

COVID 19 Review

n. 52

6.05.2020



A cura di Giorgio Banchieri¹, Andrea Vannucci²

Review realizzata in collaborazione con :



DIPARTIMENTO
DI SCIENZE SOCIALI
ED ECONOMICHE



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

¹ Segretario Nazionale del CDN AsIQUAS, Associazione Italiana per la Qualità della Assistenza Sanitaria e Sociale; Docente presso il Dipartimento di Scienze Sociali ed Economiche, Progettista e Coordinatore Didattico dei Master MIAS, MEU e MaRSS, Università "Sapienza" Roma;

² Membro del CD di Accademia nazionale di Medicina e co-coordinatore della Sez. Informazione scientifica e innovazione; Docente del corso di laurea in Ingegneria gestionale dell'Università di Siena; Vicepresidente di AISSMM - Associazione Italiana di Medicina e Sanità Sistemica; Già Direttore dell'Agenzia regionale di sanità della Toscana.

Indice:

- Dati COVID19 ad oggi;

- [Quotidiano Sanità] Come ripensare il sistema sanitario dopo questa pandemia, di Mara Tognetti, Università Federico II Napoli;
- [Quotidiano Sanità] La salute produce ricchezza, anche per questo serve una vera riforma, di Ivan Cavicchi;
- [ISTAT – ISS] Impatto della mortalità Covid 19 sulla popolazione italiana nel 1 trimestre 2020;
- [Nature Communications] A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection di Chunyan Wang e altri;
- [Quotidiano Sanità] Le Regioni in ordine sparso nella lotta al Covid, di Marcello Antonini, Chiara Berardi, Prof Francesco Paolucci, University of Newcastle & Università di Bologna;
- [Science] I biologi inventano un nuovo modo di combattere i virus con sangue di lama e super colla molecolare, di Mitch Leslie;
- [Science] NIH lancia la concorrenza per accelerare la diagnostica COVID-19, di Jon Cohen;
- [Science] NIH lancia la concorrenza per accelerare la diagnostica COVID-19, di Robert F. Service;
- [La Rep.] Reichlin: "Con il debito pubblico al 160% del PIL, l'Italia non può stare tranquilla", di Roberto Petrini;

Si ringraziano per i contributi inviati i colleghi Maurizio Dal Maso, Firenze, e Stefania Mariantoni, Rieti.

Dati COVID19 ad oggi.

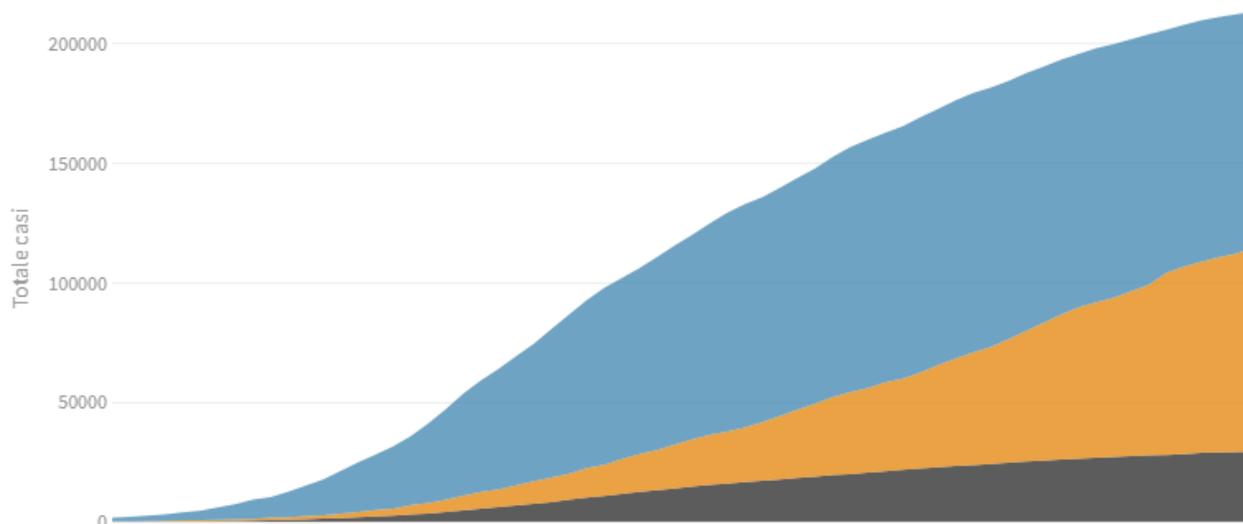
L'evoluzione della pandemia

I numeri complessivi dei contagi

Deceduti, **dimessi/guariti** e **attualmente positivi** giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

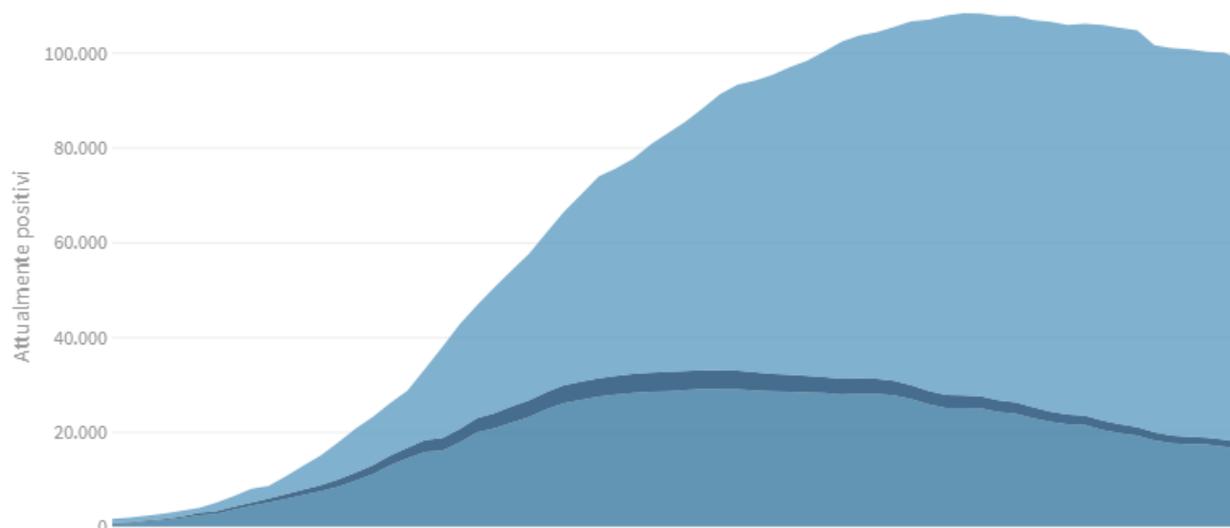


La distribuzione degli attualmente positivi

Pazienti in **terapia intensiva**, **ricoverati con sintomi** e in **isolamento domiciliare**

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

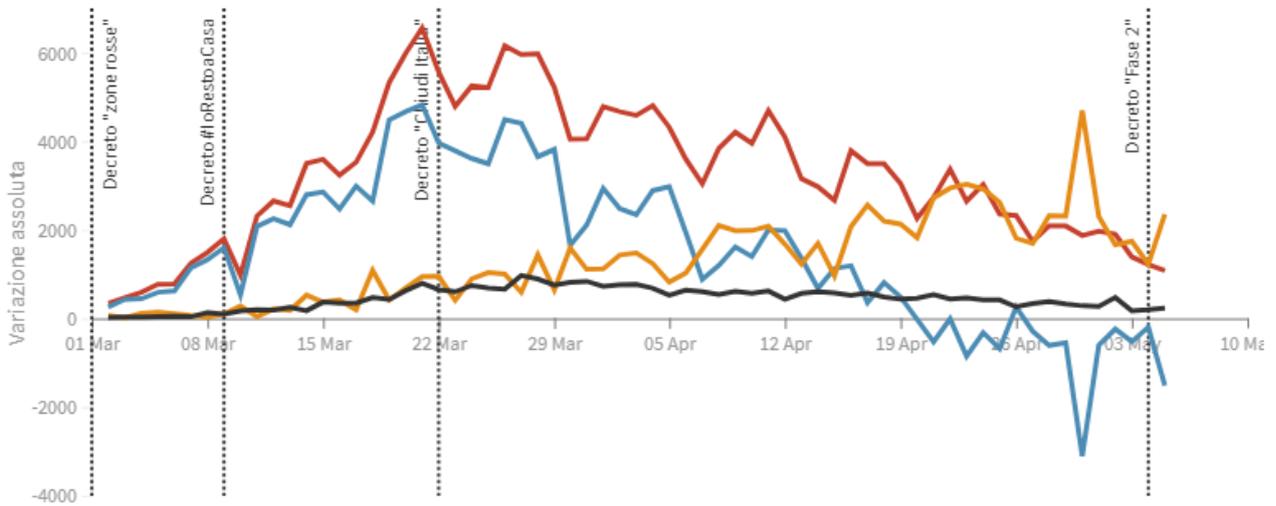


La variazione assoluta giorno per giorno

Variazione totale contagiati, **variazione attualmente positivi**, **variazione dimessi/guariti** e **variazione deceduti** in assoluto rispetto al giorno precedente

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

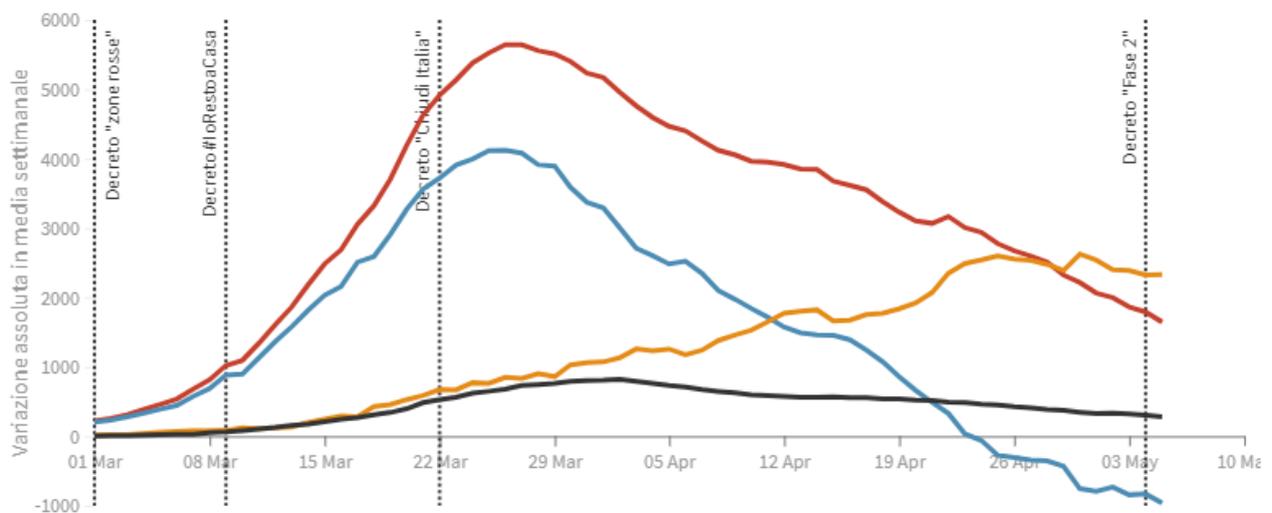


La variazione assoluta in media settimanale

La variazione giornaliera assoluta in media settimanale del **totale contagiati**, **attualmente positivi**, **dimessi/guariti** e **deceduti**

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

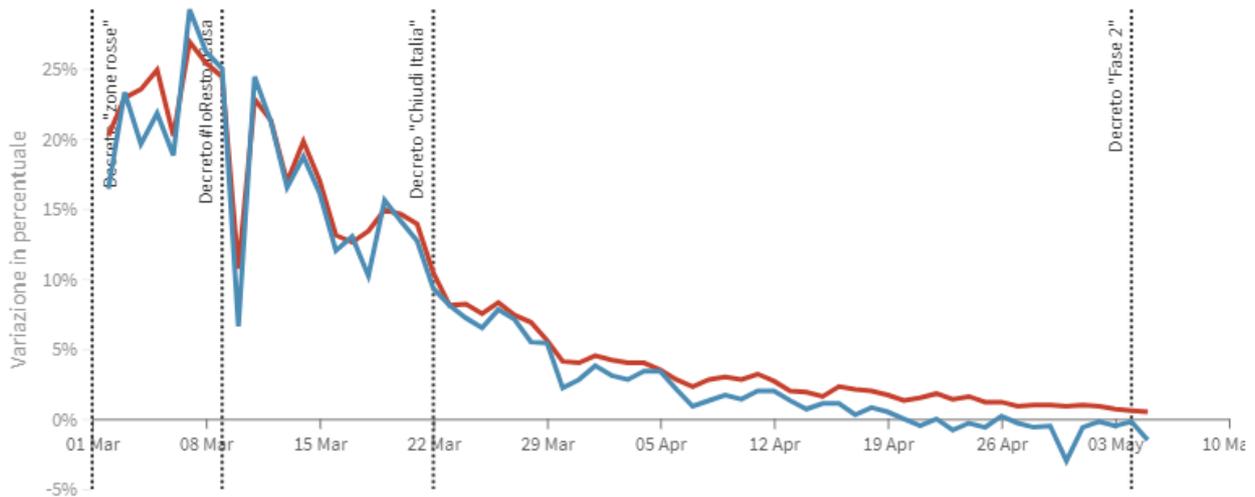


La variazione percentuale giornaliera

Il grafico mostra la variazione della % giornaliera del **totale contagiati** e **attualmente positivi** rispetto al tempo

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

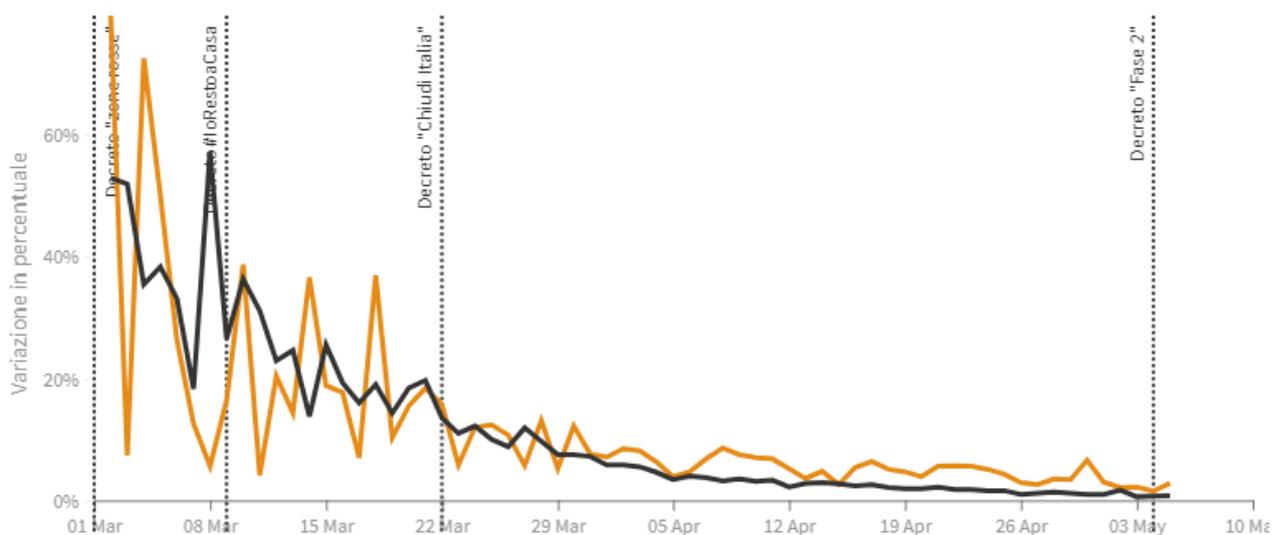


La variazione percentuale giornaliera

Il grafico mostra la variazione della % giornaliera dei **dimessi/guariti** e **deceduti**

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

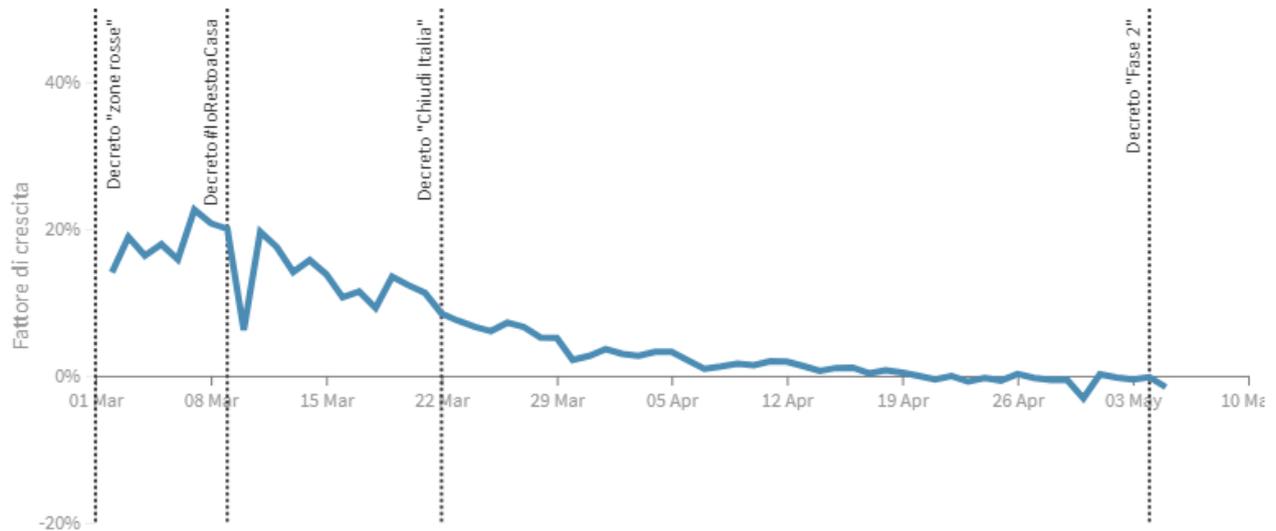
Seleziona la voce che vuoi evidenziare



Il fattore di crescita degli attualmente positivi

Il **fattore di crescita** - espresso in percentuale - in questo caso indica il rapporto tra la VARIAZIONE (numero di oggi - numero di ieri) e il TOTALE degli attualmente positivi. Quando il **fattore di crescita** è maggiore di zero, l'epidemia si sta diffondendo. Quando è uguale a zero, l'epidemia si è fermata o ha raggiunto il picco di massima espansione. Quando il **fattore di crescita** è negativo, l'epidemia sta regredendo.

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



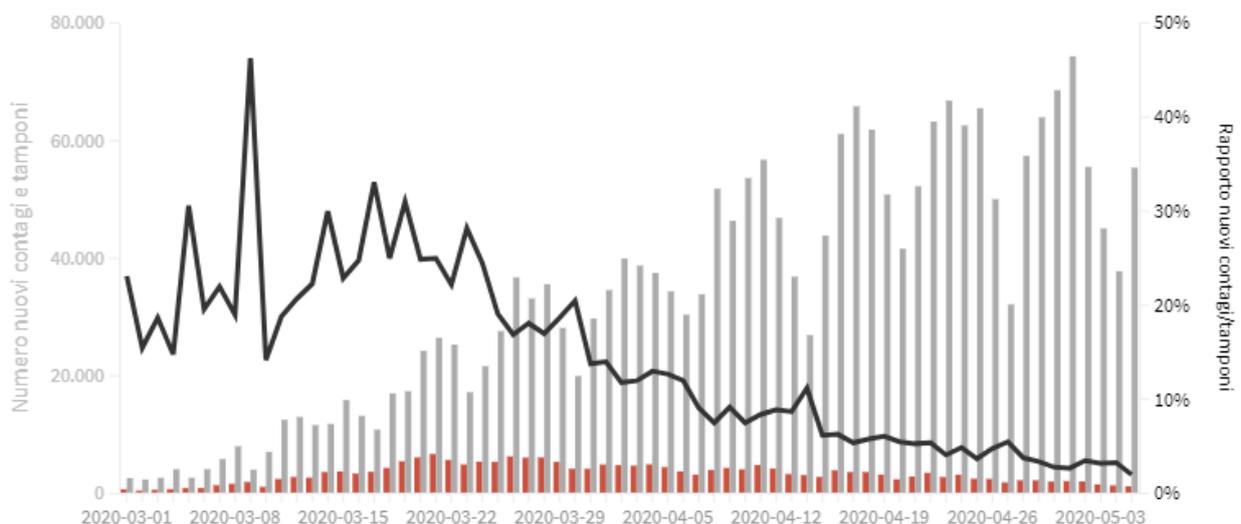
Tamponi e nuovi contagi giorno per giorno in Italia

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

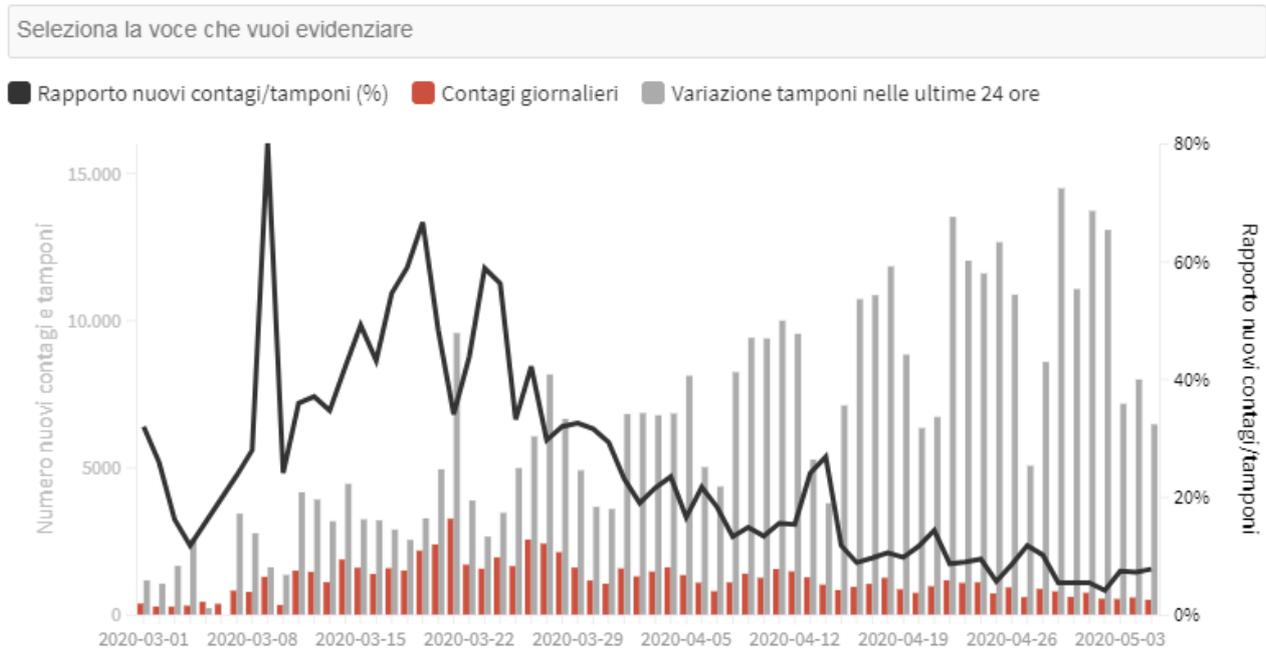
■ Rapporto nuovi contagi/tamponi (%) ■ Contagi giornalieri ■ Variazione tamponi nelle ultime 24 ore



LOMBARDIA

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

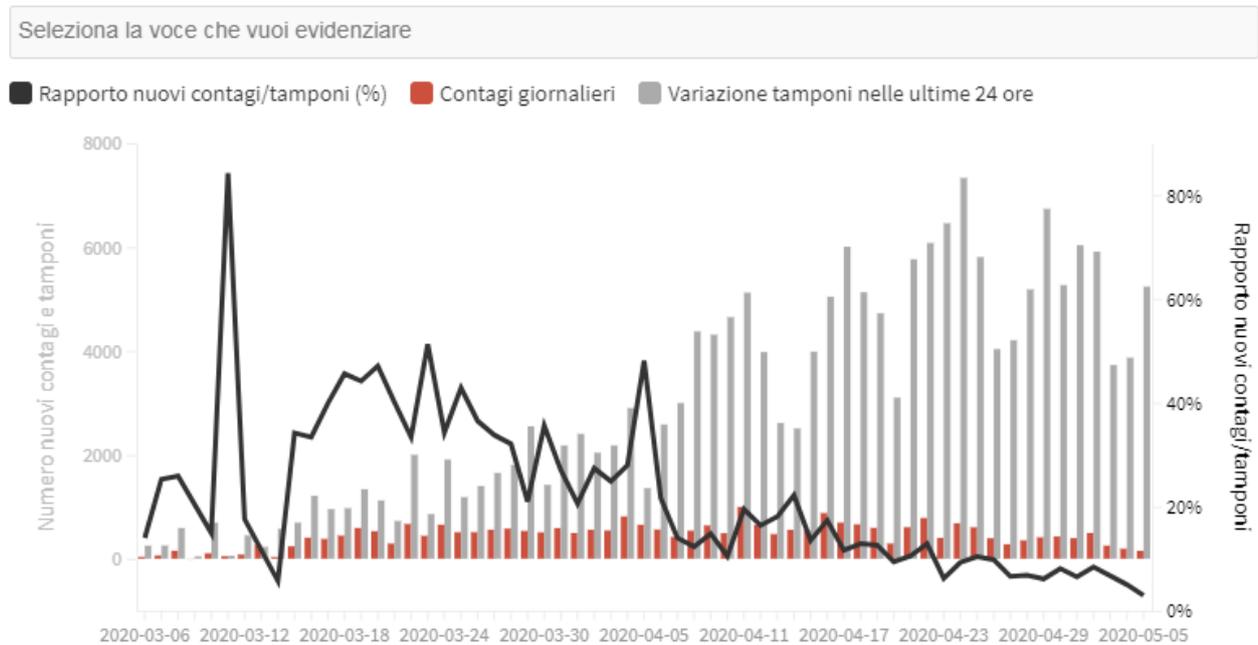
Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



