Ai fini del contenimento della diffusione del virus Covid-19 limitatamente alla durata dell'emergenza sanitaria – è scritto nel Dpcm - gli individui presenti sull'intero territorio nazionale devono usare protezioni delle vie respiratorie nei luoghi confinati aperti al pubblico inclusi i mezzi di trasporto e comunque in tutte le occasioni in cui non sia possibile garantire continuativamente il

mantenimento del distanziamento fisico». Non sono soggetti all'obbligo i bambini al di sotto dei sei anni, nonché i soggetti con forme di disabilità non compatibili con l'uso continuativo della mascherina ovvero i soggetti che interagiscono con queste persone fragili.

Per la popolazione (esclusi, quindi gli operatori sanitari) «potranno essere utilizzate, in alternativa alle mascherine chirurgiche, delle mascherine monouso o lavabili anche auto-prodotte, in materiali multistrato idonei a fornire una adeguata barriera e, al contempo, che garantiscano comfort e respirabilità, forma e aderenza adeguate che permettano di coprire dal mento al di sopra del naso».

L'intesa con le farmacie

Fissato il prezzo delle mascherine - al quale non si aggiunge l'Iva - il commissario ha assicurato che alle farmacie che hanno acquistato dispositivi di protezione ad un prezzo superiore ai 50 centesimi verrà garantito «un ristoro» ed assicurate «forniture aggiuntive tali da riportare la spesa sostenuta, per ogni singola mascherina, al di sotto del prezzo massimo deciso dal Governo». Le farmacie, inoltre, si sono impegnate a negoziare con il commissario «importanti quantitativi di mascherine ad un prezzo inferiore a quello massimo».

Dal 4 maggio, in ogni caso sono distribuite 12 milioni di mascherine al giorno, tre volte l'attuale fornitura. Dal mese di giugno si arriverà a 18 milioni, da luglio 25 milioni e quando inizieranno le scuole a settembre 30 milioni di mascherine al giorno.

Gli impianti produttivi autorizzati

Ma dove saranno prodotte le mascherine che dovranno essere indossate obbligatoriamente? Sono oltre cento le imprese ammesse agli incentivi #Curaitalia, la misura che con una dotazione di 50 milioni di euro favorisce la produzione di mascherine e altri dispositivi medici e di protezione individuale. A poco più di un mese dalla partenza, il 26 marzo, sono arrivate a Invitalia 635 domande di finanziamento da tutte le aree del paese.

Dei 102 progetti approvati finora, 65 provengono da imprese che hanno deciso di riconvertire gli stabilimenti e 37 prevedono ampliamenti dei siti produttivi. Gli investimenti complessivi superano i 48 milioni di euro, mentre le agevolazioni concesse arrivano a 36 milioni. La Lombardia al momento è la regione con il maggior numero domande approvate, 16, seguita dalla Toscana con 13 e da Emilia Romagna e Campania con 11.

Tra le aziende che hanno chiesto gli incentivi solo il 23% appartiene al settore delle apparecchiature mediche e dei dispositivi sanitari. Negli altri casi le domande provengono dal comparto tessile e moda (26%), manifattura e artigianato (23%), chimica e farmaceutica (14%), servizi e Ict (8%).

Le imprese finora ammesse ai finanziamenti possono produrre a regime ogni giorno tre milioni di mascherine chirurgiche, 357mila di tipo Ffp2, 475mila di tipo Ffp3, 800mila soluzioni disinfettanti, 34mila dispositivi di protezione oculare, 29mila sovrascarpe, 32mila cuffie, 17mila tute di protezione, 34mila camici chirurgici, 30mila kit dia-



gnostici, 180 sistemi di respirazione assistita e 960mila attrezzature di supporto.

«Abbiamo già siglato un contratto con cinque aziende italiane – conclude Arcuri - Fab, Marobe, Mediberg', Parmon e Veneta Distribuzione secondo i quali 660 milioni di mascherine chirurgiche saranno nelle prossime settimane sul mercato italiano ad un prezzo medio di 38 centesimi di euro al pezzo. Sono eccellenze italiane che hanno mostrato una straordinaria disponibilità e un forte senso di responsabilità. Nessuno vende ad un prezzo superiore ai 50 centesimi».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Protezioni.

Dal 4 maggio l'uso della mascherina di tipo chirurgico è obbligatoria sui mezzi pubblici e nei locali chiusi

OGGI TROVARE INFORMAZIONI UTILI
PER CAPIRE L'ATTUALITÀ È DAVVERO
COMPLICATO. SELEZIONATE UN TEMA
QUALSIASI E LEGGERETE DIECI PARERI
OPPOSTI. ANCHE RECUPERARE NEWS
APPROFONDITE NON È UNO SCHERZO:
TROPPI MEDIA, TROPPE VOCI INVADENTI
NON AIUTANO. TUTTO QUESTO RUMORE,
A VOLTE, CI IMPEDISCE DI COMPRENDERE
DAVVERO IL MONDO E CI LASCIA IN BALIA
DELLE INDECISIONI, MENTRE MILLE
OPINIONI DISINFORMATE CI ASSORDANO.

Prendere decisioni informate è fondamentale nei momenti determinanti. 24+ è la sezione premium de ilsole24ore.com che ti accompagna ogni giorno nella comprensione dell'attualità economica e politica. Abbonati per seguire i tuoi temi preferiti e accedere a una selezione curata di contenuti esclusivi, newsletter, podcast, audioarticoli e funzioni speciali. Scopri di più su: ilsole24ore.com/24plus. **Entra oggi nella community di 24+.**

IlSole
24 ORE



24+

Provalo a solo 1€
alla settimana.