PIEMONTE

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



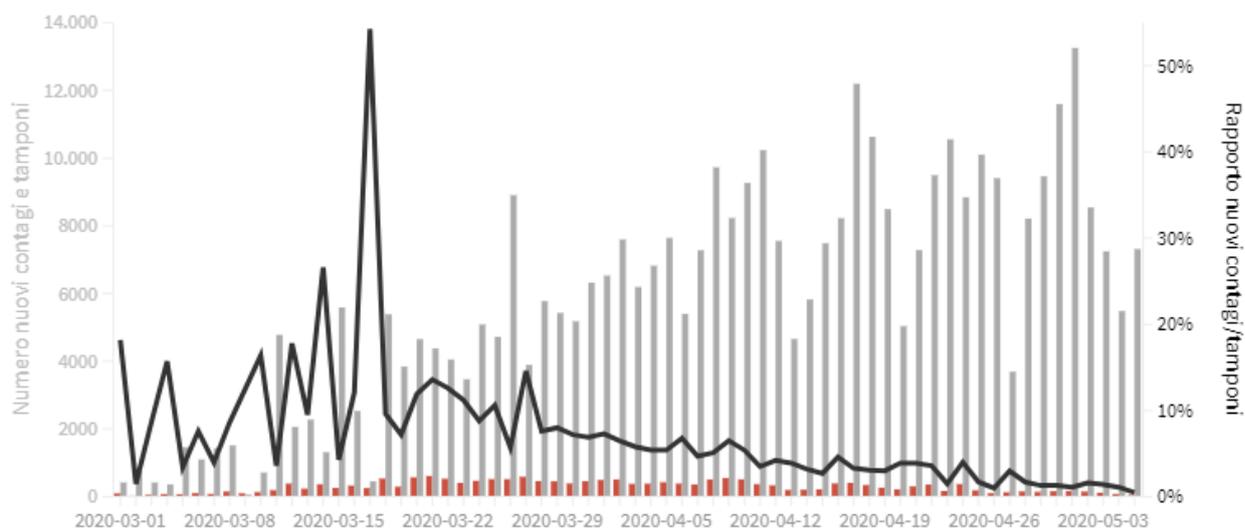
VENETO

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

■ Rapporto nuovi contagi/tamponi (%) ■ Contagi giornalieri ■ Variazione tamponi nelle ultime 24 ore



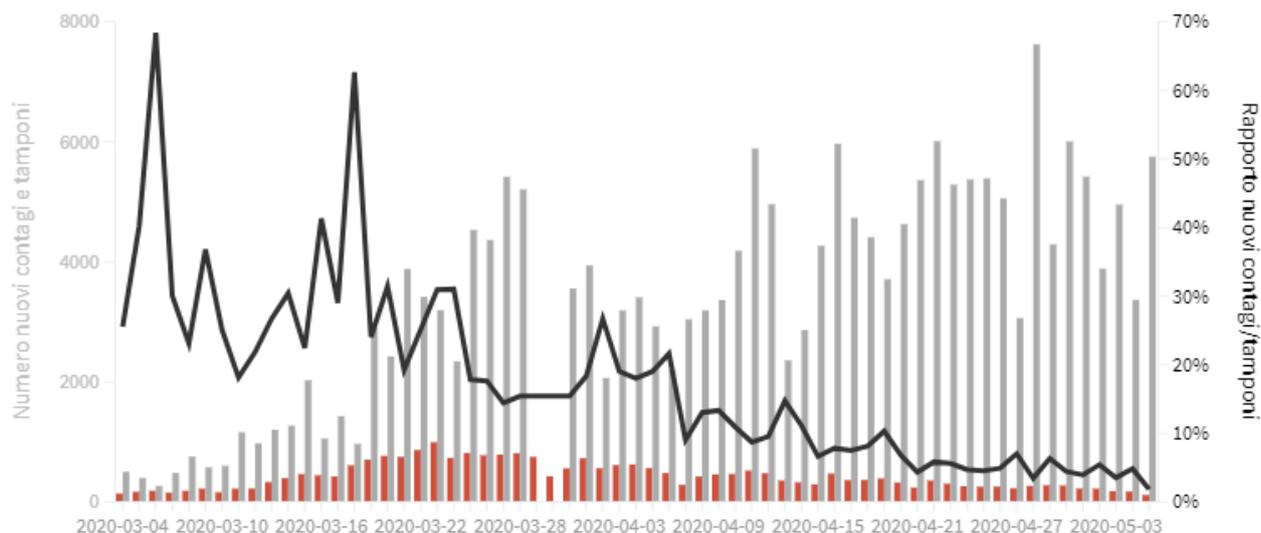
EMILIA-ROMAGNA

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

■ Rapporto nuovi contagi/tamponi (%) ■ Contagi giornalieri ■ Variazione tamponi nelle ultime 24 ore



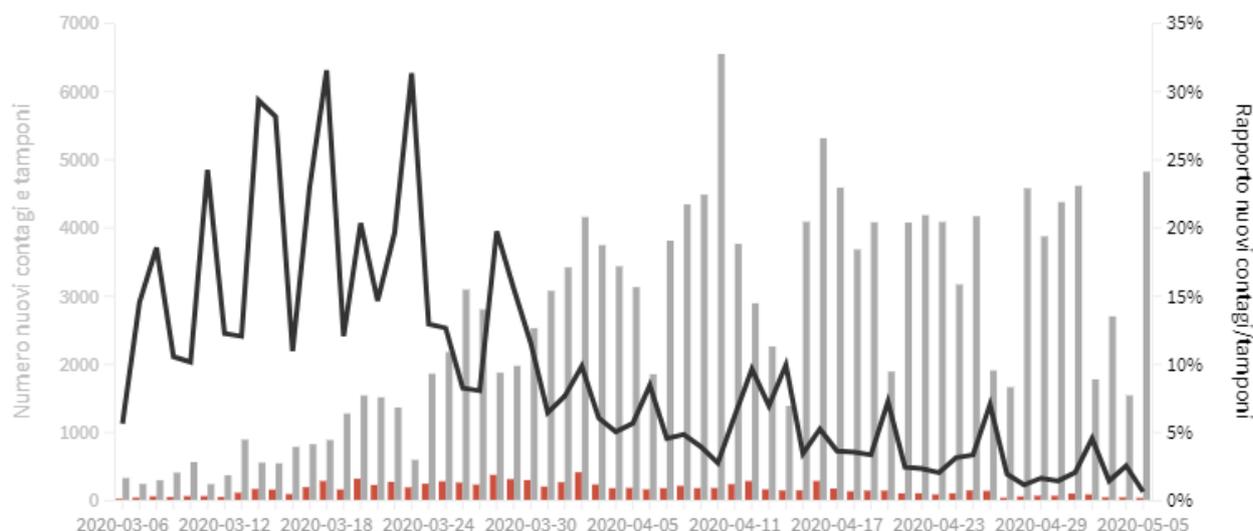
TOSCANA

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

■ Rapporto nuovi contagi/tamponi (%) ■ Contagi giornalieri ■ Variazione tamponi nelle ultime 24 ore



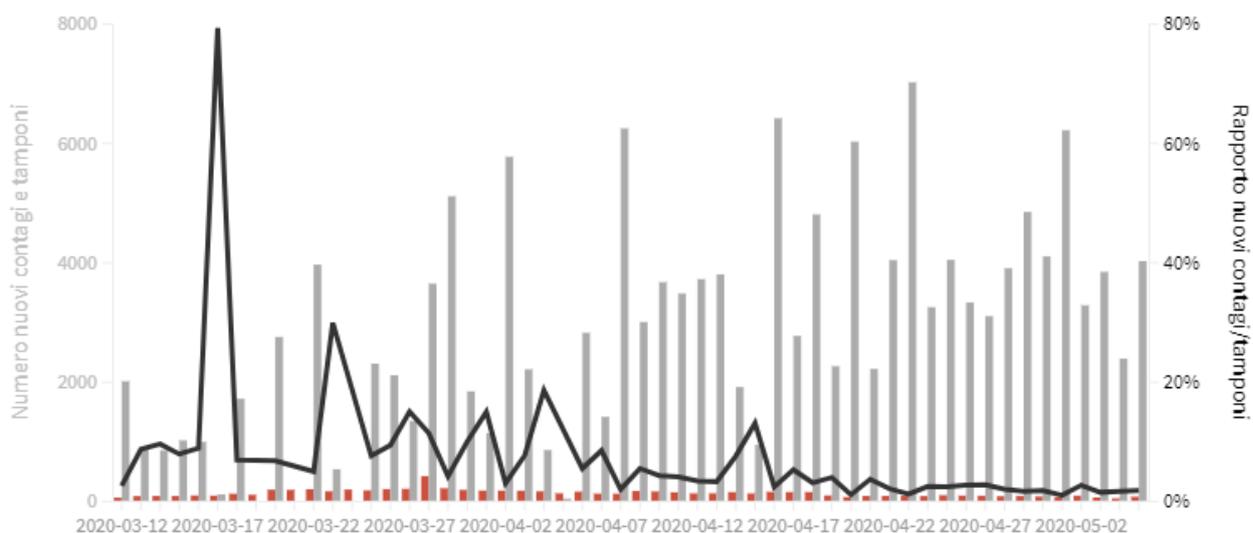
LAZIO

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

■ Rapporto nuovi contagi/tamponi (%) ■ Contagi giornalieri ■ Variazione tamponi nelle ultime 24 ore

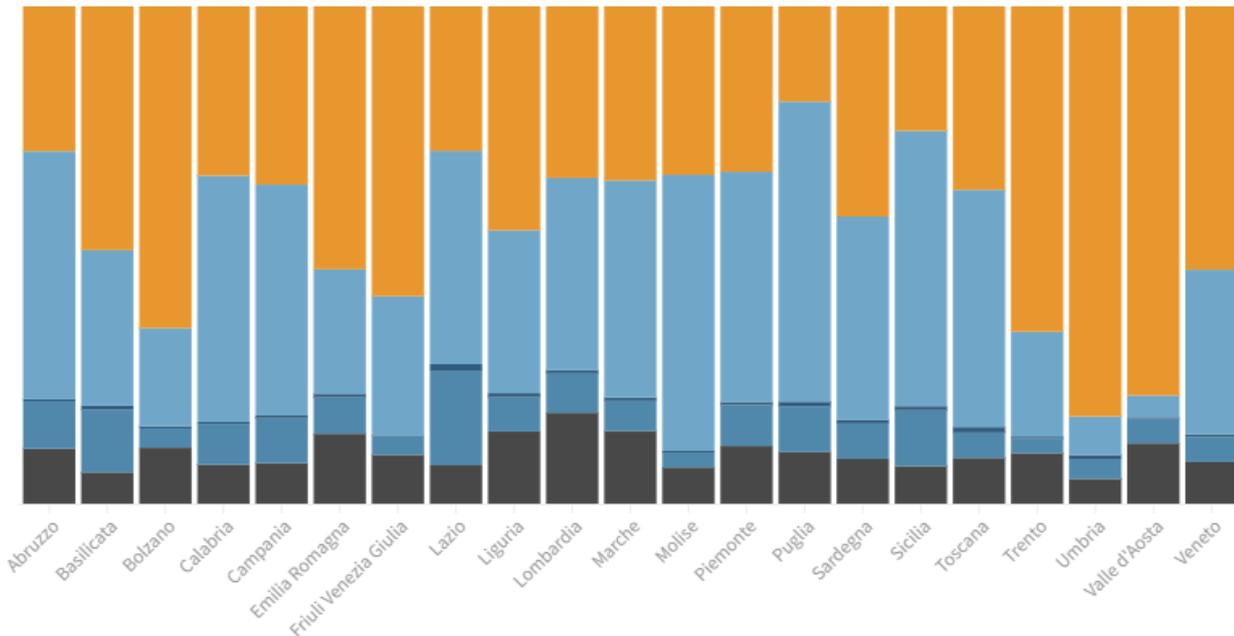


Covid-19: l'andamento regione per regione

La distribuzione dei contagiati regione per regione

Il grafico illustra la percentuale dei casi suddivisi per pazienti **guariti**, **in isolamento domiciliare**, **in terapia intensiva**, per **ricoverati con sintomi** e per pazienti **deceduti**

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



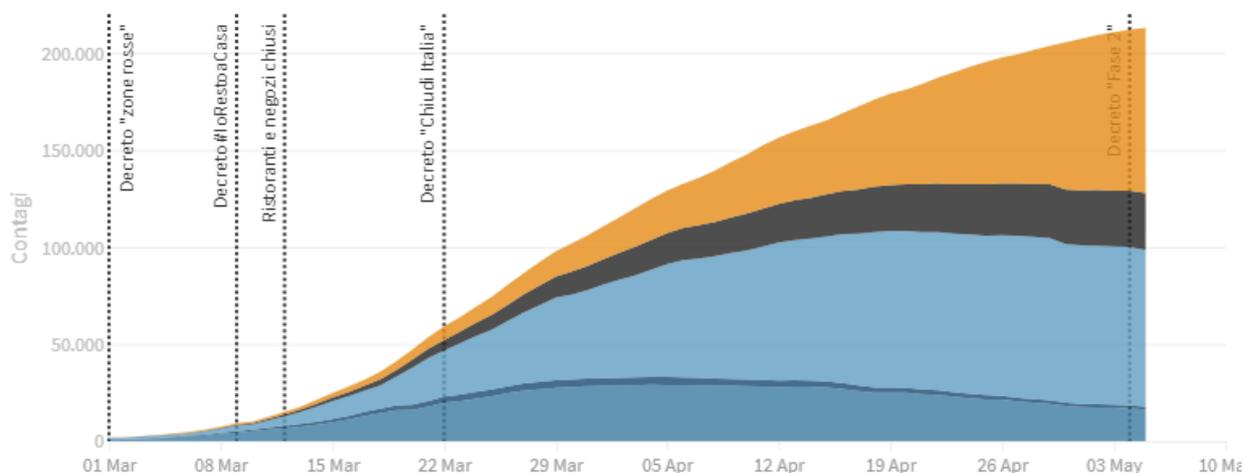
RIEPILOGO ITALIA

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

Ricoverati con sintomi **In terapia intensiva** **In isolamento domiciliare** **Deceduti** **Guariti**



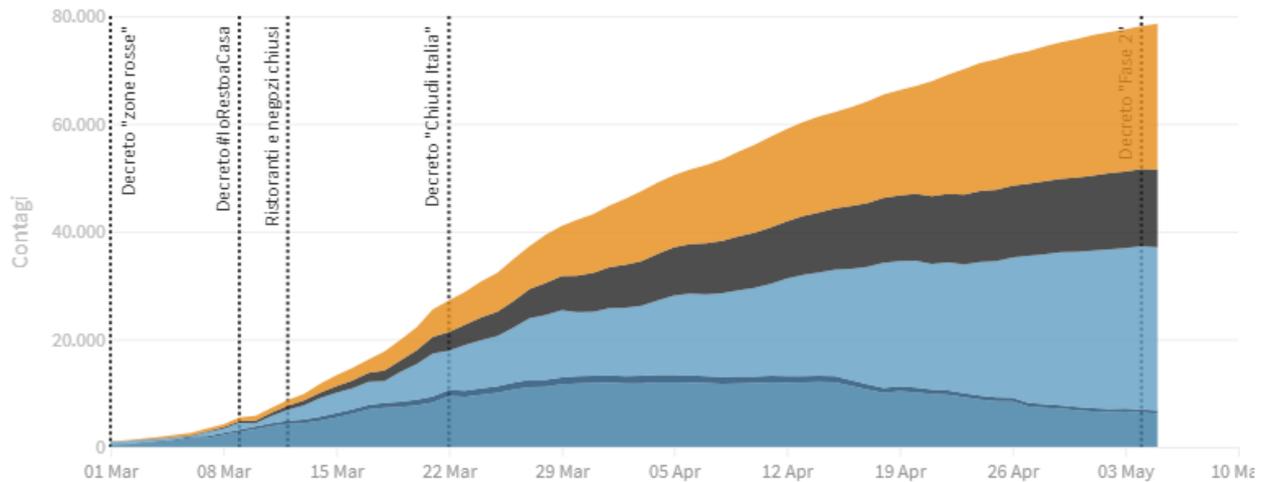
LOMBARDIA

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

Ricoverati con sintomi In terapia intensiva In isolamento domiciliare Deceduti Guariti



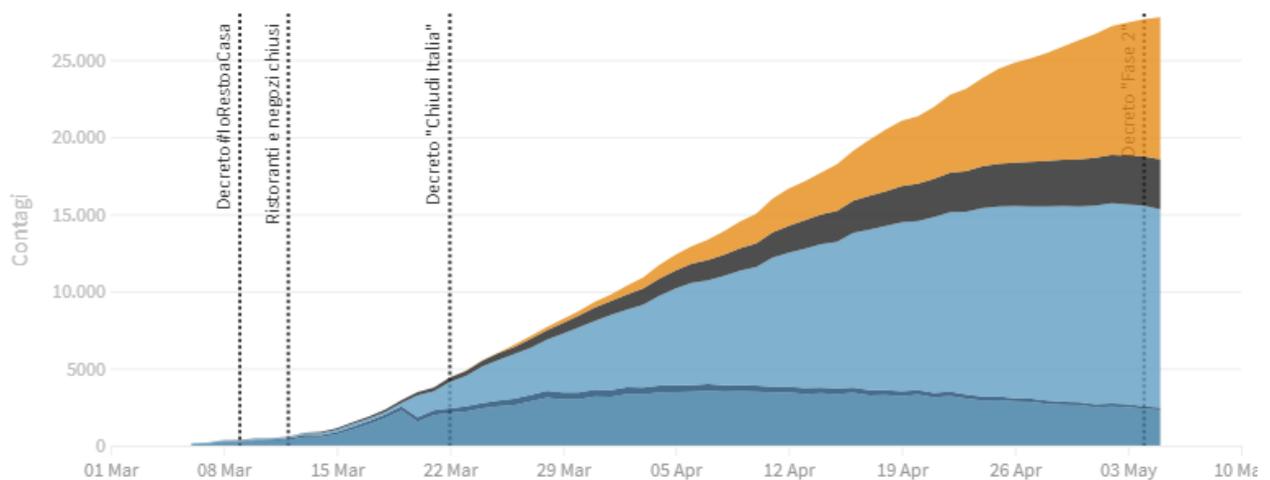
PIEMONTE

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

Ricoverati con sintomi In terapia intensiva In isolamento domiciliare Deceduti Guariti



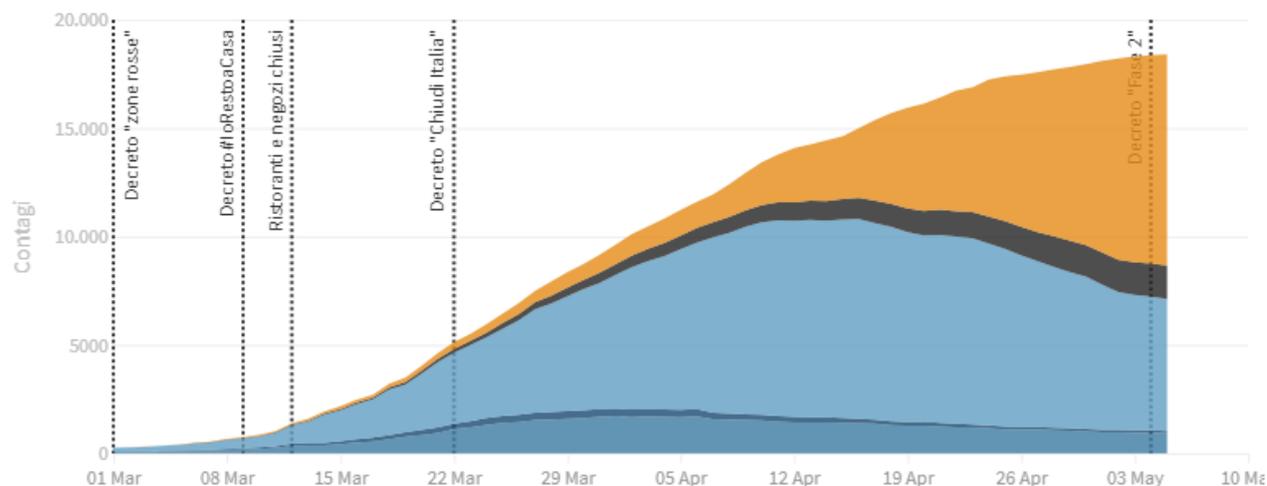
VENETO

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

Ricoverati con sintomi In terapia intensiva In isolamento domiciliare Deceduti Guariti



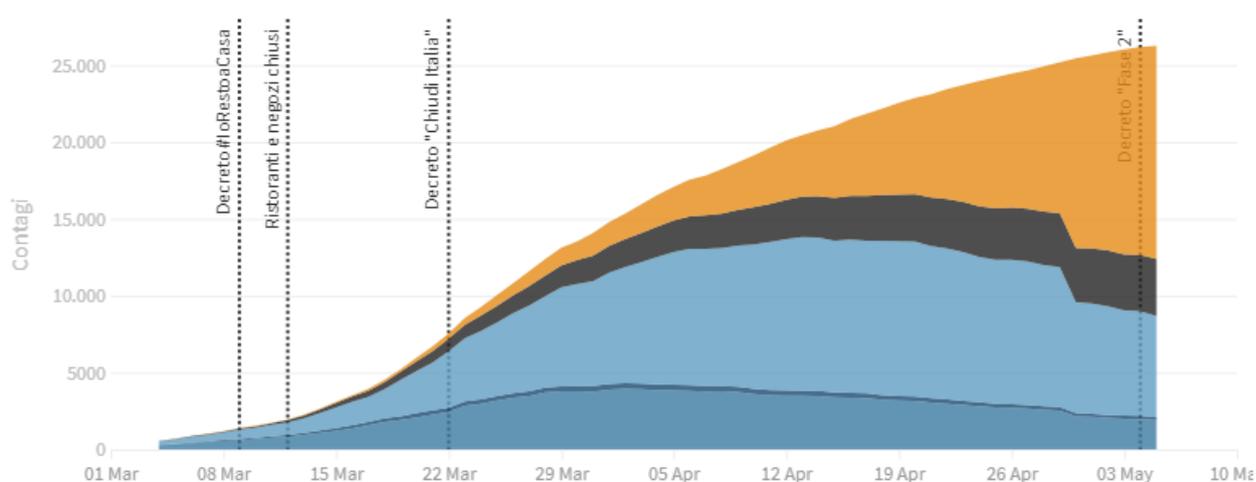
EMILIA-ROMAGNA

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

Ricoverati con sintomi In terapia intensiva In isolamento domiciliare Deceduti Guariti



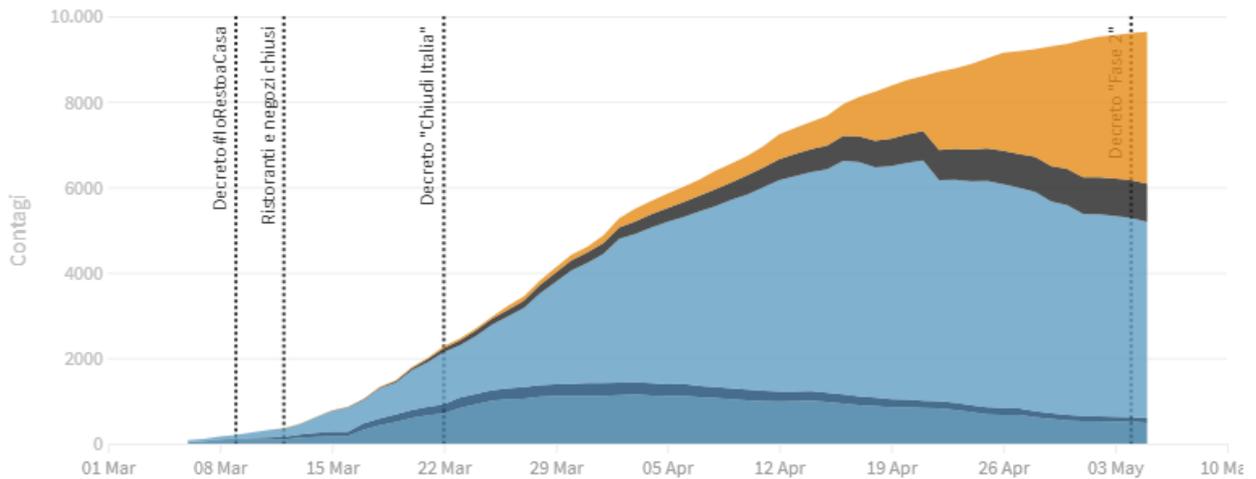
TOSCANA

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

Ricoverati con sintomi In terapia intensiva In isolamento domiciliare Deceduti Guariti



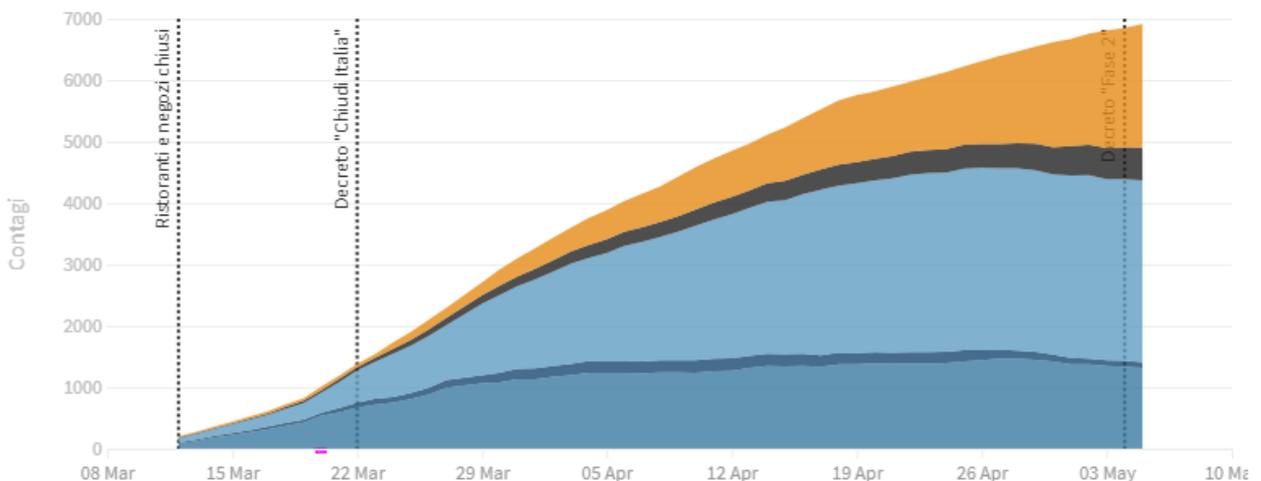
LAZIO

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

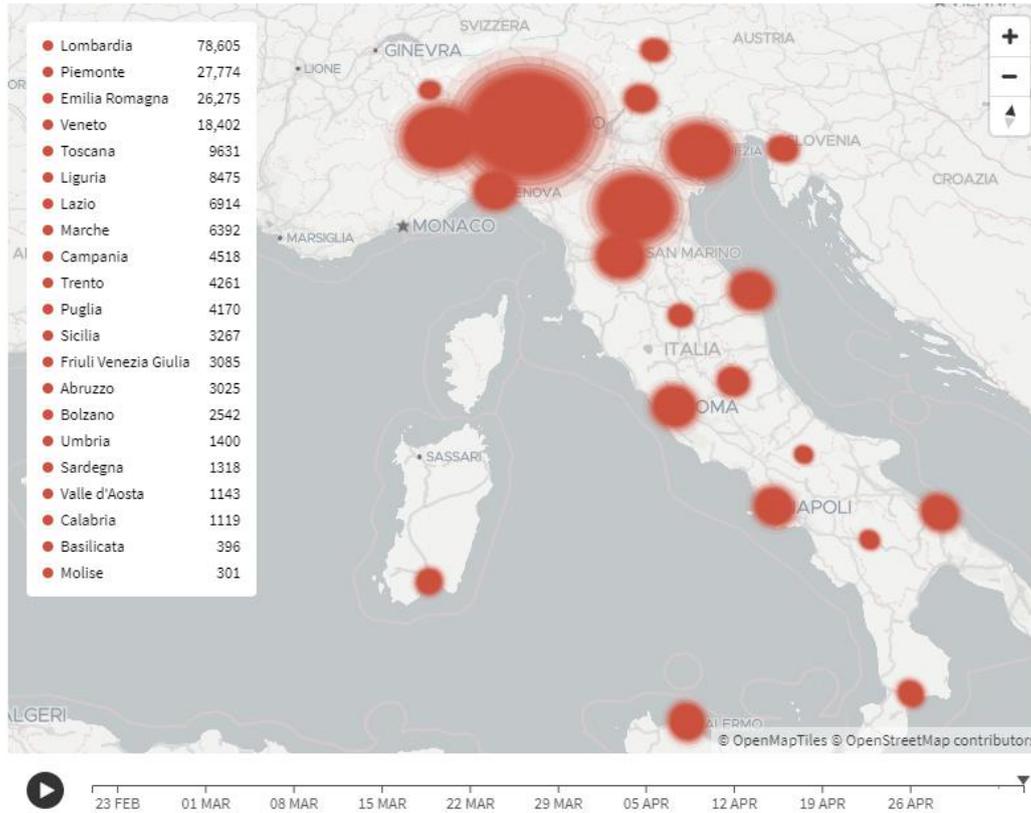
Seleziona la voce che vuoi evidenziare

Ricoverati con sintomi In terapia intensiva In isolamento domiciliare Deceduti Guariti



I contagi in Italia per regione

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,20. Dati del ministero della Salute



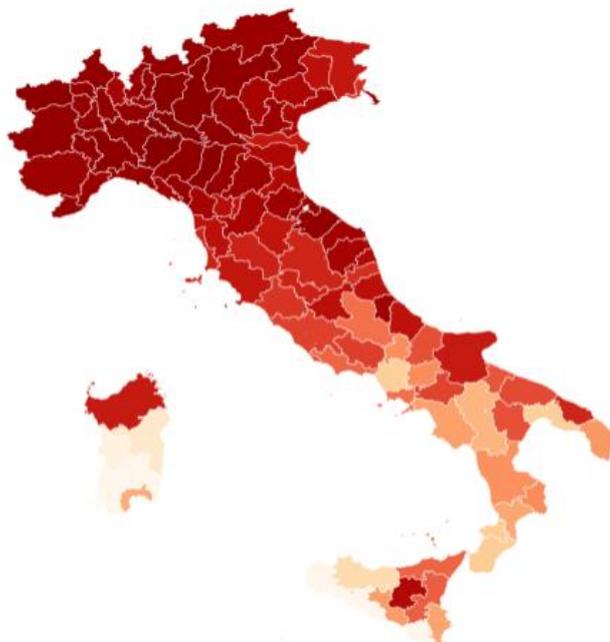
Prevalenza del contagio per provincia

Quante persone sane ci sono per ogni contagiato

In alcune regioni il numero dei CASI DA VERIFICARE è molto alto come in Lombardia (1.749), in Piemonte (359), in Veneto (325), in Campania (291), nelle Marche (206) o nel Lazio (106). Questi numeri non sono rappresentati sulla mappa.



q



Mortalità totale e per Covid-19 nel primo trimestre 2020

Confronto con la media per lo stesso periodo del 2015-2019 su un campione di 6.866 comuni
(87% dei 7.904 complessivi)



Prevalenza e incremento settimanale dei casi

La zona rossa è caratterizzata da una prevalenza (numero di casi per 100 mila abitanti) e da un incremento settimanale di casi sopra la media nazionale. Nella zona gialla si trovano le regioni con un'alta prevalenza ma con un incremento in riduzione. Nella zona arancione l'incremento settimanale dei casi è sopra la media nazionale ma la prevalenza è sotto mentre nella zona verde sia la prevalenza che la crescita settimanale dei casi sono sotto la media nazionale.

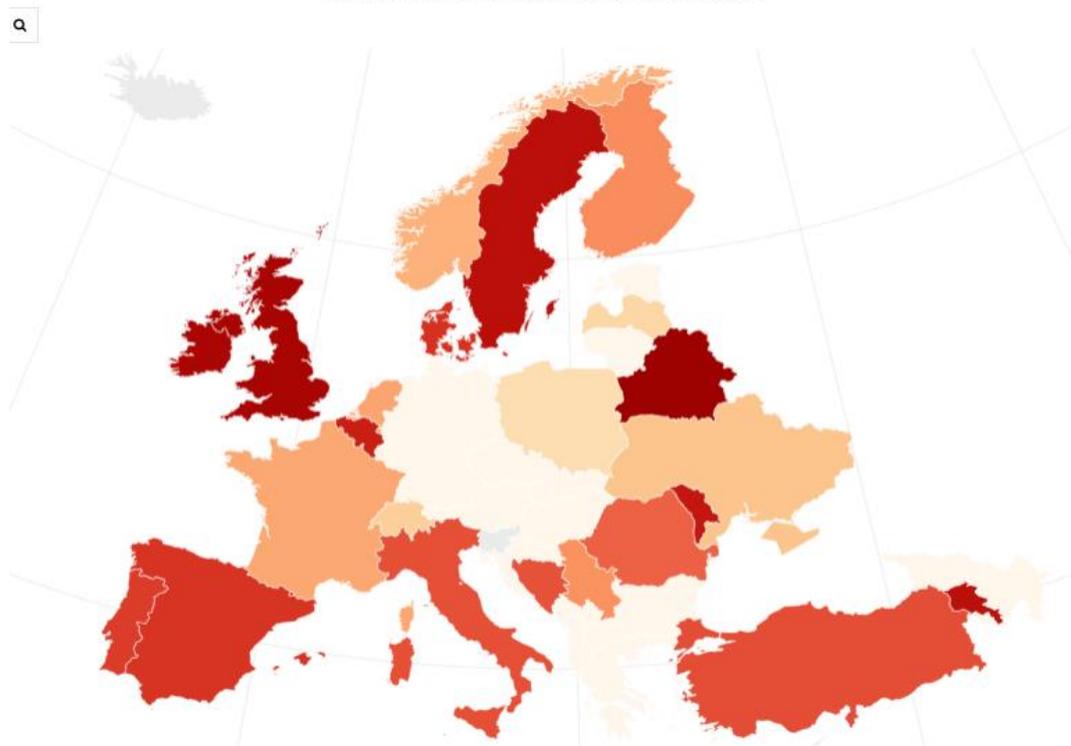
Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 19,00. Dati del ministero della Salute



Incidenza dei nuovi contagi in Europa

TOTALE CONTAGIATI: 1.457.809 - DECEDUTI: 144.295 - GUARITI: 606.740

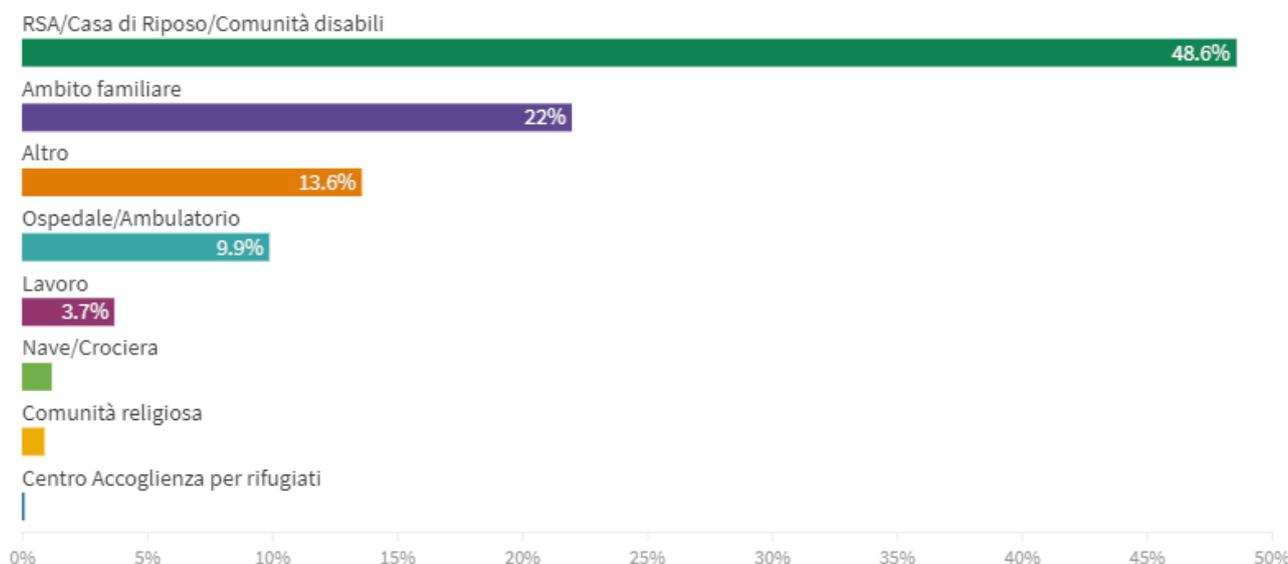
Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020, ore 09.00



Effetti della pandemia

Distribuzione dei luoghi di esposizione dei casi diagnosticati dal 1 aprile 2020

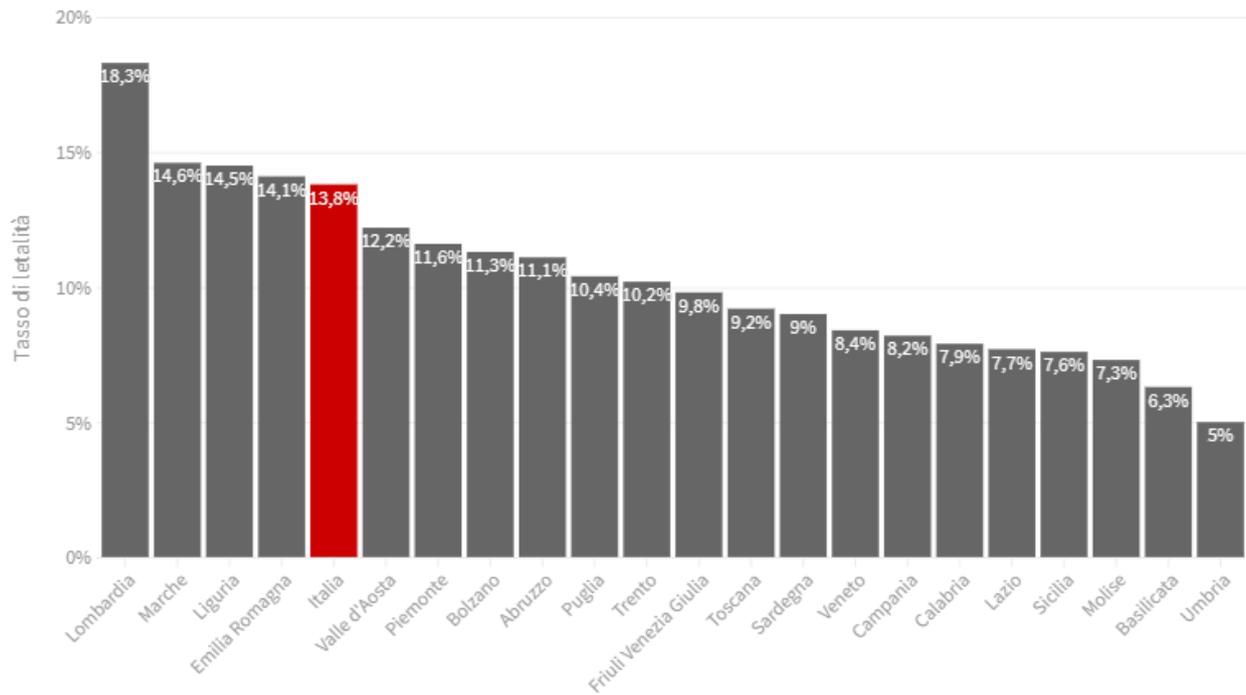
Il grafico è basato su 8.208 casi (su un totale di 88.517 casi) diagnosticati tra 1 e 28 aprile 2020. Una raccolta sistematica dell'informazione sul luogo di esposizione permetterebbe una valutazione più accurata dei contesti in cui sta avvenendo la trasmissione della malattia in questa fase della pandemia.



Tasso di letalità regione per regione

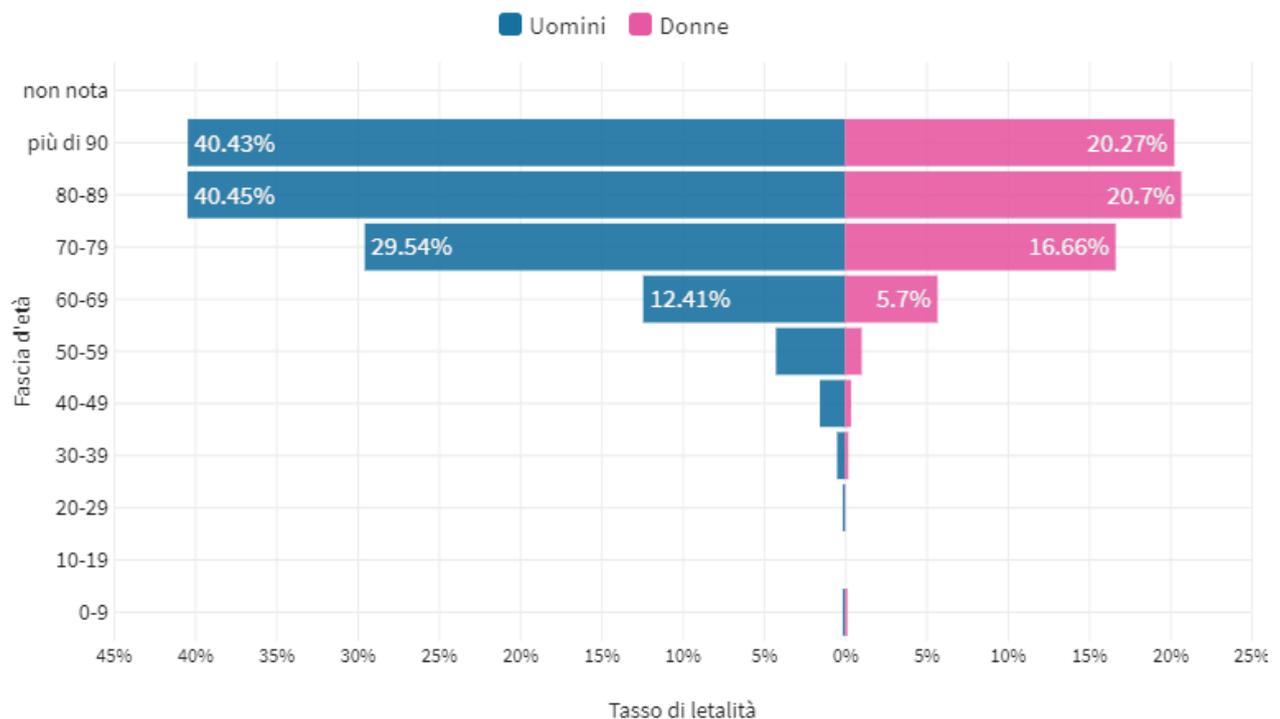
Il tasso di letalità è la percentuale di deceduti rispetto al totale di contagiati

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,30. Dati del ministero della Salute



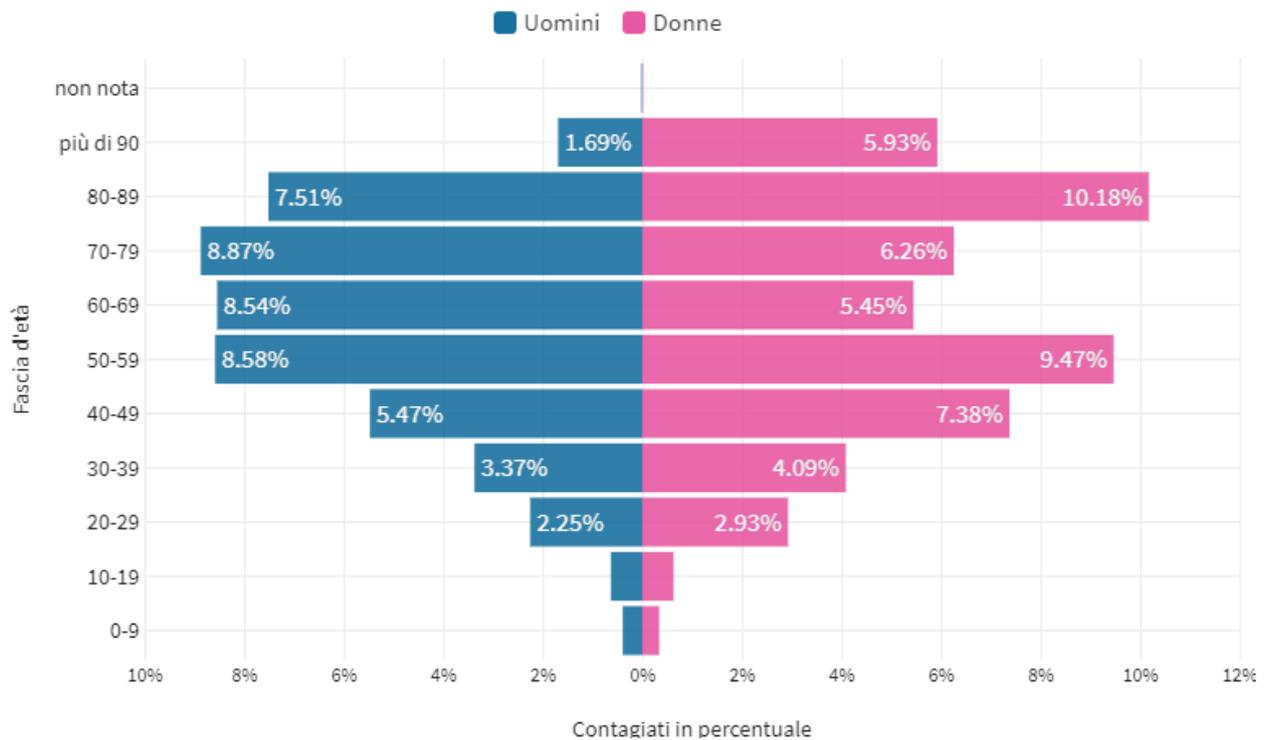
Tasso di letalità per fascia d'età e sesso

Il tasso di letalità è la percentuale dei deceduti rispetto al numero di contagiati in questo grafico sia per fascia d'età che per sesso. Il grafico è basato sui dati aggiornati al 28 aprile 2020



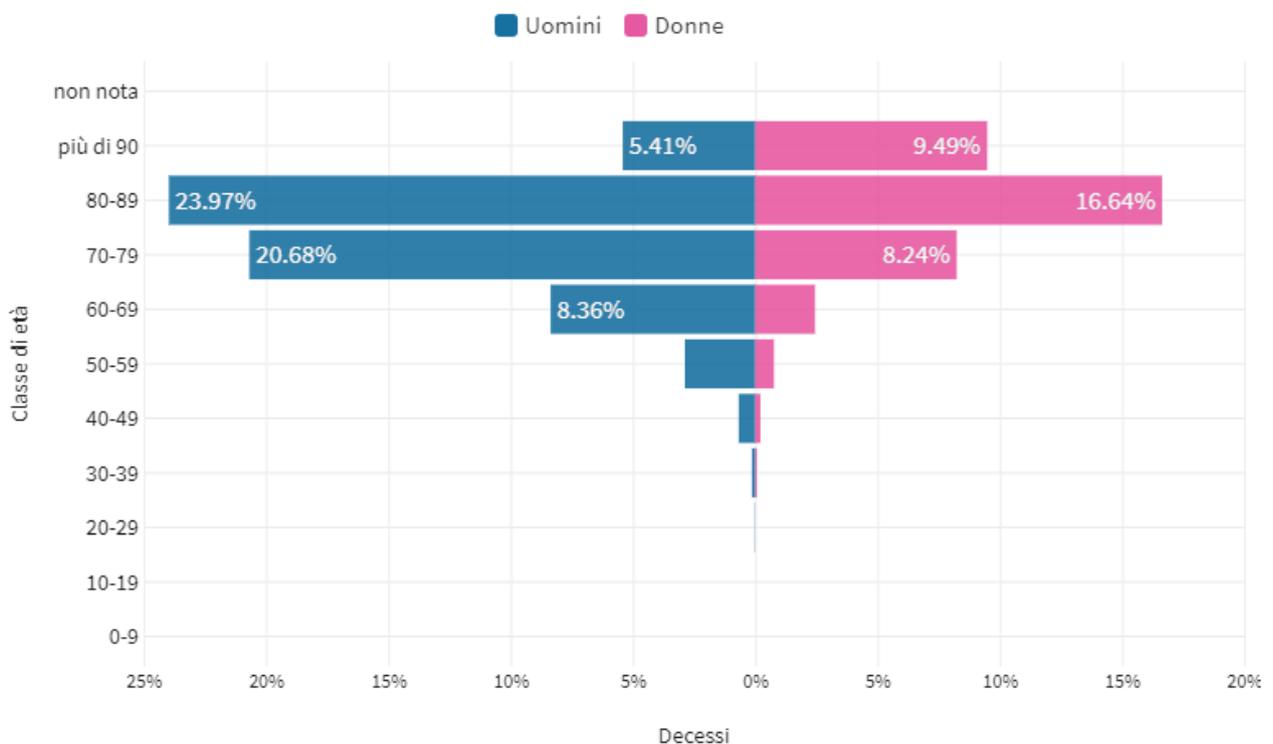
Distribuzione dei contagi per fascia d'età e sesso

Il grafico è basato sui dati aggiornati al 28 aprile 2020



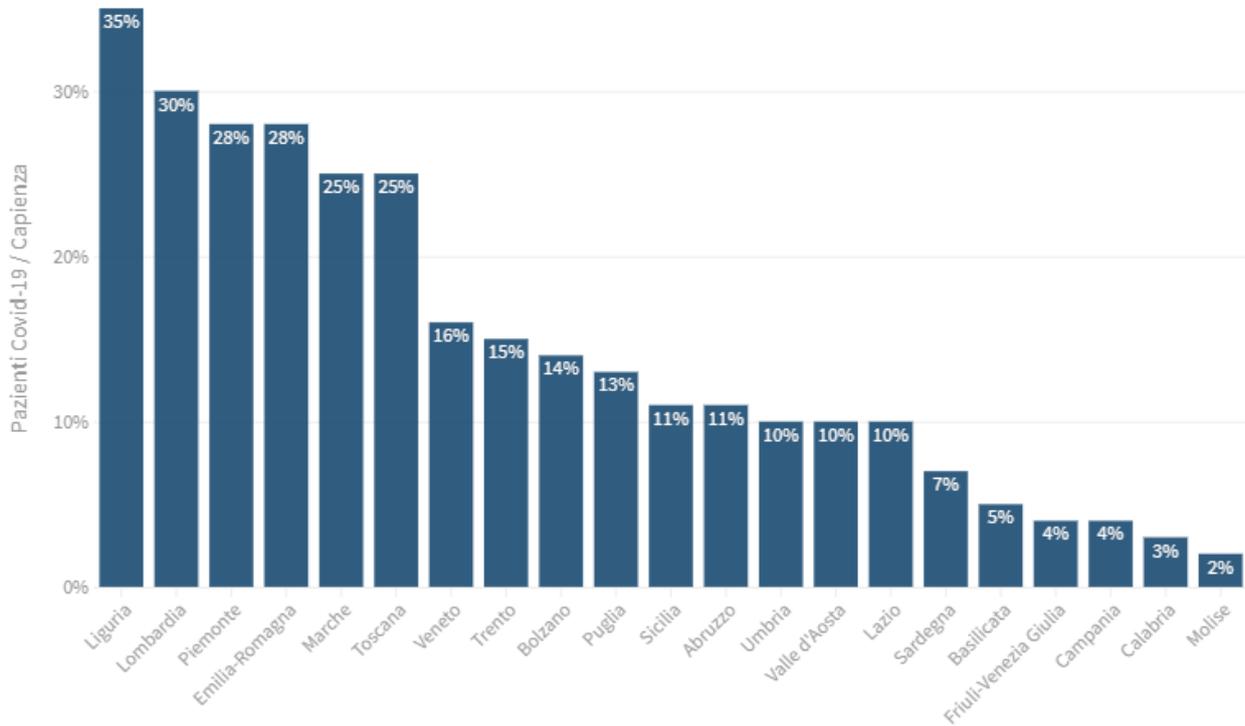
Distribuzione dei decessi per fascia d'età e sesso

Il grafico è basato sui dati aggiornati al 28 aprile 2020

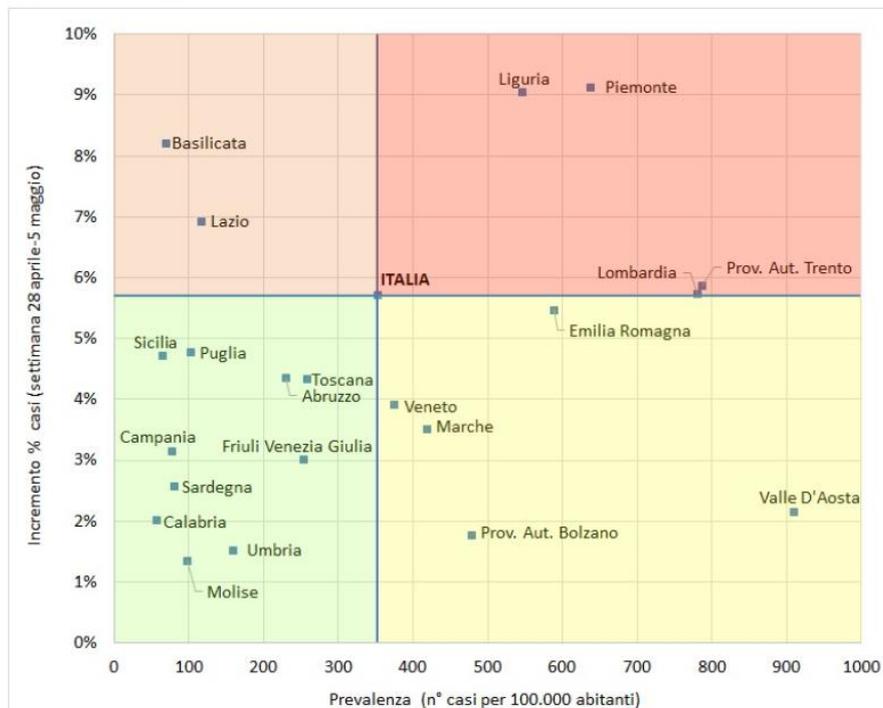


Pazienti Covid-19 in terapia intensiva per capienza

Ultimo aggiornamento: 5 maggio 2020 - ore 18,30. Dati del ministero della Salute

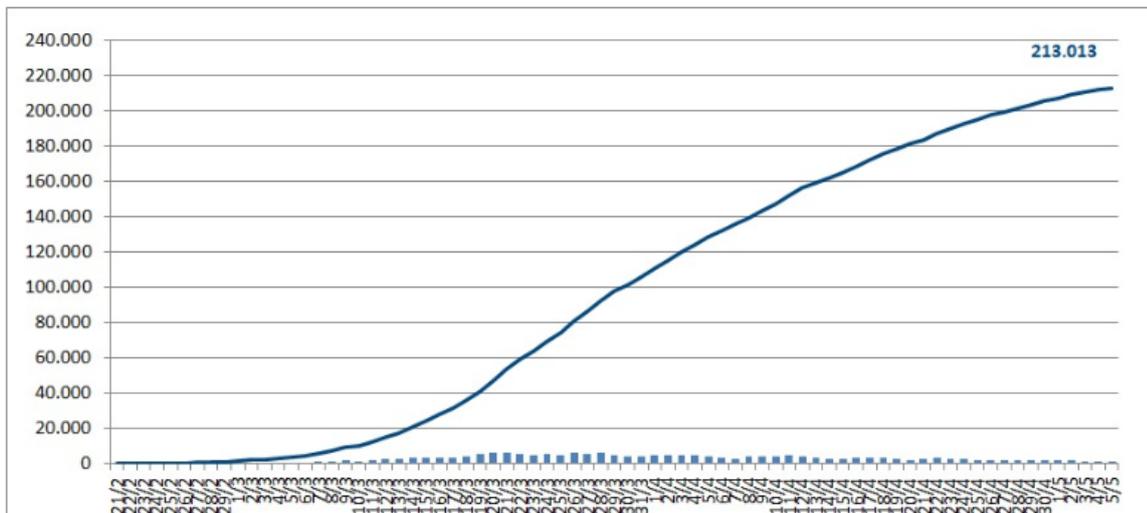


Il grafico illustra il posizionamento delle Regioni in relazione alle medie nazionali di prevalenza e incremento percentuale dei casi (settimana 28 aprile - 05 maggio)



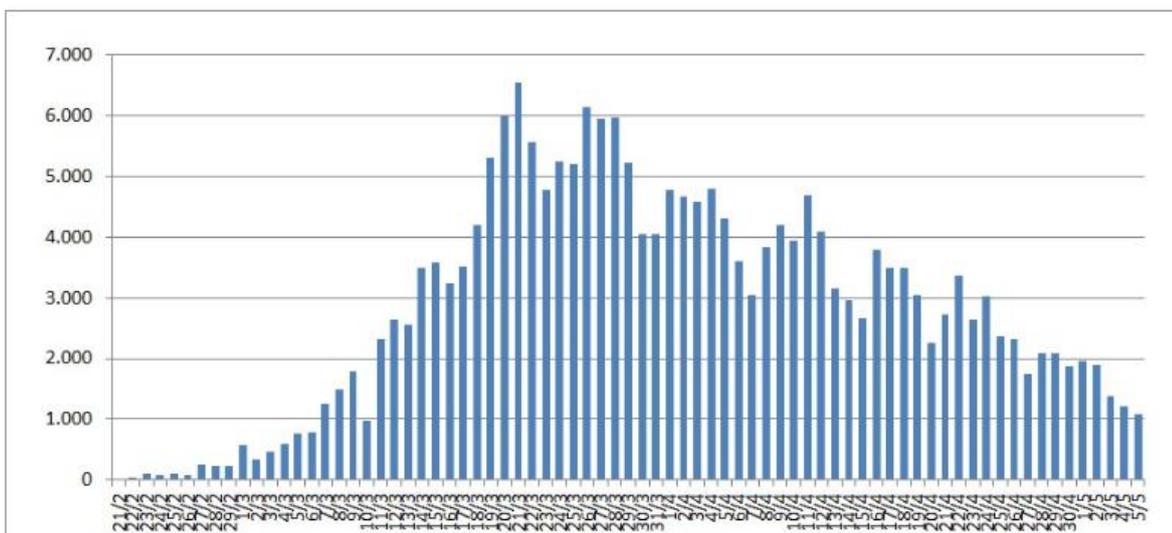
Andamento dei casi di COVID-19

Il grafico illustra l'aumento in termini assoluti dei casi di infezione da Coronavirus in Italia.



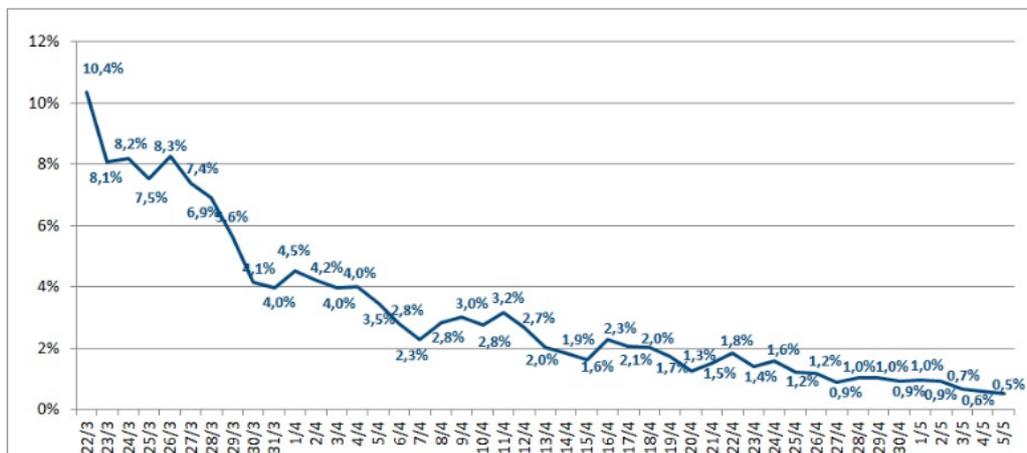
Incremento assoluto dei casi di COVID-19

Il grafico illustra i nuovi casi giornalieri di infezione da Coronavirus in Italia.



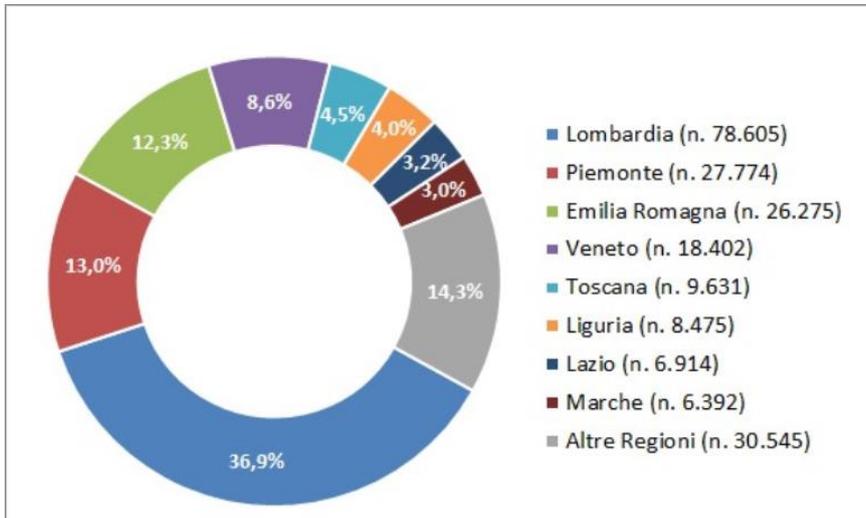
Incremento percentuale dei casi di COVID-19

Il grafico illustra, per ciascun giorno, l'aumento percentuale del totale dei casi confermati rispetto al giorno precedente.



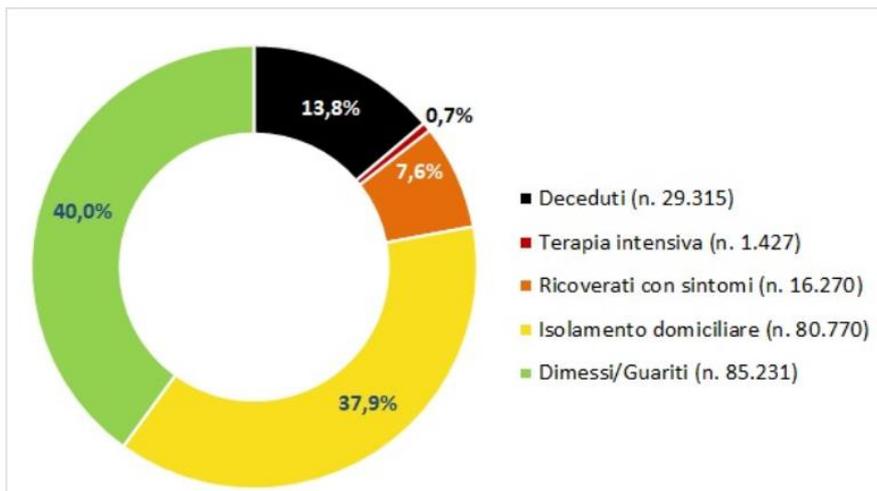
Distribuzione geografica dei casi di COVID-19

Il grafico illustra la distribuzione geografica dei casi di infezione da Coronavirus in Italia in termini percentuali e assoluti.



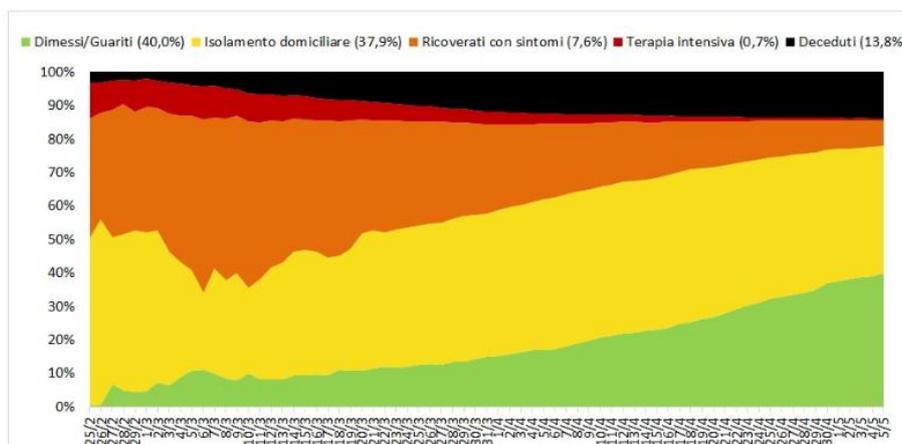
Casi di COVID-19: pazienti isolati, ricoverati, guariti, deceduti

Il grafico illustra la percentuale dei casi di infezione da Coronavirus in Italia suddivisi per setting assistenziale (isolamento domiciliare, ricovero ospedaliero, ricovero in terapia intensiva) e la percentuale di pazienti guariti e deceduti.



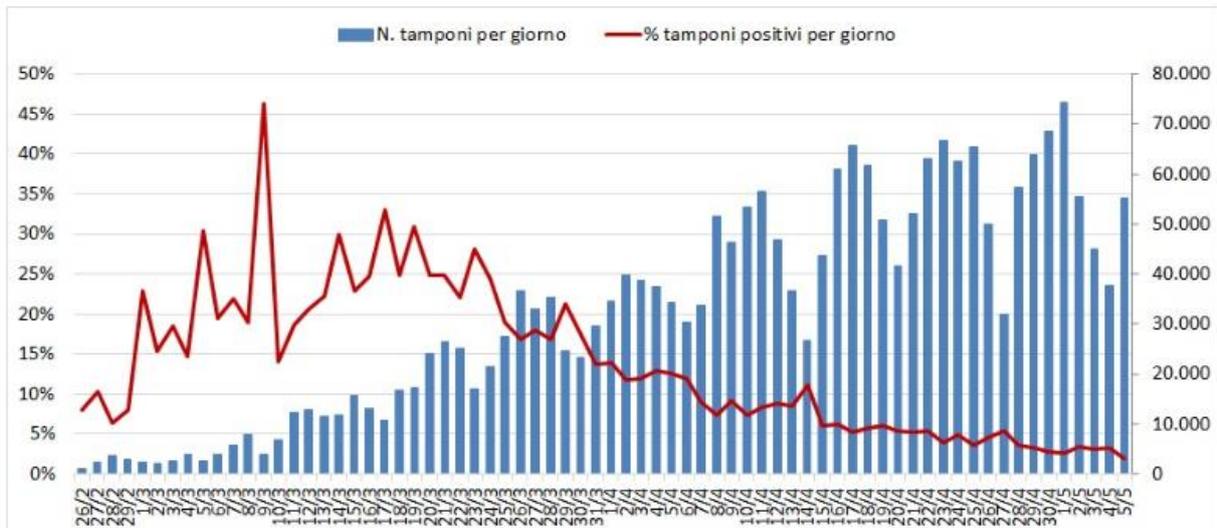
Casi di COVID-19: andamento giornaliero pazienti isolati, ricoverati, guariti, deceduti

Il grafico illustra la percentuale giornaliera dei casi di infezione da Coronavirus in Italia suddivisi per setting assistenziale (isolamento domiciliare, ricovero ospedaliero, ricovero in terapia intensiva) e la percentuale giornaliera di pazienti guariti e deceduti.



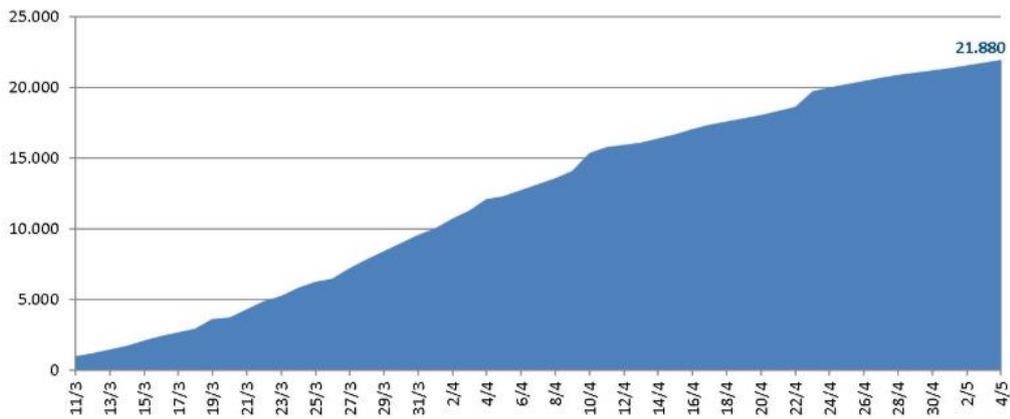
Casi di COVID-19: andamento giornaliero dei tamponi

Il grafico illustra il numero di tamponi eseguiti e la percentuale di tamponi positivi per giorno.



Numero di operatori sanitari con infezione da Coronavirus in Italia

Il grafico illustra i nuovi casi giornalieri e il numero totale di casi di infezione da Coronavirus tra gli operatori sanitari in Italia.



Come ripensare il sistema sanitario dopo questa pandemia

Ormai è assodato che il COVID 19 ha mostrato la necessità di ridisegnare in modo generativo il Sistema Sanitario Nazionale. Qui proponiamo alla luce di alcuni apprendimenti derivanti dalla pandemia quali sono le questioni centrali per ripensare il Sistema Sanitario per il tempo che verrà. Si tratta di ripensare o rilanciare alcuni caratteri che già aveva in sé il nostro sistema sanitario ma che le politiche di austerità di questi decenni e il modello imperante di politiche genuflesse al new public management degli ultimi anni hanno di fatto stravolto

Mara Tognetti

Professore Ordinario di Sociologia Generale

Dipartimento di Scienze Politiche

Università degli Studi di Napoli Federico II

Alcuni insegnamenti

La pandemia da COVID-19 è, per usare un linguaggio sociologico, un fatto sociale totale, ossia un fatto che coinvolge l'individuo e il sistema sociale a livello micro, meso e macro. Si tratta di un evento sistemico. **Edgar Morin**[\[1\]](#) descrive così la pandemia in corso:

“Stiamo vivendo una tripla crisi: quella biologica di una pandemia che minaccia indistintamente le nostre vite, quella economica nata dalle misure restrittive e quella di civiltà, con il brusco passaggio da una civiltà della mobilità all'obbligo dell'immobilità. Una policrisi che dovrebbe provocare una crisi del pensiero politico e del pensiero in sé. Forse una crisi esistenziale salutare. Abbiamo bisogno di un umanesimo rigenerato, che attinga alle sorgenti dell'etica: la solidarietà e la responsabilità, presenti in ogni società umana. Essenzialmente un umanesimo planetario”. [Edgar Morin,].

Ci troviamo a vivere un evento di portata mondiale, una patologia delle interconnessioni, che modificherà la nostra cultura, il nostro essere al mondo. In questa sede non possiamo affrontare tutte le diverse dimensioni e implicanze della pandemia di COVID-19, ci concentreremo sui temi della salute. Innanzitutto analizzeremo alcuni apprendimenti generali per poi delineare i punti essenziali intorno ai quali sarà necessario ridisegnare il Sistema Sanitario del futuro

Che cosa abbiamo imparato

La pandemia da COVID-19 ha rimesso al centro delle decisioni pubbliche e delle priorità individuali i temi riguardanti la salute, sia collettiva che individuale, quale bene comune. Ha evidenziato che, come sostiene **Amartya Sen**[\[2\]](#), la salute è un bene essenziale per l'individuo. La sua promozione e il suo mantenimento sono fondamentali affinché ogni persona possa essere un attore a pieno titolo della società.

L'emergenza sanitaria ha evidenziato che la salute è un bene che ha una valenza anche di tipo economico, non solo perché si producono prodotti e merci dedicate (dispositivi medicali, farmaci, vaccini, sistemi di protezione, app, filiera biomedicale, strumenti di telemedicina, personale sanitario, ecc.) ma anche perché l'economia e il lavoro richiedono individui in salute e contesti sani che favoriscano la salute. Gli ambienti di lavoro, infatti, non possono solo produrre merci ma devono anche produrre salute garantendo il benessere e la sicurezza dei lavoratori e delle lavoratrici.

E' emerso poi come la salute sia un bene essenziale per la sicurezza di un paese (economica, militare, commerciale)

ed essa rappresenta un diritto di cittadinanza inalienabile, capace di garantire le libertà di scelta degli individui. In questa fase di COVID-19 abbiamo potuto osservare che in alcuni che per garantire la salute si possa correre il rischio di interferire con la libertà individuale e collettiva. In alcuni Paesi si è colto questa emergenza come occasione per restringere le libertà degli individui, si veda il caso dell'Ungheria.

La storia della medicina e lo sviluppo della clinica ci forniscono numerosi esempi di restrizioni delle libertà e dei diritti sociali, civili e culturali in nome della salute, ricordiamo a tal proposito la storia degli ospedali psichiatrici (**Micheli**[\[3\]](#)). Pur condividendo l'esigenza di un maggiore controllo sociale per ridurre la diffusione della pandemia, dobbiamo prestare particolare attenzione alle nuove forme che questo assume in quanto possono essere lesive delle libertà fondamentali di una società.

I dati relativi ai contagi, la velocità di diffusione del virus COVID-19, il numero dei Paesi e dei continenti interessati, hanno mostrato che la salute ha carattere individuale, locale, nazionale e globale. Che non può esserci salute per i singoli se non si ha salute per tutti. Tutti gli ambienti e i contesti debbono generare salute a partire dai luoghi di Lavoro (medicina del lavoro) compresi quelli preposti alla cura. La salute non può che essere un carattere centrale di tutte le politiche pubbliche.

Abbiamo poi avuto ulteriore conferma del fatto che la salute è legata ai comportamenti, alle abitudini, agli stili di vita oltre che in alcuni casi alla presenza di farmaci. Così come le istituzioni totali (RSA, carceri e in alcuni casi gli stessi ospedali) possono produrre malattia, in questo caso diffondere il contagio, la iatrogenesi di cui ci ha parlato **Illich**[\[4\]](#), ossia la produzione di malattia a seguito degli effetti negativi dell'intervento medico.

La pandemia in corso ha anche evidenziato quanto le nuove tecnologie, la e-health e la telemedicina siano importanti e utili nei processi di cura e sia possibile superare il *digital divide* nell'uso di questi strumenti, così come l'utilità della robotica sia per attività di routine come somministrare farmaci, ma anche per agire in ambienti "sporchi" da COVID-19.

E' apparso chiaro che la presenza di un sistema sanitario pubblico ed universalistico sia dirimente rispetto agli esiti di salute, di malattia e di mortalità. Basti confrontare la situazione del nostro sistema sanitario, pur con le molte criticità della fase attuale (il suo modello di spesa, le destinazioni e le scelte che l'hanno orientata, il sotto finanziamento, la carenza di organico, lo smantellamento dei servizi di prevenzione, ecc.), e quello degli Stati Uniti, nel garantire accesso alle cure.

Indipendentemente dal modello verso il quale si sono orientate le diverse Regioni (ognuna con il proprio sistema sanitario determinando così la convivenza di venti e più sistemi sanitari, in un solo Paese) la presenza di un servizio sanitario pubblico ed universalistico si è confermato comunque una risorsa centrale, ben oltre gli errori e i limiti dei singoli casi.

La differenza è proprio riconducibile all'organizzazione dei singoli servizi sanitari e ai diversi esiti in termini di decessi, di ricoveri e di contagi, di cui abbiamo un esempio illustrativo mettendo a confronto il caso della Regione Lombardia con quello della Regione Veneto, le quali hanno fatto scelte opposte, la prima ha privilegiato il ricovero ospedaliero, la seconda più i servizi del territorio, con esiti di mortalità e di contagio assai diversi a sfavore della Lombardia.

Nel confronto fra le due Regioni non va sottovalutato che stiamo paragonando territori che hanno velocità di sviluppo e produttive differenti e specifici, si pensi alla densità di popolazione, agli scambi internazionali, alle attività industriali, alle modalità d'interazione sociale, al sistema dei trasporti e non ultimo il numero delle strutture sanitarie.

Abbiamo poi potuto comprendere, sempre in riferimento alle due Regioni citate, come la medicina del territorio (cure primarie e servizi di prevenzione) sia stata dirimente rispetto alla medicina ospedalocentrica.

Stiamo confrontando la medicina dell'iniziativa (cure primarie) e la medicina dell'attesa (assistenza ospedaliera) all'interno di sistemi sanitari considerati tra i più efficienti. Puntare sulle sole strutture ospedaliere, pur riconoscendo che in tempo di COVID tali strutture hanno mostrato una flessibilità e una capacità di trasformazione e di riorganizzazione straordinaria e inimmaginabile, non è stato sufficiente e in alcuni casi errato, perché è necessario produrre condizioni di salute nel territorio. La carenza di posti letto in terapia intensiva, e la non adozione di piani d'intervento per le emergenze, evidenzia l'incapacità a trattare le persone prima della necessità del ricovero sul territorio e al proprio domicilio.

Un ulteriore elemento di apprendimento è legato alla capacità di previsione della pandemia e del suo andamento ed incidenza nei diversi contesti territoriali. Il nostro sistema sanitario e i sistemi sanitari regionali non sono stati in grado di cogliere i segnali in anticipo della virulenza del nuovo coronavirus, ben oltre al fatto che tutti i Paesi del mondo si sono trovati spiazzati da questo evento i cui confini e le relative conoscenze scientifiche sono ancora tutte da tracciare.

Le competenze epidemiologiche, gli osservatori epidemiologici, gli organismi preposti alla analisi delle malattie infettive, in questi anni, al pari di quello che è successo per il sistema territoriale dei servizi, per il personale sanitario, sono stati cancellati o ridotti a meri organismi burocratici, minando così la loro capacità di rilevazione di dati e informazioni utili per orientare e strutturare azioni conseguenti e appropriate. Basti ricordare che nel 2003 era stato istituito il CNESPS (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute) per studiare i casi dell'influenza aviaria e dell'influenza suina. Tale istituto avrebbe dovuto individuare i primi contagi e acquisire i dati per determinare le curve epidemiche, ma nel 2016 è stato chiuso.

Per quanto riguarda gli Osservatori epidemiologici troppo frequentemente sono caselle vuote dell'organigramma Aziendale, perché al pari di molti altri servizi il personale è in numero insufficiente.

Ciò nonostante le epidemie costituiscono una realtà concreta, il cui andamento ciclico ci costringe a fronteggiare periodicamente i loro effetti, e con un ritmo sempre più serrato. Le nostre società si dovranno confrontare con esse sistematicamente. A tal proposito ricordiamo le date delle più recenti pandemie: 1957/58 influenza asiatica; 1968/69 influenza di Hong Kong; 1997 l'influenza aviaria, 2002/03 la SARS; 2009 l'influenza suina; 2015 la MERS; e 2019/20 COVID-19.

E' emerso altresì che la diffusione del COVID-19 non è tanto o solo una questione virale, esso pone problemi che oltrepassano l'ambito strettamente medico, pur nella sua centralità. La pandemia, che ha rilanciato e legittimato il ruolo degli esperti e degli scienziati, pur esigendo indicazioni generali non può essere affrontata in modo standardizzato e riduttivo ma richiede una visione pluridisciplinare e sistemica con un forte coinvolgimento di tutti gli attori di un territorio, in considerazione delle specificità locali, senza derogare però alla necessità di garanzie nazionali.

Abbiamo poi appreso, cosa da non sottovalutare, che la pandemia ha un impatto sulle disuguaglianze di salute e sulla distribuzione dei determinanti di salute a seconda dello status socioeconomico: **le pandemie incrementano le disuguaglianze sociali in salute.**

Alla luce di quanto sopra sintetizzato, individueremo alcuni caratteri essenziali di un nuovo sistema sanitario pubblico capace di fronteggiare le emergenze ma anche la quotidianità della salute e della malattia, compresa quella della transizione epidemiologica, delle cronicità, delle nuove e vecchie dipendenze che assieme alle disuguaglianze di salute rappresentano le nuove sfide per la salute futura.

Dal nostro punto di vista si tratta di ripensare o rilanciare alcuni caratteri che già aveva in sé il nostro sistema sanitario ma che le politiche di austerità di questi decenni e il modello imperante di politiche genuflesse al new public management degli ultimi anni hanno di fatto stravolto.

Ricordiamo, a puro titolo esemplificativo, che tale tendenza ha interessato la maggior parte dei sistemi sanitari europei, ma l'Italia ha continuato negli anni la sua politica di austerità iniziata con la crisi del 2008 portando ad una riduzione della spesa sanitaria ferma nel 2018 al 6,5% del PIL. Fra il 2007 e il 2017 il personale sanitario è stato ridotto di ben 38000 unità. I posti letto sono passati da 7.2 ogni mille abitanti del 1990 al 3.2 ogni mille abitanti del 2017.

La scoperta tardiva, a epidemia già esplosa, della centralità della salute dell'individuo, l'importanza di investire nella nostra sanità e dare priorità alle reti di cura territoriali di alcuni decisori pubblici è una conferma di come oggi paghiamo scelte che si sono stratificate negli ultimi decenni.

Da dove cominciare?

Poiché è ormai assodato che il COVID-19 non sparirà d'incanto, in attesa del vaccino che richiederà un tempo non immediato, bisognerà attrezzare un sistema sanitario capace di fronteggiare le emergenze, più resiliente e più equo. Parallelamente dobbiamo rilanciare il nostro sistema sanitario intorno a pratiche di cura strutturate e allo stesso tempo flessibili tali da garantire il fronteggiamento di vecchie e nuove patologie, avendo presente gli scenari futuri di salute e di malattia^[5] (Tognetti Bordogna 2017).

Questa drammatica e difficile esperienza deve diventare un'occasione importante per ripensare il nostro sistema sanitario e non solo, proprio perché non saremo più come prima. Si tratta di una sfida generativa che va colta da subito. Sui tempi brevi ovviamente non ci resterà che seguire le indicazioni che ci verranno fornite nei prossimi mesi e che così sono state sintetizzate dal Ministro della salute: mascherine e scrupoloso distanziamento sociale (distanziamento spaziale) nei luoghi di vita e di lavoro; rafforzamento delle reti sanitarie locali; Covid Hospital; tamponi e test sierologici su larga scala, una volta che questi ultimi verranno validati; e strategie di contact tracing e di teleassistenza con l'utilizzo delle nuove tecnologie.

Servirà anche un trattamento tempestivo, potenziando la medicina territoriale, quest'ultima apparsa la cenerentola delle cure in molte Regioni, rafforzamento delle USCA (unità speciali di continuità assistenziale) per la presa in carico precoce e la cura a domicilio dei pazienti COVID. Fondamentali saranno linee d'indirizzo puntuali per un coordinamento fra questi servizi onde evitare la frammentazione dei servizi e delle decisioni come emerso nel corso della pandemia e per evitare di sovraccaricare gli ospedali e scongiurare ricoveri tardivi in terapia intensiva.

Un maggior coordinamento fra centro e periferia, fra scelte nazionali e scelte territoriali, anche se la riforma del titolo V andrebbe rivista non solo alla luce degli errori e delle criticità mostrate dai diversi sistemi sanitari regionali, dalle differenti scelte dei singoli Governatori, ma anche per quelle emerse all'interno della protezione civile, la cui articolazione regionale ha costretto a ricorrere ad un commissario speciale per garantirne il buon funzionamento.

Rilancio della prevenzione, la complessità delle malattie con il loro carattere di cronicizzazione, nonché delle pandemie, il peso che assumono nella loro incidenza le condizioni di vita e le caratteristiche degli ambienti richiedono che la prevenzione, quella vera di maccacariana memoria (Maccacaro^[6]) sia rimessa al centro del sistema di cura. Solo la rimozione dei fattori di rischio e il cambiamento degli stili di vita garantirà una salute migliore per tutti.

Aumento della Health Literacy, ossia della capacità delle persone di acquisire un livello di conoscenze e abilità personali tali da contribuire al miglioramento della salute individuale e di comunità, mediante il cambiamento degli stili di vita individuali nonché delle proprie condizioni di vita. Una adeguata Health Literacy consentirà agli individui di fare scelte migliori per se stessi e per la propria comunità.

L'interdipendenza, sempre più elevata, fra ambienti di vita e di lavoro, ma la stessa epidemia con i suoi caratteri, pongono come prioritaria la **promozione della salute nei luoghi di vita e di lavoro**. Sono proprio gli ambienti di lavoro che necessitano di un radicale intervento per la garanzia della salute dei lavoratori, per cicli produttivi sani e

ambienti che producano benessere oltre che manufatti. Ancora una volta bisogna potenziare le risorse di professionisti dedicati ma si tratta anche di introdurre metodologie, pratiche di coinvolgimento e di attivazione dei lavoratori su questioni che sono state lasciate scivolare troppo frequentemente in secondo piano in nome della produttività fine a se stessa.

Incremento della medicina territoriale e delle cure di prossimità, che sono state sistematicamente smantellate in questi decenni. Oltre ad un potenziamento degli organici è necessario ricomporre la frammentazione fra i diversi sistemi di cura, ospedalieri e territoriali, i quali non possono che costituire un unico sistema basato su di un piano organico. Abbiamo grandi esempi a cui tornare ad ispirarci, i distretti socio sanitari, le case della salute nei progetti originali. All'interno di questo sistema si dovrà agire per garantire un ruolo più attivo sia dei medici di famiglia, dei pediatri di libera scelta e degli altri medici di medicina generale quale interfaccia effettiva e di snodo fra specialistica e cittadini, a partire dalla medicina associata.

Un sistema integrato concreto che si fonda sulla grande disponibilità di tecnologie della comunicazione e dei big data.

Servono però indicazioni precise perché tali strutture diventino una rete attiva per eliminare il rischio della frammentarietà degli interventi che abbiamo sperimentato con costi umani elevatissimi e vere e proprie stragi (basti pensare alle RSA non solo con i suoi troppi morti ma anche con i molti errori di gestione dei contagi, la non adozione di misure restrittive se non troppo tardi, la mancanza di dispositivi di sicurezza, ecc.). Una soluzione possibile potrebbe essere quella di pensare ad un centro di coordinamento unico affinché la continuità assistenziale e di ricovero, fra territorio e ospedale, sia garantita.

Incremento della diffusione delle nuove tecnologie e della telemedicina.

L' emergenza che stiamo vivendo ha concretamente mostrato come sia possibile fare un passo avanti per tutti (i lavoratori con il cosiddetto lavoro leggero, gli insegnanti con le lezioni da remoto; i professionisti della salute con la telemedicina, ecc.) per una reale diffusione di nuove tecnologie in tutti i territori e in tutte le strutture della salute. La telemedicina che è già utilizzata con successo dalle associazioni di volontariato in molti paesi africani, ma largamente assente nelle nostre strutture pubbliche, consente un effettivo monitoraggio delle condizioni cliniche dei pazienti e un loro controllo da remoto. Oltre a consentire un tipo di assistenza particolarmente utile per pazienti COVID risulta essere strategica per tutti coloro, come gli anziani, che sono affetti da pluri-patologie e che non necessitano del ricovero (spesso fonte di infezioni ospedaliere) ma che non possono gestire da soli la propria condizione di salute perché privi di reti di cura, o perché vivono in zone poco servite o sono isolati nei territori montani o nelle aree interne meno ricche di risorse. Così come la robotica non potrà essere riservata a settori di nicchia quale la chirurgia ma dovrà diventare parte del sistema per operazioni semplici o routinarie, come già succede in altri Paesi.

Poiché le pandemie aumentano le disuguaglianze sociali in salute oltre a prevedere misure di sostegno a partire da quelle economiche per le persone e i nuclei in difficoltà **è bene non sottovalutare le disuguaglianze derivanti dalla carenza di risorse tecnologiche** e per evitare l'incremento di tali disuguaglianze e affinché vi possa davvero essere una maggiore diffusione del "lavoro leggero" occorre mettere i cittadini nelle condizioni di poterne usufruire equamente (wi-fi gratuito, per esempio, per docenti e studenti, computer, babysitter per favorire la conciliazione tempi di vita con tempi di lavoro, sostegno di vario tipo per famiglie con basso capitale economico e culturale ecc.).

Strutturazione di un sistema di monitoraggio e di big data, potenziamento degli osservatori epidemiologici. Il monitoraggio dell'andamento delle epidemie, della salute della popolazione, necessita di strutture adeguate sul piano delle competenze e dell'organico per creare una infrastruttura unica che dialoghi e connetta centro e periferia. La presenza di più centri di competenza in materia non allineati e in rete e che agiscono in totale autonomia oltre che non consentire di avere un quadro aggiornato e sistematico della situazione della salute nel nostro Paese, non può fornire informazioni utili in sede di programmazione e di scelta di politica sociale. Il depauperamento degli osservatori epidemiologici in questi anni ne è una conferma. I dati sono utili se concorrono

a costruire informazioni a disposizione dei decisori pubblici e non ultimo degli studiosi indipendentemente dallo specifico disciplinare, oltre che dei cittadini che ne fanno richiesta.

Creazione di una rete di ospedali sia ad alta specializzazione sia che possano garantire la continuità di cura rispetto al territorio.

Sarà necessario ripensare la rete ospedaliera e le sue interconnessioni, indipendentemente dalla natura profit o non profit delle singole strutture. Ripensare il loro modello organizzativo. Probabilmente dovremo pensare ad alcuni HUB ospedalieri e a diversi ospedali che fanno della continuità assistenziale il loro punto di forza.

Molti altri sono gli aspetti che richiederebbero un ripensamento, una riorganizzazione, per un miglioramento del nostro sistema sanitario pubblico, che indipendentemente dalle sue articolazioni non può che tornare ad essere nazionale, ma sarà dirimente rilanciare il tema della salute in tutte le politiche pubbliche.

Dobbiamo cominciare ad agire subito e non dopo perché la “ricostruzione” va pensata e programmata e occorre che vi siano dedicate risorse finanziarie adeguate. Il nostro sistema sanitario ha retto perché i suoi professionisti si sono mostrati nella loro straordinarietà, ma è urgente un ripensamento profondo ed un rilancio del servizio sanitario nazionale, alla luce di un nuovo paradigma in cui il cittadino è messo al centro.

Ricordiamo che i principi fondanti della legge istitutiva del servizio sanitario nazionale (833/78) erano la prevenzione negli ambienti di vita e di lavoro, il territorio con i suoi servizi territoriali e le specificità territoriali, quale ambito privilegiato di produzione e tutela della salute.

Riferimenti:

[1] E. Morin, Intervista in Avvenire, marzo 2020

[2] A. Sen, La libertà individuale come impegno sociale, Laterza, Bari, 2003

[3] G. Micheli, Il vento in faccia. Storie e sfide presenti di una psichiatria senza manicomio, FrancoAngeli, Milano, 2013

[4] I. Illich, Nemesi medica, Mondadori, Milano, 1977

[5] M. Tognetti Bordogna, Nuovi scenari di salute. Per una sociologia della salute e della malattia, FrancoAngeli, Milano, 2017

[6] G.A. Maccacaro, Per una medicina da rinnovare- Scritti 1966-76, Feltrinelli, Milano 1979

COSA SI PUÒ FARE E COSA NO A PARTIRE DAL 4 MAGGIO

LE ULTIME REGOLE DISPOSTE DAL DPCM DEL 26 APRILE

	Dal 4 maggio	Prossimo step
 Visite ai parenti	SI	-
 Visite ai fidanzati	SI	-
 Visite agli amici	NO	-
 Autocertificazione	SI	-
 Spostamenti nella regione	SI	-
 Spostamenti fuori regione	NO	-
 Ristorante	NO	1 giugno
 Shopping	NO	18 maggio
 Mezzi pubblici	SI	-
 Cinema, teatri, discoteche	NO	-
 Parrucchieri	NO	1 giugno
 Funerali	SI	-
 Matrimoni	SI	-
 Santa messa	NO	11 maggio
 Passeggiate	SI	-
 Jogging	SI	-
 Palestra (e altri centri sportivi)	NO	-
 Allenamento personale	SI	-
 Allenamento di squadra	NO	18 maggio
 Parco	SI	-
 Area giochi per bambini	NO	-
 Musei e mostre	NO	18 maggio

* Non sono soggetti all'obbligo i bambini al di sotto dei 6 anni, nonché i soggetti con forme di disabilità non compatibili con l'uso continuativo della mascherina.

La salute produce ricchezza, anche per questo serve una vera riforma

Per andare d'accordo con il pil quello che produce la sanità deve essere considerato una ricchezza. Se la sanità produce ricchezza cade il problema della compatibilità. Non ha senso che la ricchezza sia compatibile con la ricchezza. Per ricchezza non intendo solo quella prodotta con tutta l'industria para-medica (farmaci, device, bio-tecnologie, ecc) ma intendo prima di tutto la produzione tout court della salute, dalla prevenzione alla cura

Ivan Cavicchi.

Riassunto: il dopo covid-19 vedrà la sanità con nuovi e pesanti problemi di sostenibilità ([QS, 27 aprile 2020](#)). Siccome il modo di affrontare questo problema negli anni ha portato, la sanità al limite della controriforma, per non perdere la sanità pubblica, è necessario ridiscuterlo ([QS, 30 aprile 2020](#)) mettendo in campo una "quarta riforma".

Soprattutto per ragioni di fruibilità, considerando che le questioni che vorrei trattare sono tante, penso che sia meglio per chi legge, anche se il discorso è unico, divedere i suoi ragionamenti in due parti e quindi in due articoli.

Spesa e costo

Tutti conoscono la differenza che esiste tra il concetto di "spesa" e quello di "costo":

- La prima è semplicemente una assegnazione di risorse alla sanità decisa con delle leggi finanziarie o di bilancio,
- Il secondo è la spesa necessaria per produrre risultati di salute acquistando e organizzando i mezzi di produzione necessari.

Tutti nostri guai nascono da tre idee che con il senno di poi si sono rivelate pessime, garantire:

- La sostenibilità della sanità pubblica intervenendo "solo" sulla quantità di spesa da assegnare, la compatibilità tra spesa sanitaria e PIL,
- Il governo della spesa "solo" per via amministrativa quindi non solo escludendo il lavoro ma assumendolo come la principale controparte.

La ragione di ciò è piuttosto scontata: intervenire sulla spesa è più semplice soprattutto per politici economisti e amministratori che non intervenire sui costi:

- Per la prima non serve nessun particolare conoscenza del sistema, è quasi una scelta esterna ad esso,
- Per i secondi al contrario serve una profonda conoscenza del sistema, è una scelta interna, e obbliga quanto meno a quello che si definisce "reengineering dei processi" cioè a "inventare" ciò che costa meno e da di più.

Sono 40 anni che garantiamo la compatibilità tra spesa sanitaria e PIL tagliando sulla prima, contenendo, risparmiando, sotto-finanziando e privatizzando. Ricordo ancora, come se fosse adesso, la conversione in legge del decreto-legge 12 settembre 1983, n. 463, "Misure urgenti in materia previdenziale e sanitaria e per il contenimento della spesa pubblica".

Era il governo Craxi, c'era il pentapartito e il ministro della sanità era Costante Degan. Da allora in poi non abbiamo fatto altro che contenere spesa. Per contenere meglio abbiamo fatto altre due riforme, abbiamo trasformato le usl in asl, abbiamo fatto i riordini e i piani di rientro, abbiamo provato senza riuscirci a fare la spending review, ma, dannazione, tutto sostanzialmente a costi strutturali invariati.

Due esempi:

- Abbiamo tagliato il numero dei posti letto senza mai intervenire sui costi strutturali del sistema ospedaliero perché da almeno un secolo il modello ribadito anche di recente dal dm 70 è sempre quello. Per non fare torto ai direttori generali aggiungo che negli ospedali grazie a loro (cioè a quelli bravi) si è risparmiato sugli acquisti, si sono ridotti gli sprechi, si sono razionalizzate alcune procedure, ma sempre a costi strutturali invariati.
- Il defanziamento programmato, messo in discussione prima del covid-19, almeno nelle intenzioni, dal ministro Speranza, adottato dal governo Renzi nel 2014, era un'idea mitigata di tagli lineari, infatti non era altro che una riduzione progressiva della spesa sanitaria nel tempo al fine di ridurre la sua incidenza sul PIL, ma sempre a costi strutturali invariati.

I costi strutturali: oltre l'atto amministrativo e oltre il governo monocratico

Definisco "costi strutturali" quelli che, altri, definiscono "fissi". Caratteristici di una struttura, di un modello, di un paradigma, essi:

- Non sono facilmente modificabili nel breve termine,
- Una volta che li hai determinati, quelli sono e quelli restano,
- Si modificano modificando il modello che li spiega e li giustifica.

Quindi se si volesse fare sostenibilità, intervenendo non sulla spesa ma sui costi, sarebbe necessario avere per forza un pensiero riformatore cioè cambiare i modelli. Ma non solo. Governare i costi strutturali significa due cose:

- Andare oltre l'atto di gestione puramente amministrativo,
- Condividere il loro governo.
- con chi con le loro prassi li determina cioè inventare un'idea di governo quanto meno co-partecipato.

Cambiare linea

Aver perseguito obiettivi di sostenibilità intervenendo solo sul contenimento della spesa ci ha fatto pagare un sacco di prezzi:

- il sistema è stato spinto verso la privatizzazione,
- tutto e tutti sono stati assoggettati ad un gestionismo ottuso, quasi censorio,
- la reputazione sociale dei servizi e delle professioni ma anche dei direttori generali è stata rovinata,
- i diritti delle persone sacrificati,
- le disuguaglianze storiche nel paese accentuate...

...ma, quel che è peggio, è che la politica di contenimento forzoso della spesa, dopo 40 anni non ha risolto la questione della sostenibilità cioè il problema del rapporto tra spesa sanitaria e PIL.

Per il PIL, almeno fino al covid-19, i sacrifici della sanità non sono mai bastati perché, per l'economia, che non è mai stata in buona salute, la sanità pubblica, ha sempre rappresentato una spesa per definizione incompatibile con il suo sviluppo. Oggi, dopo il covid-19, il discorso spero sia cambiato. Ma non è detto. Non la faccio lunga, ma per me, dopo il covid-19, per affrontare la questione sostenibilità è necessario cambiare linea.

Basta:

- Intervenire sulla spesa si intervenga sui costi,
- Intervenire "sull'oneroso", si intervenga sul "costoso" o meglio sull'inutilmente costoso e sul costoso ma costoso in altro modo,
- Basta assoggettare le professioni a superati amministrativismi aziendali quindi basta aziende,
- Inventiamoci un'altra cosa per esempio delle belle "agenzie per la salute" a gestione diffusa,
- Prendersela con i diritti, i costi si possono ridurre ripensando i modelli a parità di diritti,

- Tagliare, bloccare, snaturare, sottofinanziare, ciò che si deve fare è cambiare, ripensare, reinterpretare, i modelli, quelli che abbiamo costano più di quello che potrebbero costare se ripensati.

Basta compatibilità

Oltre a cambiare l'oggetto da governare, dalla spesa ai costi, si tratta di uscire, come ho detto già tante volte, dalla logica della compatibilità tra spesa e PIL. Cioè di emanciparci da una tirannia quella del PIL. Si tratta di trovare un modo per impedire che la sanità si adatti semplicemente ai problemi del PIL perché, ribadisco, se dopo il covid-19, ciò dovesse accadere la sanità rischierebbe la controriforma.

Come tutti sanno, perché spiegato ormai innumerevoli volte, un modo di ragionare diverso dalla compatibilità è quello che ho proposto di definire "compossibilità". Essa come è noto è una politica diversa, e vale come la rimozione delle contraddizioni che esistono in un sistema tra economia e sanità, tra spesa e costi, tra organizzazioni e risultati, tra risultati e costo del lavoro, tra sanità e società, tra formazione e lavoro ecc.

Per rimuovere le contraddizioni bisogna cambiare tutto quanto le determina (organizzazioni, prassi, modi di fare, autonomie, retribuzioni, metodologie, formazione ecc. Assumendo le contraddizioni come costi inutili, cioè alla stregua degli sprechi, la loro rimozione ha l'effetto di ridurre la costosità complessiva del sistema e quindi di rendere inutile qualsiasi politica di compatibilità ma anche di far funzionare meglio il sistema.

Rimuovere le contraddizioni vale come aumentare l'adeguatezza di un sistema sapendo che un sistema più adeguato è anche meno costoso e socialmente più accettabile. Un sistema si definisce adeguato se ha un alto grado di compossibilità cioè se ha eliminato le tante e varie contraddizioni che sono al suo interno. Guarda caso, la compossibilità è la strada principale per la riduzione dei costi strutturali. Il costo di un ospedale, ad esempio, si può ridurre ma solo perché si possono rimuovere le tante contraddizioni che sono al suo interno.

La salute quale ricchezza

Per andare d'accordo con il PIL quello che produce la sanità deve essere considerato una ricchezza. Se la sanità produce ricchezza cade il problema della compatibilità. Non ha senso che la ricchezza sia compatibile con la ricchezza. Per ricchezza non intendo solo quella prodotta con tutta l'industria para-medica (farmaci, device, biotecnologie, ecc) ma intendo prima di tutto la produzione tout court della salute, dalla prevenzione alla cura.

Mi auguro che, dopo il covid-19, l'economia abbia imparato cosa voglia dire il valore economico della salute. Le pandemie uccidono tanto le persone che i sistemi economici. Oggi l'economia a meno di regredire con la privatizzazione a superate idee di "welfare on demand", per prima cosa ha tutto l'interesse di riformare l'idea di sostenibilità e di uscire dalle politiche compatibiliste sulla spesa.

Sia la vecchia idea di prevenzione che il vecchio Ssn vanno riformati. ([QS, 20 aprile 2020](#)). (*Fine prima parte*).

4 maggio 2020

IMPATTO DELL'EPIDEMIA COVID-19 SULLA MORTALITÀ TOTALE DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE PRIMO TRIMESTRE 2020

Questo Rapporto è prodotto congiuntamente dall'Istituto nazionale di statistica e dall'Istituto Superiore di Sanità (Iss). L'obiettivo è fornire una lettura integrata dei dati epidemiologici di diffusione dell'epidemia di Covid-19 e dei dati di mortalità totale acquisiti e validati da Istat. I principali risultati sono presentati a livello provinciale e per aggregazioni di province, sia per criteri di natura amministrativa (regioni, ripartizioni) sia sulla base del grado di diffusione dell'epidemia Covid-19 nelle province stesse, rispetto a tre classi individuate.

I dati di mortalità totale commentati si riferiscono al primo trimestre consolidato 2020 e riguardano 6.866 comuni (87 % dei 7.904 complessivi). Si tratta della prima volta che l'Istat diffonde questa informazione riferita a un numero così consistente di comuni. Ciò è stato possibile grazie all'integrazione della fonte anagrafica (ANPR e comuni) con i dati dell'Anagrafe tributaria¹. L'ampia base dati, relativa all'86% della popolazione residente in Italia, consente di valutare gli effetti dell'impatto della diffusione di Covid-19 sulla mortalità totale per genere ed età nel periodo iniziale e di più rapida diffusione del contagio: marzo 2020.

L'Istituto Superiore di Sanità ha il compito di coordinare la Sorveglianza Nazionale integrata Covid-19, attraverso l'ordinanza 640 della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Protezione Civile del 27/2/2020 (Ulteriori interventi urgenti di protezione civile in relazione all'emergenza relativa al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili).

La Sorveglianza raccoglie dati individuali dei soggetti positivi al Covid-19, in particolare le informazioni anagrafiche, i dati su domicilio e residenza, alcune informazioni di laboratorio e altre sul ricovero e stato clinico (indicatore sintetico di gravità della sintomatologia), sulla presenza di alcuni fattori di rischio (patologie croniche di base) e l'esito finale (guarito o deceduto). I dati, relativi a tutti i casi di Covid-19 diagnosticati microbiologicamente (tampone naso-faringeo positivo a SARS-Cov-2) dai laboratori di riferimento regionali, vengono raccolti dalle Regioni/Province Autonome attraverso una piattaforma web dedicata e aggiornati quotidianamente². I dati commentati nel rapporto sono in continua fase di perfezionamento. Pertanto si è scelto di limitare il periodo di riferimento al primo trimestre del 2020 in modo che l'analisi dell'impatto dell'epidemia Covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente sia effettuata su dati il più possibile consolidati³.

¹ Per le informazioni sulla qualità e copertura dei dati di mortalità si veda la Nota Metodologica allegata al Report.

² Si precisa che i dati della Sorveglianza Nazionale integrata Covid-19 dell'ISS non sono perfettamente allineati con il flusso della Protezione Civile e del Ministero della Salute che riportano dati aggregati inviati giornalmente dalle regioni
<http://opendataidpc.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/b0c68bce2cce478eaac82fe38d4138b1>

³ Data di estrazione della base dati della Sorveglianza integrata 26 aprile 2020, data di estrazione ANPR 28 aprile 2020.

SINTESI DEI PRINCIPALI RISULTATI

■ Il primo caso italiano di Covid-19 viene segnalato in Lombardia il 20 febbraio 2020. L'intera epidemia è stata caratterizzata da una trasmissione locale, a parte i primi 3 casi importati dalla Cina a fine gennaio 2020. Per il contenimento dell'epidemia sono state prese misure preventive di sanità pubblica di "distanziamento sociale" inizialmente localizzate in alcune aree ristrette e via via estese a tutta l'Italia dall'11 marzo 2020 (lockdown).

■ La diffusione geografica dell'epidemia di Covid-19 si presenta eterogenea: è stata molto contenuta nelle Regioni del Sud e nelle Isole, mediamente più elevata in quelle del Centro rispetto al Mezzogiorno e molto elevata nelle regioni del Nord.

■ Nonostante il calo dei contagi dovuto alle misure di "distanziamento sociale" intraprese dai primi giorni di marzo, le curve nazionali dei casi diagnosticati e dei decessi hanno iniziato a decrescere solo negli ultimi giorni di marzo.

■ Il 52,7% dei casi (104.861) è di sesso femminile. L'età mediana è di 62 anni (range 0-100). Nelle fasce di età 0-9 anni, 60-69 e 70-79 anni si osserva un numero maggiore di casi di sesso maschile. Nella fascia di età >90 anni, il numero di soggetti di sesso femminile è più del triplo rispetto a quello di soggetti di sesso maschile probabilmente dovuto alla netta prevalenza di donne in questa fascia di età.

■ La letalità è più elevata in soggetti di sesso maschile in tutte le fasce di età, ad eccezione della fascia 0-19 anni. Nel 34,7% dei casi segnalati viene riportata almeno una co-morbilità (una tra: patologie cardiovascolari, patologie respiratorie, diabete, deficit immunitari, patologie metaboliche, patologie oncologiche, obesità, patologie renali o altre patologie croniche).

■ Dei 14.324 decessi registrati al 31 marzo in persone diagnosticate con Covid-19 ne sono stati considerati in questa analisi 13.710 (96% del totale), selezionati in base alla disponibilità del Comune di residenza nei dati della sorveglianza Integrata Covid-19 e alla presenza del Comune tra gli 6.866 selezionati dall'Istat.

■ Considerando il mese di marzo, si osserva a livello medio nazionale una crescita del 49,4% dei decessi per il complesso delle cause. Se si assume come riferimento il periodo che va dal primo decesso Covid-19 riportato al Sistema di Sorveglianza integrata (20 febbraio) fino al 31 marzo, i decessi passano da 65.592 (media periodo 2015-2019) a 90.946, nel 2020. L'eccesso dei decessi è di 25.354 unità, di questi il 54% è costituito dai morti diagnosticati Covid-19 (13.710). A causa della forte concentrazione del fenomeno in alcune aree del Paese, i dati riferiti a livello medio nazionale "appiattiscono" la dimensione dell'impatto della epidemia di Covid-19 sulla mortalità totale.

■ Il 91% dell'eccesso di mortalità riscontrato a livello medio nazionale nel mese di marzo 2020 si concentra nelle aree ad alta diffusione dell'epidemia: 3.271 comuni, 37 province del Nord più Pesaro e Urbino. Nell'insieme di queste province, i decessi per il complesso delle cause sono più che raddoppiati rispetto alla media 2015-2019 del mese di marzo. Se si considera il periodo dal 20 febbraio al 31 marzo, i decessi sono passati da 26.218 a 49.351 (+ 23.133); poco più della metà di questo aumento (52%) è costituita dai morti riportati al Sistema di Sorveglianza Integrata Covid-19 (12.156). All'interno di questo raggruppamento le province più colpite dall'epidemia hanno pagato un prezzo altissimo in vite umane, con incrementi percentuali dei decessi nel mese di marzo 2020, rispetto al marzo 2015-2019, a tre cifre: Bergamo (568%), Cremona (391%), Lodi (371%), Brescia (291%), Piacenza (264%), Parma (208%), Lecco (174%), Pavia (133%), Mantova (122%), Pesaro e Urbino (120%).

■ Nelle aree a media diffusione dell'epidemia (1.778 comuni, 35 province prevalentemente del Centro-Nord) l'incremento dei decessi per il complesso delle cause nel periodo 20 febbraio-31 marzo è molto più contenuto, da 17.317 a 19.743 (2.426 in più rispetto alla media 2015-2019); il 47% è attribuibile ai morti risultati positivi al Covid-19 (1.151). Infine, nelle aree a bassa diffusione (1.817 comuni, 34 province per lo più del Centro e del Mezzogiorno) i decessi del mese di marzo 2020 sono mediamente inferiori dell'1,8% alla media del quinquennio precedente.

■ L'eccesso di mortalità più consistente si riscontra per gli uomini di 70-79 anni: i decessi aumentano di circa 2,3 volte tra il 20 febbraio e il 31 marzo; segue la classe di età 80-89 (quasi 2,2 volte di aumento). L'incremento della mortalità nelle donne è invece più contenuto per tutte le classi di età. Raggiunge il 20% in più della media degli anni 2015-2019 alla fine di marzo, tanto per la classe di età 70-79 che per la 90 e più.

■ L'analisi combinata dei dati di mortalità giornaliera Istat con i dati della Sorveglianza integrata dell'Iss ha evidenziato che la mortalità "diretta" attribuibile a Covid-19 in individui con diagnosi confermata, nel primo trimestre 2020 è stata di circa 13.700 decessi.

■ Esiste una quota ulteriore di circa altri 11.600 decessi per la quale possiamo, con i dati oggi a disposizione, soltanto ipotizzare tre possibili cause: una ulteriore mortalità associata a Covid-19 (decessi in cui non è stato eseguito il tampone), una mortalità indiretta correlata a Covid-19 (decessi da disfunzioni di organi quali cuore o reni, probabili conseguenze della malattia scatenata dal virus in persone non testate, come accade per analogia con l'aumento della mortalità da cause cardiorespiratorie in corso di influenza) e, infine, una quota di mortalità indiretta non correlata al virus ma causata dalla crisi del sistema ospedaliero e dal timore di recarsi in ospedale nelle aree maggiormente affette.

■ Confrontando i decessi, totali e Covid-19, del 2020 con i decessi per causa del mese di marzo 2017⁴ si nota che, fin dall'inizio di marzo, nelle aree ad alta diffusione dell'epidemia, il numero di morti di Covid-19 con diagnosi confermata è superiore a quello registrato nel 2017 per altre malattie come il diabete, le demenze e la malattia di Alzheimer. A metà dello stesso mese il numero di morti Covid-19 supera i decessi causati dall'insieme delle malattie respiratorie e dei tumori; in poco più di venti giorni i decessi quotidiani riportati alla Sorveglianza integrata Covid-19 arrivano a sorpassare il numero giornaliero di morti per tutte le cause del mese di marzo 2017. L'analisi di tutte le cause di morte del 2020 consentirà di valutare quanto l'eccesso di mortalità osservata nel 2020 sia attribuibile anche ai decessi di persone non sottoposte al test ma certificate dai medici sulla base di una diagnosi clinica di Covid-19 (che al momento non sono conteggiate nella sorveglianza) e quanto agli effetti indiretti correlati o non all'epidemia.

⁴ L'anno 2017 è l'ultimo disponibile per i dati ufficiali di mortalità per causa rilasciati da Istat

Le “Tre Italie” dell’epidemia Covid-19 evidenziate dalla Sorveglianza Integrata Covid-19

In Italia dal 20 febbraio, data di inizio dell’epidemia, fino al 28 aprile 2020 sono stati segnalati al sistema di Sorveglianza Nazionale integrata, 199.740 casi positivi di Covid-19 diagnosticati dai laboratori di riferimento regionale, di cui 113.312 fino al 31 marzo 2020 (periodo di riferimento del presente Rapporto).

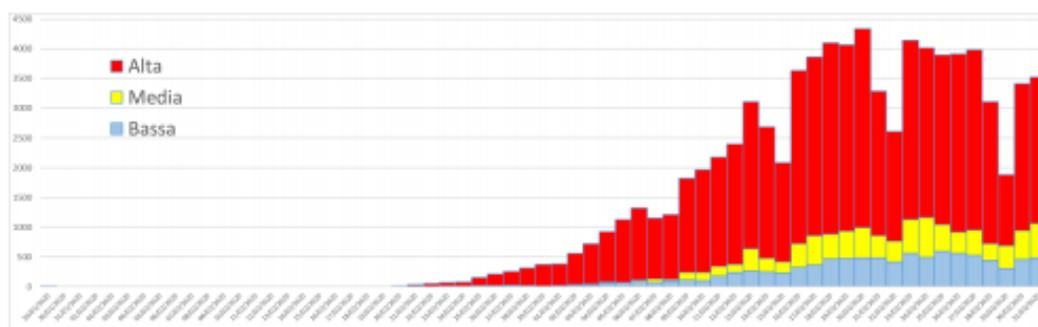
La diffusione geografica dell’epidemia di Covid-19 è eterogenea. Nelle Regioni del Sud e nelle isole, la diffusione delle infezioni è stata molto contenuta, in quelle del Centro, è stata mediamente più elevata rispetto al Mezzogiorno mentre in quelle del Nord la circolazione del virus è stata molto elevata.

Per valutare la diffusione all’interno delle Province ed eliminare l’eterogeneità dovuta alle diverse strutture per età delle corrispondenti popolazioni, sono stati calcolati i tassi standardizzati di incidenza cumulata⁵ al 31 marzo dei casi confermati positivi all’infezione; lo standard utilizzato è la Popolazione Italiana al Censimento 2011.

La distribuzione di questi tassi è stata divisa in tre classi: la prima, definita a diffusione “bassa”, comprende le province con valori del tasso inferiore a 40 casi per 100mila residenti; la seconda, definita a diffusione “media”, comprende le province con valori del tasso tra i 40 e i 100 casi ogni 100mila residenti; la terza classe, definita a diffusione “alta”, include le province con valori superiori ai 100 casi ogni 100mila residenti⁶.

La Figura 1 mostra l’andamento del numero di casi di Covid-19 segnalati per data di prelievo/diagnosi (disponibile per 110.277 dei 113.312 casi) nelle aree a bassa, media e alta incidenza. La curva epidemica evidenzia un inizio anticipato dell’epidemia nelle aree ad alta incidenza che raggiungono il picco dei casi il 20 marzo 2020 per poi diminuire successivamente in modo costante

Figura 1. Andamento giornaliero dei casi segnalati al Sistema di Sorveglianza Nazionale Covid-19. Primo trimestre 2020



Fonte: Iss registro sorveglianza Covid-19

⁵ Cf. glossario

⁶ Riccardo et al. Epidemiological characteristics of Covid-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20056861v1.full.pdf>; Bollettino Sorveglianza Integrata Covid-19, 30 Aprile 2020, Iss. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-Covid-19_26-aprile-2020.pdf

Nelle aree a media e in quelle a bassa incidenza il numero dei casi inizia ad aumentare dalla metà di marzo raggiungendo il picco, rispettivamente, tra il 24 e il 25 marzo 2020. Per tali aree, dopo il raggiungimento del picco non si è assistito a una diminuzione costante, segno evidente che l'epidemia, anche se in maniera rallentata, è ancora corso. Va comunque sottolineato che la curva dei casi diagnosticati ha subito il rallentamento osservato soprattutto per le misure di "lockdown" intraprese prima in alcune aree del Nord e quindi su tutto il territorio nazionale dall'11 marzo.

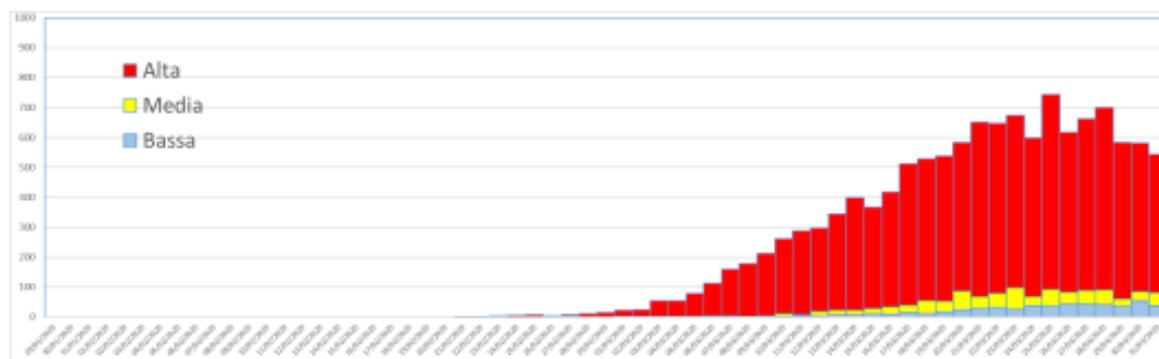
Il 52,7% dei casi (104.861) è di sesso femminile. L'età mediana è di 62 anni (range 0-100). Nelle fasce di età 0-9 anni, 60-69 e 70-79 anni si osserva un numero maggiore di casi tra gli uomini rispetto alle donne. Nella fascia di età >90 anni, le donne sono più del triplo degli uomini probabilmente a causa della netta prevalenza femminile in questa fascia di età.

L'andamento dei decessi della sorveglianza integrata Covid-19

La Sorveglianza Integrata, che ha iniziato a raccogliere i dati sui decessi a partire dal 20 febbraio, ha registrato fino al 31 marzo 14.324 decessi in persone notificate come positive al Covid-19; di questi, ne sono stati considerati in questa analisi 13.710 (96% del totale) identificati in base, sia alla disponibilità del Comune di residenza sia alla presenza del Comune tra i 6.866 selezionati dall'Istat (Figura 2). Si osserva che la curva dei decessi riflette sostanzialmente quella dei casi della Figura 1 ma risulta sostanzialmente ritardata di una-due settimane.

La grande maggioranza dei decessi si registra nelle province definite a diffusione alta (89%), laddove è dell'8% nelle aree a diffusione media e del 3% in quelle a diffusione bassa. Il 32% dei decessi totali ha coinvolto il genere femminile, questa proporzione resta invariata all'interno della classe definita a diffusione alta mentre è leggermente più elevata nelle altre due classi (34% per diffusione media, 35% per quella bassa).

Figura 2. Andamento giornaliero dei decessi segnalati al sistema di sorveglianza Nazionale Covid-19. Primo trimestre 2020.



Fonte: Iss, Decessi della sorveglianza integrata Covid-19

La distribuzione per classi di età dei decessi Covid-19 è stata più volte mostrata nei *Report ISS*⁷. Al 31 marzo solo l'1% ha riguardato persone di età inferiore ai 50 anni, motivo per cui le valutazioni

sul contributo che i decessi riportati alla Sorveglianza Integrata Covid-19 hanno avuto sull'eccesso di mortalità vengono successivamente fatte limitando le analisi ai decessi di soggetti almeno cinquantenni. Considerando la distribuzione per classi quinquennali di età la classe mediana di età al decesso è la 80-84 anni (75-79 per gli uomini e 80-84 per le donne).

I decessi Covid-19 riportati alla sorveglianza integrata risultano essere pari al 15% dei totali registrati nel periodo che va dal 20 febbraio al 31 marzo; se si considerano le tre classi di diffusione essi sono circa il 25% del totale dei decessi nelle province a diffusione alta, il 6% di quelli nelle province a diffusione media e il 2% in quelle a diffusione bassa (Tabella 1).

I dati ISTAT sui decessi: forte aumento a partire dalla fine di febbraio 2020

Una delle conseguenze più drammatiche degli effetti della epidemia riguarda l'incremento complessivo dei decessi. D'altra parte il dato dei morti riportati alla Sorveglianza integrata Covid-19 fornisce solo una misura parziale di questi effetti, essendo riferito ai soli casi di deceduti dopo una diagnosi microbiologica di positività al virus. Si tratta, pertanto, di un indicatore influenzato non solo dalle modalità di classificazione delle cause di morte, ma anche dalla presenza di un test di positività al virus.

Una misura più universale dell'impatto dell'epidemia sulla mortalità della popolazione è data dall'eccesso dei decessi, per il complesso delle cause, risultanti dal confronto, a parità di periodo, del dato del 2020 con la media dei decessi del quinquennio precedente (2015-2019). In tal modo si assume implicitamente che la diffusione dell'epidemia produca un aumento dei decessi anche non direttamente riferibili alla sorveglianza Covid-19, ovvero al numero di casi positivi deceduti.

Considerando il periodo 20 febbraio-31 marzo, si osserva a livello medio nazionale una crescita dei decessi per il complesso delle cause del 38,7%: da 65.592 a 90.946, rispetto allo stesso periodo della media del quinquennio 2015-2019 (Tabella 2). L'eccesso dei decessi è di 25.354 unità, di questi il 54% è costituito dai morti diagnosticati segnalati alla sorveglianza Covid-19 (13.710).

Esiste una quota ulteriore di circa altri 11.600 decessi per i quali possiamo, con i dati oggi a disposizione, solo ipotizzare tre possibili cause: una ulteriore mortalità associata a Covid-19 (nei casi in cui non è stato eseguito il tampone), una mortalità indiretta correlata a Covid-19 (decessi da disfunzioni di organi quali cuore o reni possibile conseguenza della malattia scatenata dal virus in persone non testate come accade per analogia con l'aumento della mortalità da cause cardiorespiratorie in corso di influenza), ed infine una mortalità indiretta non correlata al virus ma causata dalla crisi del sistema ospedaliero nelle aree maggiormente affette.

⁷ https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-Covid-19_28-aprile-2020.pdf .

Va tenuto presente che, a causa della forte concentrazione del fenomeno in alcune aree del Paese, i dati riferiti a livello medio nazionale appiattiscono la dimensione dell'impatto di Covid-19 sulla mortalità totale.

Lo studio dell'andamento della mortalità totale associato all'epidemia -Covid-19 non può prescindere dalla distribuzione dei casi per infezione da SARS-CoV-2, e dalla sua distribuzione differenziale sul territorio. La classificazione delle province in tre classi di diffusione dell'epidemia permette di assumere nei confronti di un fenomeno che è fortemente localizzato il punto di osservazione più adeguato a coglierne tutta la portata in termini di eccesso di mortalità direttamente o indirettamente associato all'epidemia.

Il 91% dell'eccesso di mortalità riscontrato a livello medio nazionale si concentra nelle aree ad alta diffusione dell'epidemia: 3.271 comuni, 37 province del Nord più Pesaro e Urbino (Tabella 2). Nell'insieme di queste province i decessi per il complesso delle cause sono più che raddoppiati nel mese di marzo 2020 rispetto alla media riscontrata a marzo nel quinquennio 2015-2019. Considerando il periodo 20 febbraio-31 marzo 2020 i decessi sono passati da 26.218 a 49.351 (+ 23.133); poco più della metà di questo aumento (52%) è costituito dai morti positivi al Covid-19 (12.156).

Nelle aree a media diffusione dell'epidemia (1.778 comuni, 35 province prevalentemente del centro-nord) l'incremento dei decessi per il complesso delle cause è molto più contenuto: da 17.317 a 19.743 (2.426 in più rispetto alla media 2015-2019); il 47% è attribuibile ai morti positivi al Covid-19 (1.151). Infine nelle aree a bassa diffusione (1.817 comuni, 34 province per lo più del Centro e del Mezzogiorno) i decessi del mese di marzo 2020 sono mediamente inferiori dell'1,8% rispetto alla media del quinquennio precedente.

Tabella 1. Decessi per il complesso delle cause e per Covid-19(a) nel primo trimestre 2020, confronto con la media per lo stesso periodo del 2015-2019, classe di diffusione dell'epidemia, regione, ripartizione e Italia.

REGIONE	% comuni diffusi	% popolazione	variazione % gennaio+febbraio 2020/ media 2015-2019	variazione % marzo 2020/ media 2015-2019	Decessi totali 20 febbraio-31 marzo 2020	Decessi totali 20 febbraio-31 marzo media 2015-2019	Decessi covid 20 febbraio-31 marzo 2020	Decessi covid / decessi totali 20 febbraio-31 marzo 2020
Piemonte	92,7	93,3	-10,9	47,0	7.859	5.747	1.018	13,0
Valle d'Aosta	91,9	91,2	-9,4	60,1	231	160	70	30,3
Lombardia	95,8	97,1	-7,5	186,5	27.279	11.195	8.362	30,7
Trentino-Alto Adige	90,8	92,4	-1,8	65,2	1.613	1.053	281	17,4
Veneto	87,0	87,2	-3,6	24,3	6.097	5.098	511	8,4
Friuli-Venezia Giulia	88,4	73,4	-4,3	9,8	1.350	1.244	57	4,2
Liguria	87,6	92,3	-14,1	50,3	3.234	2.364	368	11,4
Emilia-Romagna	89,9	94,6	-6,8	70,1	8.739	5.631	1.890	21,6
Toscana	83,9	89,1	-7,9	13,8	5.089	4.606	226	4,4
Umbria	88,0	93,8	-9,2	7,0	1.220	1.173	37	3,0
Marche	84,2	83,4	-5,1	53,3	2.465	1.736	328	13,3
Lazio	73,3	80,9	-8,5	-8,1	5.211	5.605	158	3,0
Abruzzo	85,6	85,2	-2,9	8,8	1.706	1.539	64	3,8
Molise	81,6	73,5	-10,1	4,2	364	338	4	1,1
Campania	78,0	79,3	-4,7	-1,9	5.117	5.168	79	1,5
Puglia	81,3	85,0	-4,8	8,7	4.327	4.003	118	2,7
Basilicata	83,2	75,0	-1,6	-7,2	583	588	5	0,9
Calabria	80,0	77,0	-4,2	-1,0	1.918	1.902	18	0,9
Sicilia	71,0	73,4	-5,4	-2,7	4.847	4.948	77	1,6
Sardegna	86,7	75,6	1,1	13,7	1.707	1.495	39	2,3
Nord	92,2	92,8	-7,6	94,9	56.402	32.491	12.557	22,3
Centro	80,2	84,7	-7,9	9,1	13.985	13.120	749	5,4
Mezzogiorno	80,2	78,7	-4,3	2,0	20.559	19.981	404	2,0
ITALIA	86,9	86,4	-6,6	49,4	90.946	65.592	13.710	15,1
Classe di diffusione								
Alta	92,8	93,8	-7,3	113,2	49.351	26.218	12.156	24,6
Media	86,3	87,2	-6,9	18,0	19.743	17.317	1.151	5,8
Bassa	78,3	78,5	-5,6	-1,8	21.852	22.057	403	1,8

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Ics registro sorveglianza Covid-19
 Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

Considerando l'andamento dei decessi per il complesso delle cause nel primo bimestre del 2020, rispetto al 2015-2019, e quello nel mese di marzo 2020, si può constatare come in quest'ultimo mese ci sia una importante "rottura" delle tendenze alla diminuzione della mortalità ravvisabile a inizio 2020. Anche quando non si ha una netta inversione di tendenza, infatti, la diminuzione dei decessi a marzo 2020 è comunque molto più contenuta rispetto ai due mesi precedenti.

A livello regionale è in Lombardia che si riscontra l'inversione più marcata: si passa da una diminuzione dei decessi del 7,5% nel biennio gennaio-febbraio 2020 - rispetto alla media nello stesso periodo 2015-2019 - ad un aumento del 185% nel mese di marzo, seguono l'Emilia-Romagna, con un aumento del 70%, il Trentino Alto-Adige (65%), e le Marche la Liguria e il Piemonte, con incrementi dell'ordine del 50% (Tabella 1).

A causa della forte concentrazione del fenomeno, anche la sintesi a livello regionale non dà conto dell'intensità drammaticamente elevata che questo ha assunto in alcune aree. A tale scopo un livello di dettaglio territoriale più efficace è senz'altro quello provinciale (Tabella 2). All'interno della classe di province ad alta diffusione dell'epidemia, le più colpite hanno pagato un prezzo altissimo in vite umane con incrementi percentuali dei decessi nel mese di marzo 2020, rispetto al 2015-2019, a tre cifre: Bergamo (568%), Cremona (391%), Lodi (370%), Brescia (290%), Piacenza (264%), Parma (208%), Lecco (174%), Pavia (133%), Mantova (122%), Pesaro e Urbino (120%).

Relativamente all'eccesso di decessi per il complesso delle cause registrato tra il 20 febbraio 2020 e il 31 marzo, rispetto allo stesso periodo del 2015-2019, i decessi della sorveglianza integrata Covid-19 sono una quota variabile. Tale proporzione è ad esempio circa il 46% in alcune delle province più colpite della Lombardia (Bergamo, Cremona, Lecco). Valori di questa quota superiori al 60% invece si registrano a Lodi, Mantova e Pavia mentre a Piacenza la quota è tra le più alte della classe di province ad alta diffusione dell'epidemia (68,6%).

Tabella 2. Decessi per il complesso delle cause e per Covid-19(a) nel primo trimestre 2020, confronto con la media per lo stesso periodo del 2015-2019, per provincia e classe di diffusione dell'epidemia. Province della classe alta diffusione

PROVINCIA	% comuni diffusi	% popolazione	variazione % gennaio+febbraio 2020/ media 2015-2019	variazione % marzo 2020/ media 2015-2019	Decessi totali 20 febbraio-31 marzo 2020	Decessi totali 20 febbraio-31 marzo media 2015-2019	Decessi covid 20 febbraio-31 marzo 2020	Decessi covid / decessi totali 20 febbraio-31 marzo 2020
Alessandria	95,7	98,2	-12,8	91,0	1.199	693	222	18,5
Ancona	78,6	84,3	-10,7	49,4	704	528	86	12,2
Aosta	91,9	91,2	-9,4	60,1	231	160	70	30,3
Asti	93,2	88,8	-13,9	38,5	382	299	38	9,9
Belluno	83,6	63,9	-11,1	9,9	205	201	14	6,8
Bergamo	97,5	98,4	-6,5	567,6	6.238	1.180	2.346	37,6
Biella	97,3	96,5	-9,5	84,0	471	279	74	15,7
Bologna	85,5	92,7	-8,4	20,0	1.525	1.289	183	12,0
Bolzano/Bozen	93,1	93,9	2,1	65,3	767	499	125	16,3
Brescia	98,0	98,9	-8,9	290,6	4.450	1.385	1.574	35,4
Como	94,6	95,6	-5,8	64,2	1.008	668	174	17,3
Cremona	99,1	99,8	-6,3	391,8	1.999	496	687	34,4
Forlì-Cesena	93,3	98,9	-8,5	24,6	609	506	33	5,4
Imperia	87,9	83,7	-15,0	70,6	453	296	61	13,5
Lecco	96,4	97,8	-6,6	174,5	868	364	238	27,4
Lodi	95,0	96,1	-3,3	370,6	1.056	264	509	48,2
Lucca	84,8	92,1	-4,7	10,1	579	525	29	5,0
Mantova	96,9	96,5	-8,4	122,1	1.021	530	317	31,0
Massa-Carrara	82,4	93,0	-18,6	45,6	385	287	36	9,4
Milano	96,2	96,1	-9,1	92,6	5.990	3.488	1.459	24,4
Modena	95,7	97,8	-4,3	51,4	1.201	837	216	18,0
Morza e della Brianza	94,5	97,0	-4,1	96,5	1.528	868	359	23,5
Novara	90,8	92,5	-6,6	80,3	724	445	117	16,2
Padova	84,3	86,7	0,9	15,8	1.085	954	84	7,7
Parma	95,5	99,3	-7,8	208,4	1.549	599	468	30,2
Pavia	94,1	97,0	-4,1	132,9	1.614	789	513	31,8
Pesaro e Urbino	86,8	94,9	1,8	120,4	912	454	157	17,2
Piacenza	91,3	95,5	-13,4	264,0	1.250	416	572	45,8
Reggio nell'Emilia	88,1	93,7	-5,9	79,7	955	588	224	23,5
Rimini	84,0	95,7	-1,9	68,2	577	368	134	23,2
Sondrio	100,0	100,0	-3,8	74,3	380	240	87	22,9
Torino	90,1	94,0	-10,1	29,7	3.469	2.803	403	11,6
Trento	89,2	90,9	-5,2	65,1	846	554	156	18,4
Treviso	88,3	90,9	-6,9	32,4	1.149	893	122	10,6
Trieste	33,3	1,3	2,6	15,4	6	4	2	33,3
Verbania-Cusio-Ossola	95,9	94,0	-13,8	44,4	304	228	55	18,1
Vercelli	93,9	91,8	-14,8	90,8	426	259	54	12,7
Verona	91,8	94,5	-0,7	30,6	1.236	981	158	12,8

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Ics registro sorveglianza Covid-19

Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

Per una valutazione complessiva dell'impatto di Covid-19 sulla mortalità totale occorre continuare a monitorare l'evoluzione del fenomeno nelle prossime settimane/mesi. Molte delle province che sono nella classe a media diffusione (Tabella 3) sono state interessate dall'epidemia con alcune settimane di ritardo rispetto alle province della classe ad alta diffusione. Non è dunque sufficiente l'analisi dell'andamento dei decessi di marzo per cogliere il fenomeno dell'incremento in queste aree. Il consolidamento dei dati di mortalità e di sorveglianza dell'epidemia Covid-19 per il mese di aprile consentirà la costruzione di misure più accurate.

Analoghe considerazioni possono valere nel caso di alcune delle province a bassa diffusione, che presentano incrementi della mortalità complessiva nel mese di marzo 2020 superiori al 5%, pur in presenza di un numero ancora contenuto di decessi diagnosticati Covid-19. È il caso di alcune province della Puglia, e in particolare quella del suo capoluogo (13,1%), così come di alcune province della Sicilia e della Sardegna (Tabella 4).

Tabella 3. Decessi per il complesso delle cause e per Covid-19(a) nel primo trimestre 2020, confronto con la media per lo stesso periodo del 2015-2019, per provincia e classe di diffusione dell'epidemia. Province della classe media diffusione

PROVINCIA	% comuni diffusi	% popolazione	variazione % gennaio+febbraio 2020/ media 2015-2019	variazione % marzo 2020/ media 2015-2019	Decessi totali 20 febbraio-31 marzo 2020	Decessi totali 20 febbraio 31 marzo media 2015-2019	Decessi covid 20 febbraio 31 marzo 2020	Decessi covid / decessi totali 20 febbraio-31 marzo 2020
Arezzo	88,9	89,4	-0,1	2,5	444	432	7	1,6
Ascoli Piceno	81,8	45,0	-7,1	-3,0	131	126	0	0,0
Avellino	84,7	86,2	-1,5	1,8	510	483	13	2,5
Cuneo	91,5	88,0	-11,7	26,8	884	740	55	6,2
Enna	60,0	43,1	1,0	12,2	134	117	10	7,5
Fermo	90,0	92,8	0,5	22,9	279	228	35	12,5
Ferrara	90,5	95,8	-2,5	2,7	569	564	34	6,0
Firenze	87,8	98,1	-11,0	6,0	1.364	1.326	48	3,5
Foggia	80,3	88,6	-5,3	20,6	771	655	43	5,6
Frosinone	73,6	70,3	-2,0	-1,5	479	466	10	2,1
Genova	83,6	95,3	-14,8	51,9	1.820	1.329	195	10,7
Gorizia	100,0	100,0	-2,0	-0,5	226	224	2	0,9
Grosseto	89,3	94,1	-0,5	17,5	371	314	4	1,1
La Spezia	93,8	99,1	-10,0	51,7	487	343	50	10,3
Livorno	78,9	89,0	-6,1	20,2	505	453	19	3,8
Macerata	85,5	89,1	-7,4	17,8	439	399	50	11,4
Perugia	84,7	92,1	-11,3	6,9	855	812	23	2,7
Pescara	91,3	96,7	-4,5	21,0	467	383	44	9,4
Pisa	86,5	76,5	-10,8	25,8	487	404	24	4,9
Pistoia	85,0	88,0	-6,5	28,8	444	352	42	9,5
Portofino	94,0	95,2	-6,7	11,4	406	359	17	4,2
Prato	57,1	89,8	-13,8	1,9	253	265	12	4,7
Ravenna	77,8	82,8	-7,8	14,0	504	463	26	5,2
Rieti	80,8	52,7	-2,9	-16,5	108	126	1	0,9
Rovigo	96,0	95,4	-6,3	22,9	404	353	2	0,5
Sassari	92,4	94,4	-0,6	18,7	630	534	27	4,3
Savona	88,4	84,4	-14,6	28,1	474	395	62	13,1
Sienna	74,3	63,5	-1,4	1,2	257	249	5	1,9
Teramo	91,5	97,7	2,2	13,8	447	396	6	1,3
Terni	93,9	98,9	-4,4	7,2	365	361	14	3,8
Udine	86,6	85,5	-3,7	12,3	712	657	36	5,1
Varese	87,0	87,9	-11,0	28,3	1.127	923	99	8,8
Venezia	86,4	93,4	-4,8	19,9	1.191	1.027	72	6,0
Vicenza	82,5	73,4	-4,1	27,9	827	687	59	7,1
Viterbo	81,7	82,1	-5,1	-3,1	372	369	5	1,3

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Ics registro sorveglianza Covid-19

Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

Tabella 4. Decessi per il complesso delle cause e per Covid-19(a) nel primo trimestre 2020, confronto con la media per lo stesso periodo del 2015-2019, per provincia e classe di diffusione dell'epidemia. Province della classe bassa diffusione

PROVINCIA	% comuni diffusi	variazione % % gennaio+febbraio 2020/ media 2015- 2019	variazione % marzo 2020/ media 2015- 2019	Decessi totali 20 febbraio-31 marzo 2020	Decessi totali 20 febbraio-31 marzo media 2015-2019	Decessi covid 20 febbraio-31 marzo 2020	Decessi covid / decessi totali 20 febbraio-31 marzo 2020	
Agrigento	67,4	67,9	-10,2	-8,0	404	437	5	1,2
Bari	80,5	86,0	-6,4	13,1	1.286	1.171	37	2,9
Barletta-Andria-Trani	70,0	59,8	-1,6	24,9	301	236	3	1,0
Benevento	82,1	82,1	-1,1	-4,3	295	298	3	1,0
Brindisi	96,0	98,4	-4,2	7,2	509	483	17	3,3
Cagliari	82,4	45,6	7,8	6,0	186	174	1	0,5
Calтанissetta	59,1	41,9	-11,4	8,3	175	170	3	1,7
Campobasso	81,0	67,7	-10,2	5,4	231	221	3	1,3
Caserta	73,1	68,7	-3,4	2,1	643	626	10	1,6
Catania	53,4	62,7	-6,6	-1,8	839	850	28	3,3
Catanzaro	76,3	81,6	-11,8	-5,0	356	362	2	0,6
Chieti	87,5	76,5	1,8	3,6	487	445	13	2,7
Cosenza	80,7	64,4	-2,5	1,0	586	581	3	0,5
Crotone	81,5	87,5	-10,5	2,4	178	174	4	2,2
Isernia	82,7	88,7	-10,0	2,0	123	117	1	0,8
L'Aquila	78,7	71,4	-13,6	-5,4	305	316	1	0,3
Latina	81,8	83,3	-8,5	-4,6	495	522	9	1,8
Lecce	77,1	76,4	-5,4	0,2	794	783	12	1,5
Matera	74,2	80,5	6,3	-11,3	198	204	1	0,5
Messina	80,6	87,7	-6,3	2,6	840	832	18	2,1
Napoli	70,7	81,4	-6,5	-0,9	2.615	2.648	45	1,7
Nuoro	83,8	78,9	2,5	5,5	242	227	6	2,5
Oristano	93,1	91,7	1,3	5,7	226	208	1	0,4
Palermo	76,8	87,6	-2,2	-9,2	1.340	1.417	3	0,2
Potenza	86,0	72,0	-5,3	-5,0	385	384	4	1,0
Ragusa	75,0	54,7	-11,0	-4,7	232	232	2	0,9
Reggio Calabria	80,4	82,6	-2,1	0,3	611	602	8	1,3
Roma	62,0	82,7	-9,7	-9,4	3.757	4.122	133	3,5
Salerno	78,5	79,0	-3,3	-7,7	1.054	1.114	8	0,8
Siracusa	81,0	87,6	-5,9	0,6	452	445	7	1,5
Sud Sardegna	79,4	76,9	-0,6	20,0	423	351	4	0,9
Taranto	93,1	98,8	-2,4	-5,0	666	674	6	0,9
Trapani	66,7	76,5	-2,1	0,9	431	449	1	0,2
Vibo Valentia	82,0	91,5	5,7	-7,2	187	182	1	0,5

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Ics Sistema di sorveglianza integrata Covid-19

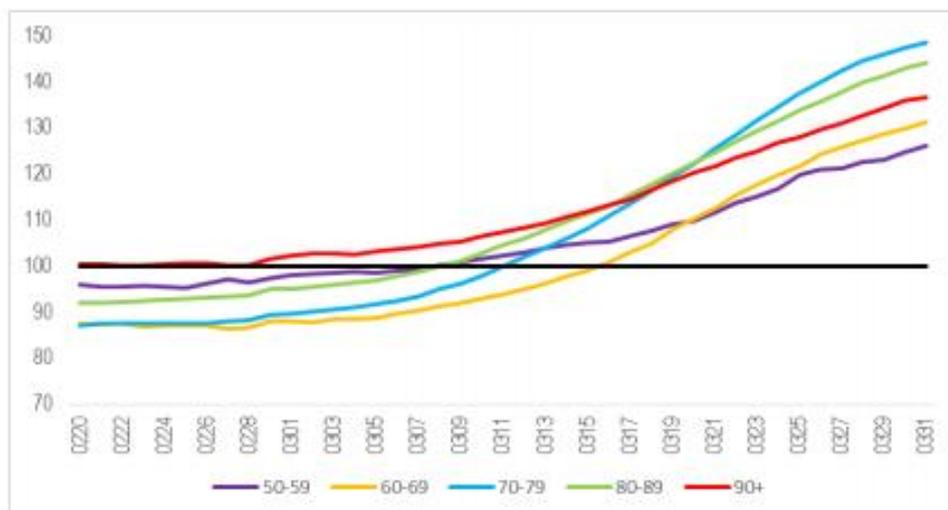
(a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

L'eccesso di mortalità per età e genere

L'eccesso di mortalità registrato a marzo del 2020 è ancora più accentuato negli uomini. Si tratta di un dato molto rilevante perché oltre a rivelare un fatto ormai noto attraverso i dati della Sorveglianza, mette in luce come la dimensione del fenomeno della super-mortalità maschile, in relazione all'epidemia Covid-19, sia ancora più ampia, estendendosi verosimilmente anche a cause che non sono direttamente riferibili al virus.

Lo scostamento della mortalità dall'andamento precedente al periodo in cui è iniziata l'emergenza è ben evidenziato per grandi classi di età e genere dai grafici successivi (Figura 3). L'evoluzione giornaliera degli scostamenti dei decessi cumulati del 2020 dalla corrispondente media 2015-2019 mostra chiaramente come la crescita dei decessi si sia innescata tra la fine di febbraio e i primi giorni di marzo. Durante il mese di marzo nelle aree più interessate dall'epidemia il numero di morti inizia rapidamente ad aumentare rispetto alla media 2015-2019 dello stesso periodo.

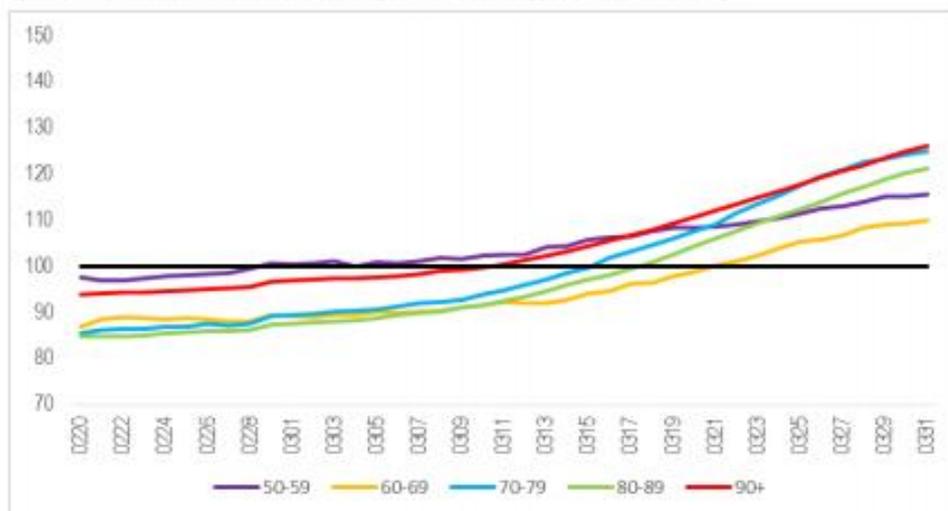
Figura 3. Decessi maschili cumulati a partire dal primo gennaio per classe di età. Per 100 decessi della stessa classe di età in base alla media 2015-2019. Province con alto livello di diffusione Covid-19. Periodo: 20/02/2020-31/03/2020



Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale

L'eccesso di mortalità più consistente si riscontra per gli uomini di 70-79 anni, i decessi cumulati dal primo gennaio al trentuno marzo 2020 aumentano di circa 50 punti percentuali rispetto allo stesso periodo della media 2015-2019; segue la classe di età 80-89 (+ 44%). L'incremento della mortalità nelle donne è invece più contenuto per tutte le classi di età; raggiunge alla fine di marzo il 20% in più della media degli anni 2015-2019, tanto per la classe di età 70-79 che per la 90 e più.

Figura 3 (segue). Decessi femminili cumulati a partire dal primo gennaio per classe di età. Per 100 decessi della stessa classe di età in base alla media 2015-2019. Province con alto livello di diffusione Covid-19. Periodo: 20/02/2020-31/03/2020

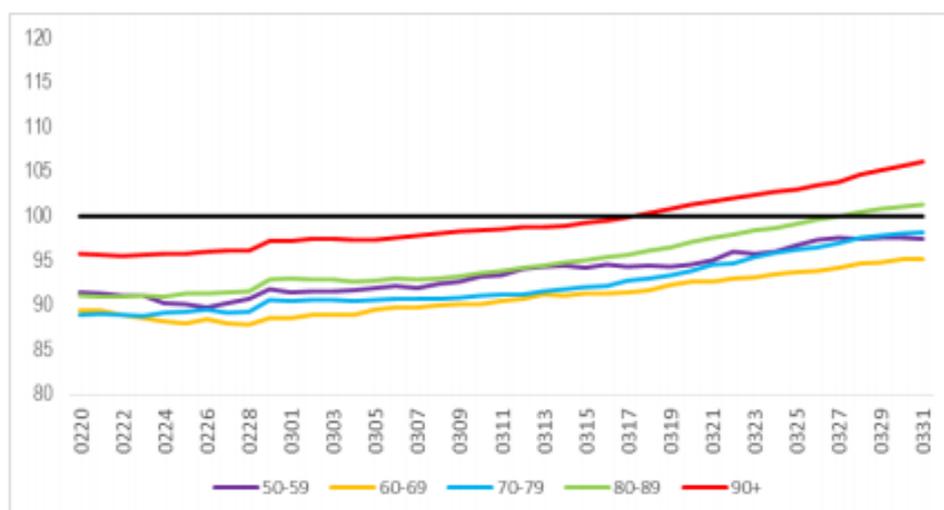


Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale

Passando dalle aree più colpite da Covid-19 a quelle in cui la diffusione è stata caratterizzata da minore intensità l'eccesso di mortalità si sposta in avanti nel tempo e si riduce.

Le figure 4 e 5 si riferiscono, rispettivamente, alle classi di età in corrispondenza di province a media e bassa diffusione dell'epidemia. A causa dell'entità più contenuta del fenomeno, i decessi cumulati sono considerati per maschi e femmine nel complesso.

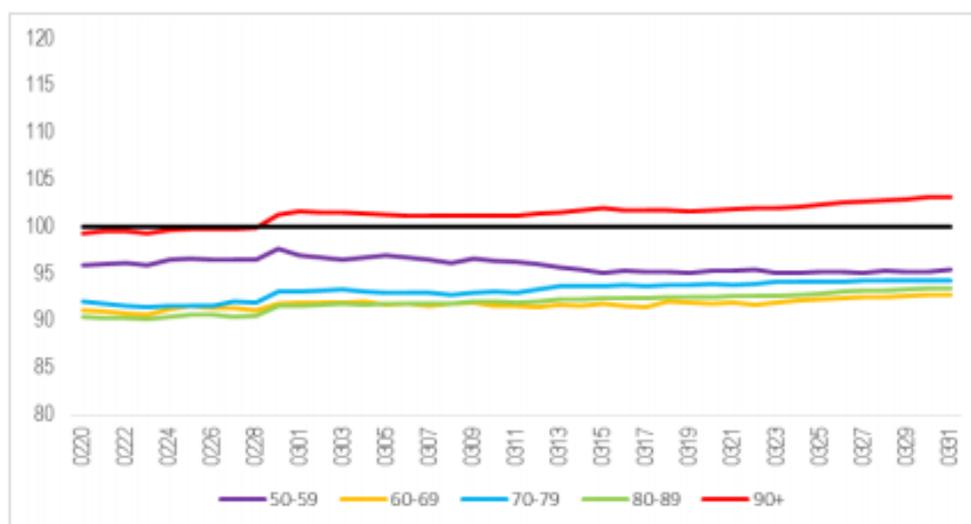
Figura 4. Decessi cumulati a partire dal primo gennaio per classe di età. Per 100 decessi della stessa classe di età della media 2015-2019. Province con **medio** livello di diffusione Covid-19. Periodo: 20/02/2020-31/03/2020



Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale

Nelle province a media diffusione dell'epidemia si è verificato uno scostamento, rispetto all'andamento pre-crisi, iniziato dopo la fine della seconda settimana; in particolare, si osserva un aumento dei decessi cumulati nelle età più anziane: per 90 anni e più al 31 marzo essi sono superiori di circa il 6% (in questa classe di età nel periodo 20 febbraio-31 marzo si registra un aumento dei decessi pari al 21% rispetto alla media 2015-2019). Per le province a bassa diffusione si osserva un eccesso di decessi, rispetto al 2015-2019, solo riferito alle età 90 e più (3% in più al 31 marzo).

Figura 5. Decessi cumulati a partire dal primo gennaio per classe di età. Per 100 decessi della stessa classe di età della media 2015-2019. Province con basso livello di diffusione Covid-19. Periodo: 20/02/2020-31/03/2020



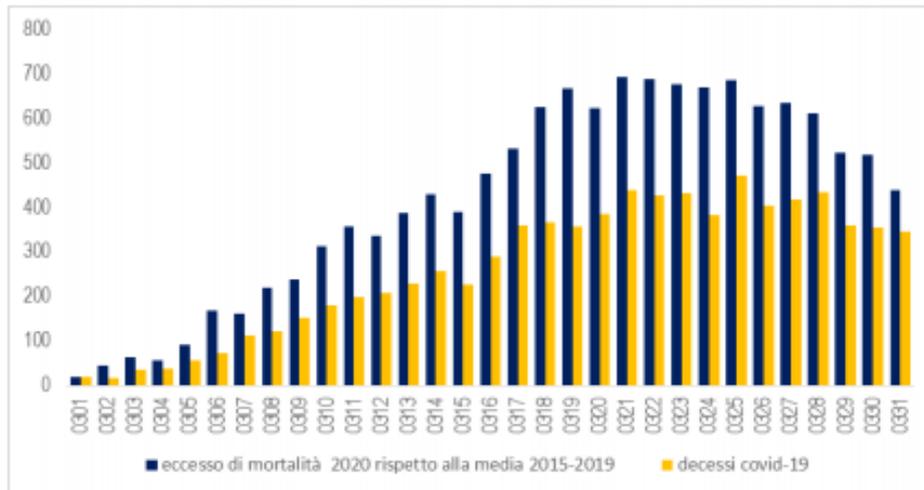
Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale

Il contributo dei decessi Covid-19 all'eccesso di mortalità delle province ad alta diffusione

È stato possibile fare una valutazione dell'eccesso di mortalità stimato dall'Istat in funzione dei decessi Covid-19 riportati dalla Sorveglianza integrata solo considerando il mese di marzo. Come si vede dalla Figura 2, è a partire dai primi di marzo che, infatti, si inizia a registrare un numero significativo di decessi.

Nell'ambito delle province definite ad alta diffusione, e considerando i decessi avvenuti in un'età superiore o uguale ai 50 anni, se si confrontano gli andamenti giornalieri dei decessi Covid-19 rispetto all'eccesso stimato, essi spiegano in media il 61,5 % dell'eccesso di mortalità negli uomini e il 42% nelle donne, con una proporzione che per i primi aumenta nel periodo di osservazione, mentre scende lievemente per le donne (Figura 6 e 7).

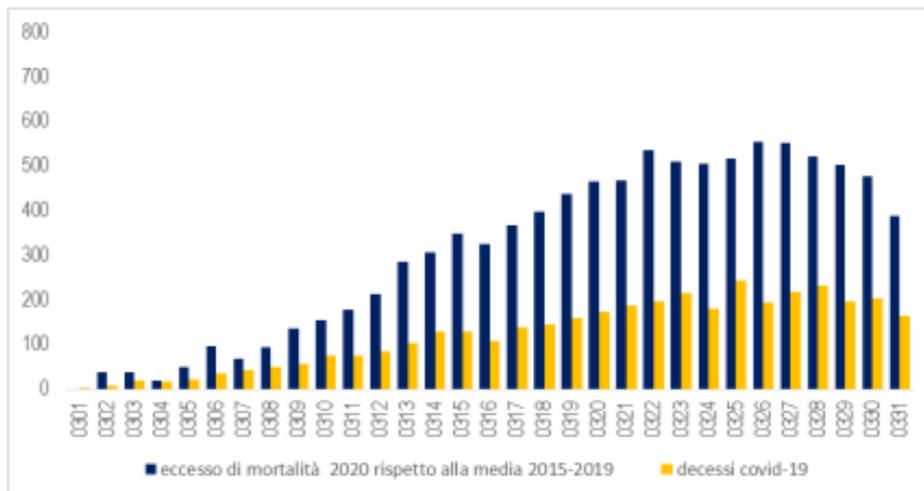
Figura 6. Andamento giornaliero nel mese di marzo dell'eccesso di mortalità maschile registrato nel 2020 rispetto alla media degli anni 2015-2019 e dei decessi Covid-19(a). Valori assoluti dei decessi. Province con alta diffusione Covid-19.



Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Icss Sistema di sorveglianza integrata Covid-19

Figura 7. Andamento giornaliero nel mese di marzo dell'eccesso di mortalità femminile registrato nel 2020 rispetto alla media degli anni 2015-2019 e dei decessi Covid-19(a). Valori assoluti dei decessi. Province con alta diffusione Covid-19

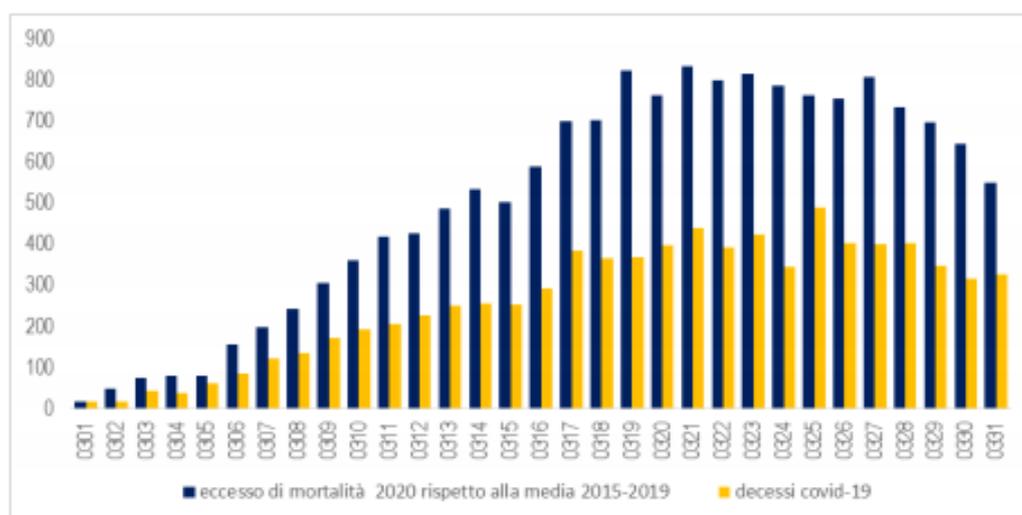


Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Icss Sistema di sorveglianza integrata Covid-19

Passando a un dettaglio regionale, la Lombardia è la più colpita dall'epidemia in termini di casi ed è anche l'area dove l'epidemia è partita più precocemente; nella regione si è osservato il 61% dei decessi Covid-19 registrati in Italia al 31 marzo nella Sorveglianza Integrata, e il rapporto giornaliero percentuale tra decessi Covid-19/eccesso di mortalità è stato in media il 53% (Figura 8).

Figura 8. Andamento giornaliero nel mese di marzo dell'eccesso di mortalità totale registrato nel 2020 rispetto alla media degli anni 2015-2019 e dei decessi Covid-19(a). Valori assoluti dei decessi di persone in età 50 anni e più. Regione LOMBARDIA

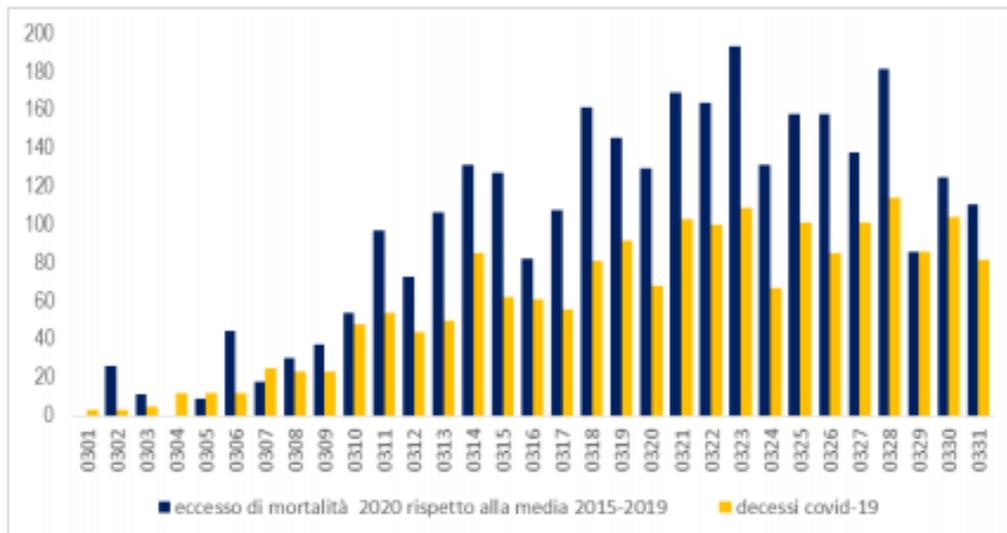


Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Iss Sistema di sorveglianza integrata Covid-19

Osservando invece l'andamento della regione Emilia-Romagna, anch'essa caratterizzata da alta diffusione dell'epidemia, la proporzione dei decessi Covid-19 sull'eccesso di mortalità giornaliera è fortemente variabile nel periodo, ma in media su un valore di 47% (Figura 9).

Figura 9. Andamento giornaliero nel mese di marzo dell'eccesso di mortalità totale registrato nel 2020 rispetto alla media degli anni 2015-2019 e dei decessi Covid-19(a) e loro rapporto %. Valori assoluti dei decessi di persone in età 50 anni e più. Regione EMILIA-ROMAGNA



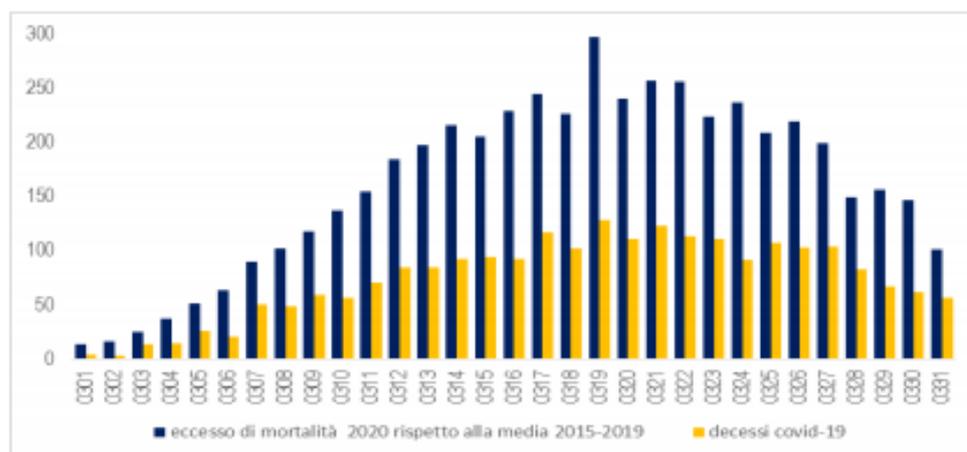
Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Iss Sistema di sorveglianza integrata Covid-19

L'eccesso di mortalità non si osserva uniformemente in tutte le province ad alta diffusione: la distribuzione giornaliera degli eccessi è infatti dipendente dai diversi periodi temporali di diffusione dell'epidemia all'interno delle varie regioni.

Nella Provincia di Bergamo la proporzione dei decessi riportati alla sorveglianza Covid-19 sui decessi totali è pari al 37,6%. Il rapporto medio nel mese di marzo tra l'eccesso di mortalità totale e quella segnalata dalla sorveglianza Covid-19 è pari al 45%.

Figura 10. Andamento giornaliero nel mese di marzo dell'eccesso di mortalità registrato nel 2020 rispetto alla media degli anni 2015-2019 e dei decessi Covid-19(a). Valori assoluti dei decessi di persone in età 50 anni e più. Provincia di Bergamo

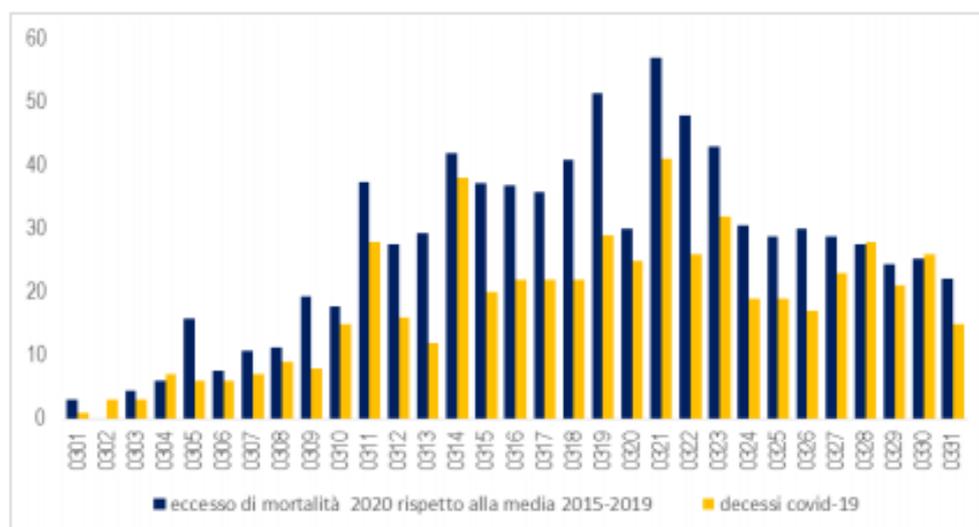


Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Iss Sistema di sorveglianza integrata Covid-19

Nella Provincia di Piacenza il rapporto tra la distribuzione giornaliera degli eccessi e quella dei decessi Covid-19 è molto variabile, e tende ad aumentare al crescere dei giorni di osservazione. (Figura 11)

Figura 11. Andamento giornaliero nel mese di marzo dell'eccesso di mortalità registrato nel 2020 rispetto alla media degli anni 2015-2019 e dei decessi Covid-19(a). Valori assoluti dei decessi di persone in età 50 anni e più. Provincia di Piacenza



Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

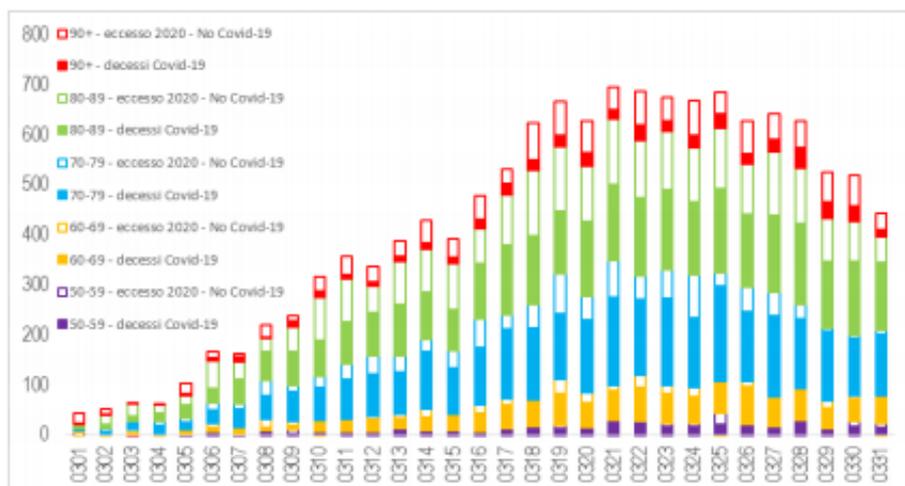
Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Iss Sistema di sorveglianza integrata Covid-19

Rapporto decessi Covid-19/eccesso di mortalità nelle province ad alta diffusione: il contributo dell'età

Scomponendo l'eccesso di mortalità per classi di età, si osserva come all'aumentare di quest'ultima il contributo del Covid-19 alla spiegazione dell'eccesso di mortalità decresca, passando dal 78,5% dell'eccesso nella classe 50-59 al 24% in quella 90 e più.

Tale distribuzione non è però omogenea se si considerano distintamente i due generi. Considerando i decessi maschili, si passa dall'82,5% dell'eccesso nella classe 50-59 al 30,4 % nella classe 90 e più. Per quanto riguarda il genere femminile, la classe in cui il contributo dei decessi Covid-19 è più alto, pari al 89%, è quella 60-69 anni mentre si scende al 42% nella classe 80-89 e al 20% in quella di 90 anni e oltre.

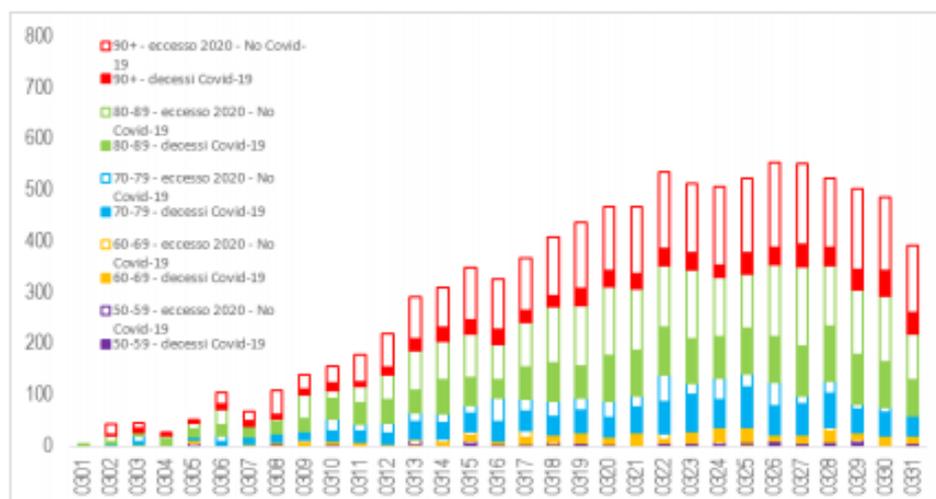
Figura 12. Andamento giornaliero nel mese di marzo della quota di mortalità maschile 2020, in eccesso rispetto alla media 2015-2019, coperta dai decessi Covid-19(a). Valori assoluti per classe di età a partire dai 50 anni di età. Province con Alto livello di diffusione Covid-19.



Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, IIS Sistema di sorveglianza integrata Covid-19

Figura 13. Andamento giornaliero nel mese di marzo della quota di mortalità femminile 2020 in eccesso rispetto alla media 2015-2019 coperta dai decessi Covid-19(a). Valori assoluti per classe di età a partire dai 50 anni di età. Province con alto livello di diffusione Covid-19.



Note: (a) decessi della sorveglianza integrata Covid-19

Fonte: Istat. Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Iss Sistema di sorveglianza integrata Covid-19

Il Covid-19 e la mortalità per causa in periodo non epidemico

L'ammontare totale dei decessi 2020 è il risultato dell'interazione di diverse componenti: la mortalità direttamente imputabile a Covid-19 e quella per altre cause non direttamente a esso correlata. Quest'ultima componente, a sua volta, è stata in parte modificata dagli effetti indiretti dell'epidemia. Infatti, mentre ci si aspetta che alcune cause possano aver continuato ad agire analogamente a quanto osservato negli ultimi anni, per altre si noteranno alcune importanti variazioni.

I grafici riportano il confronto tra tutti i decessi con Covid-19, notificati ogni giorno nel mese di marzo 2020 dalla Sorveglianza, con l'andamento della mortalità giornaliera per le principali cause di morte nel mese di marzo 2017 e si può considerare rappresentativo della mortalità per causa in situazioni non perturbate da picchi epidemici. La distinzione per le 3 classi territoriali di diffusione dell'epidemia di Covid-19 consente di apprezzare il diverso peso del Covid-19 rispetto alle più comuni cause di morte.

Nel marzo 2017, le cause principali di morte sono state le malattie del sistema circolatorio con il 36% dei decessi totali, seguono i tumori con il 27%, le malattie del sistema respiratorio (9%), le demenze e l'Alzheimer (5%), le malattie dell'apparato digerente (4%) e il diabete (3%). Questa distribuzione è lievemente diversa solo per la macro area a bassa diffusione, prevalentemente costituita da province meridionali, dove la percentuale delle cause cardiocircolatorie è leggermente superiore (39%).

In altri termini, a marzo 2017 sono morte mediamente ogni giorno 1.523 persone, delle quali 555 per malattie circolatorie, 413 per tumori, 132 per malattie respiratorie, 79 per demenze o Alzheimer e 53 per diabete. Va sottolineato che il picco di decessi giornalieri delle tre macro aree di Covid-19 è stato raggiunto il 25 marzo 2020, con 837 casi, nello stesso giorno i decessi totali sono stati 2.902.

Nelle figure 14-16 si nota che la frequenza dei decessi totali del 2020, indipendentemente dalla classe di diffusione nei primi giorni di marzo è molto simile a quella dei decessi del 2017. In alcuni casi è stata anche lievemente minore, soprattutto nell'area a bassa diffusione.

Con il proseguire del tempo e il diffondersi dell'epidemia aumentano i decessi di Covid-19 e si incrementa la mortalità totale. Già il 4 marzo 2020 nelle aree ad alta diffusione dell'epidemia, la mortalità di Covid-19 ha toccato le frequenze dei decessi osservati nel 2017 per le malattie del sistema respiratorio. Il 10 marzo i decessi Covid-19 raggiungono il numero complessivo dell'insieme delle malattie respiratorie e dei tumori. Solo sei giorni dopo, l'aumento dei decessi Covid-19 è stato tale da superare tutti i decessi delle due cause precedenti insieme a quelli del sistema circolatorio. In poco più di venti giorni i decessi quotidiani riportati dalla Sorveglianza integrata Covid-19 hanno superato l'ammontare della mortalità giornaliera per tutte le cause registrate nel 2017.

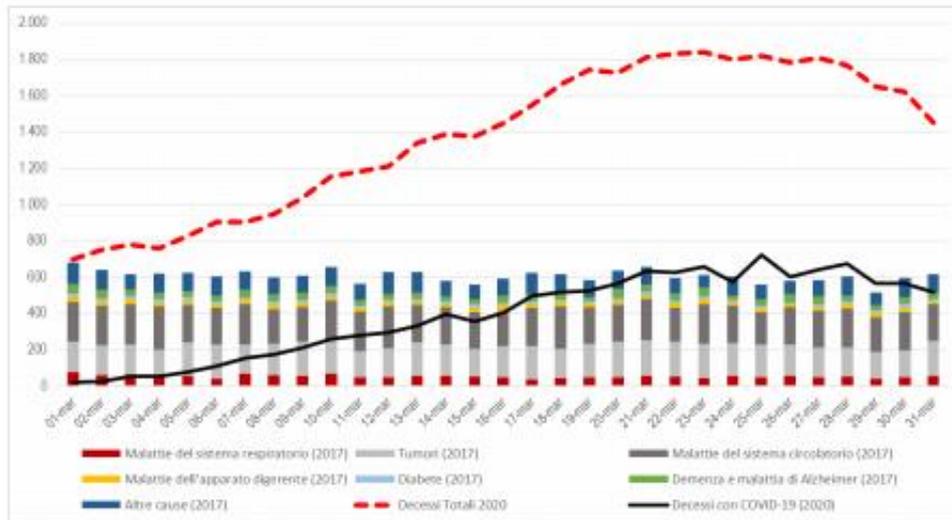
Questa evoluzione è risultata traslata nel tempo e molto più attenuata nelle aree a media diffusione. In tale ambito le frequenze giornaliere dei decessi Covid-19 sono state le stesse di quelle della mortalità del sistema respiratorio a partire dal 17 marzo. Complessivamente i decessi Covid-19 nel mese di marzo in questa area (1.150 decessi) hanno superato il totale dei decessi per diabete, demenze e malattia di Alzheimer (1.008) nel 2017.

Nelle aree a bassa diffusione, il Covid-19 non ha prodotto effetti importanti sulla struttura della mortalità per causa. Solo verso la fine di marzo si osserva un numero di morti con Covid-19 molto vicino a quello per diabete del marzo 2017, che tuttavia rappresentava il 5% della mortalità complessiva del periodo.

Verosimilmente il Covid-19 ha agito sia anticipando il decesso in individui affetti da gravi patologie, sia incrementando la mortalità con i suoi effetti diretti e indiretti, particolarmente evidenti nelle aree a media e alta diffusione.

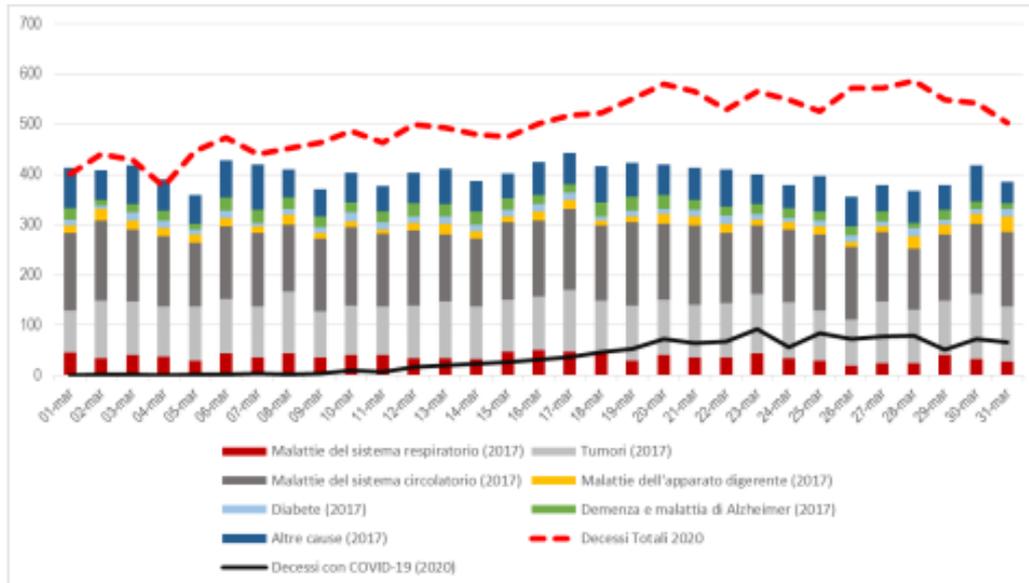
Rispetto al marzo 2017, si è osservato un eccesso di mortalità nello stesso mese del 2020 superiore al numero dei decessi attribuibili a Covid-19 in individui con diagnosi confermata. L'analisi di tutte le cause di morte del 2020 consentirà di valutare quanto l'eccesso di mortalità osservata sia attribuibile anche ai decessi di persone non sottoposte al test ma certificate dai medici sulla base di una diagnosi clinica (che al momento non sono conteggiate nella Sorveglianza), e quanto agli effetti indiretti su specifiche cause di morte, soprattutto quelli che sono riconducibili alle difficoltà del sistema ospedaliero nel lavorare in condizioni di forte stress ma anche al minor ricorso alle prestazioni del servizio sanitario da parte dei cittadini per timore del contagio.

Figura 14. Confronto tra i decessi giornalieri per le principali cause iniziali di morte a marzo 2017 e i decessi con Covid-19 e per tutte le cause a marzo 2020. Area livello di diffusione Covid-19 Alto



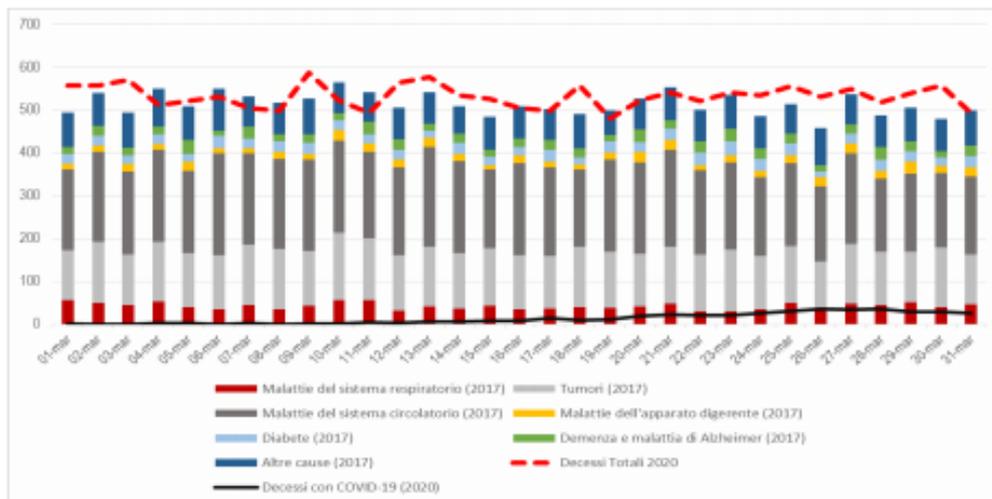
Fonte: Istat. Indagine su decessi e cause di morte, Istat Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Iss registro sorveglianza Covid-19

Figura 15. Confronto tra i decessi giornalieri per le principali cause iniziali di morte a marzo 2017 e i decessi con Covid-19 e per tutte le cause a marzo 2020. Area livello di diffusione Covid-19 Medio



Fonte: Istat. Indagine su decessi e cause di morte, Istat Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Iss registro sorveglianza Covid-19

Figura 16. Confronto tra i decessi giornalieri per le principali cause iniziali di morte a marzo 2017 e i decessi con Covid-19 e per tutte le cause a marzo 2020. Area livello di diffusione Covid-19 Basso



Fonte: Istat. Indagine su decessi e cause di morte, Istat Base dati integrata mortalità giornaliera comunale, Iss registro sorveglianza Covid-19

Nota metodologica

1. La nuova base dati di mortalità giornaliera della popolazione residente

L'Istat, grazie alle sinergie attivate con il Ministero dell'Interno per l'acquisizione tempestiva dei dati ANPR (Anagrafe Nazionale della Popolazione Residente) e al Ministero dell'economia e delle finanze per l'acquisizione del flusso dei deceduti tramite l'Anagrafe Tributaria, è in grado di contribuire alla diffusione di informazioni utili alla comprensione della situazione legata all'emergenza sanitaria da COVID-19. L'utilizzo a fini statistici, e il relativo trattamento delle informazioni permette all'Istituto Nazionale di Statistica di diffondere i dati relativi alla mortalità generale di 6.866 comuni italiani, che a oggi ammontano a 7.904, l'87% del totale. La percentuale di popolazione che questi comuni rappresentano è dell'86%.

In una situazione di normalità il dettaglio di informazioni che l'Istituto rilascia (serie giornaliera dei decessi per sesso e classe di età) necessita del completamento di un processo di acquisizione e validazione dei microdati delle cancellazioni dall'anagrafe per decesso che comporta una diffusione a circa 10 mesi di ritardo rispetto al 31/12 di ogni anno di riferimento (ad ottobre dell'anno t vengono diffusi i dati validati dell'anno $t-1$). In virtù della situazione emergenziale, l'Istat si è impegnato a garantire la diffusione di queste informazioni con una tempistica molto serrata, con l'accortezza però che i dati vanno considerati provvisori e soggetti a variazione con i prossimi aggiornamenti. A differenza delle statistiche relative al bilancio della popolazione residente, che l'Istat aggiorna periodicamente, la data di decesso si riferisce alla data di evento e non a quella di cancellazione anagrafica.

La validazione dei dati dei decessi dei 7.904 comuni italiani si basa sull'ammontare dei primi tre mesi dell'anno 2020, confrontato con i dati dello stesso periodo media 2015/2019. Sono stati utilizzate le variazioni assolute e percentuali di periodo, dei singoli mesi e l'informazione di presenza di morti Covid-19 (fonte ISS). Alla luce di queste analisi l'Istat ha valutato di non diffondere i dati per 1.038 comuni per i quali il decremento registrato nel 2020 è probabilmente da attribuire ad un non completo o non tempestivo flusso delle notifiche dei dati da parte del Comune al sistema ANPR o all'Istat (per i comuni non subentrati in ANPR).

I comuni per cui si rilasciano i dati anticipatori non costituiscono un campione statistico dell'universo dei comuni italiani, ma un loro sottoinsieme più o meno rappresentativo, la cui copertura di popolazione a livello provinciale varia da un massimo del 100% per le province di Gorizia e Sondrio, a un minimo dell'1,3% per la provincia di Trieste; a livello regionale la copertura di popolazione varia dal 97,1% per la Lombardia al 73,4% per Friuli-Venezia Giulia e Sicilia. A livello media nazionale la copertura è dell'86,4% in termini di popolazione (cfr. tabella A1.)

Tabella A1. Copertura provinciale per comune e popolazione residente dei 6.866 comuni diffusi dall'Istat.

Provincia	percentuale comuni	percentuale popolazione residente	Provincia	percentuale comuni	percentuale popolazione residente
Agrigento	67.4	67.9	Messina	80.6	87.7
Alessandria	95.7	98.2	Milano	96.2	98.1
Ancona	76.6	84.3	Modena	95.7	97.8
Aosta	91.9	91.2	Monza e della Brianza	94.5	97.0
Arezzo	88.9	89.4	Napoli	70.7	81.4
Ascoli Piceno	81.8	45.0	Novara	90.8	92.5
Asti	93.2	88.8	Nuoro	83.8	78.9
Avellino	84.7	86.2	Oristano	93.1	91.7
Bari	80.5	86.0	Padova	84.3	86.7
Barletta-Andria-Trani	70.0	59.8	Palermo	76.8	87.6
Belluno	83.6	63.9	Parma	95.5	99.3
Benevento	82.1	82.1	Pavia	94.1	97.0
Bergamo	97.5	98.4	Perugia	84.7	92.1
Biella	97.3	96.5	Pesaro e Urbino	86.8	94.9
Bologna	85.5	92.7	Pescara	91.3	96.7
Bolzano/Bozen	93.1	93.9	Piacenza	91.3	95.5
Brescia	98.0	98.9	Pisa	86.5	76.5
Brindisi	95.0	98.4	Pistoia	85.0	88.0
Cagliari	82.4	45.6	Pordenone	94.0	95.2
Caltanissetta	59.1	41.9	Potenza	86.0	72.0
Campobasso	81.0	67.7	Prato	57.1	89.8
Caserta	73.1	68.7	Ragusa	75.0	54.7
Catania	53.4	62.7	Ravenna	77.8	82.8
Catanzaro	76.3	81.6	Reggio Calabria	80.4	82.6
Chieti	87.5	76.5	Reggio nell'Emilia	88.1	93.7
Como	94.6	95.6	Rieti	80.8	52.7
Cosenza	80.7	64.4	Rimini	84.0	95.7
Cremona	99.1	99.8	Roma	62.0	82.7
Crotone	81.5	87.5	Rovigo	96.0	95.4
Cuneo	91.5	88.0	Salerno	78.5	79.0
Enna	60.0	43.1	Sassari	92.4	94.4
Fermo	90.0	92.8	Savona	88.4	84.4
Ferrara	90.5	95.8	Siena	74.3	63.5
Firenze	87.8	98.1	Siracusa	81.0	87.6
Foggia	80.3	88.6	Sondrio	100.0	100.0
Forlì-Cesena	93.3	98.9	Sud Sardegna	79.4	76.9
Frosinone	73.6	70.3	Taranto	93.1	98.8
Genova	83.6	95.3	Teramo	91.5	97.7
Gorizia	100.0	100.0	Terni	93.9	98.9
Grosseto	89.3	94.1	Torino	90.1	94.0
Imperia	87.9	83.7	Trapani	66.7	76.5
Isernia	82.7	88.7	Trento	89.2	90.9
La Spezia	93.8	99.1	Treviso	88.3	90.9
L'Aquila	78.7	71.4	Trieste	33.3	1.3
Latina	81.8	83.3	Udine	86.6	85.5
Lecce	77.1	76.4	Varese	87.0	87.9
Lecco	96.4	97.8	Venezia	86.4	93.4
Livorno	78.9	89.0	Verbano-Cusio-Ossola	95.9	94.0
Lodi	95.0	98.1	Vercelli	93.9	91.8
Lucca	84.8	92.1	Verona	91.8	94.5
Macerata	85.5	89.1	Vibo Valentia	82.0	91.5
Mantova	96.9	96.5	Vicenza	82.5	73.4
Massa-Carrara	82.4	93.0	Viterbo	81.7	82.1
Matera	74.2	80.5	ITALIA	86.9	86.4

Tabella A2. Copertura regionale e ripartizionale per comune e popolazione residente dei 6.866 comuni diffusi dall'Istat.

Regione/Ripartizione	percentuale comuni	percentuale popolazione residente	Regione/Ripartizione	percentuale comuni	percentuale popolazione residente
Piemonte	92.7	93.3	Abruzzo	85.6	85.2
Valle d'Aosta	91.9	91.2	Molise	81.6	73.5
Lombardia	95.8	97.1	Campania	78.0	79.3
Trentino-Alto Adige	90.8	92.4	Puglia	81.3	85.0
Veneto	87.0	87.2	Basilicata	83.2	75.0
Friuli-Venezia Giulia	88.4	73.4	Calabria	80.0	77.0
Liguria	87.6	92.3	Sicilia	71.0	73.4
Emilia-Romagna	89.9	94.6	Sardegna	86.7	75.6
Toscana	83.9	89.1	Nord	92.2	92.8
Umbria	88.0	93.8	Centro	80.2	84.7
Marche	84.2	83.4	Mezzogiorno	80.2	78.7
Lazio	73.3	80.9	ITALIA	86.9	86.4

2. I dati di sui casi e sui decessi del sistema di sorveglianza

Con l'ordinanza del n. 640 del 27 febbraio 2020, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dal 28 febbraio, coordina un sistema di sorveglianza che integra a livello individuale i dati microbiologici ed epidemiologici forniti dalle Regioni e Province Autonome (PA) e dal Laboratorio nazionale di riferimento per SARS-CoV-2 dell'ISS. I dati vengono raccolti attraverso una piattaforma web dedicata e riguardano tutti i casi di COVID-19 diagnosticati dai laboratori di riferimento regionali. I dati vengono aggiornati giornalmente da ciascuna Regione anche se alcune informazioni possono richiedere qualche giorno per il loro inserimento. Per questo motivo, potrebbe non esserci una completa concordanza con quanto riportato attraverso il flusso informativo della Protezione Civile e del Ministero della Salute che riportano dati aggregati. La sorveglianza raccoglie dati individuali dei soggetti positivi al Covid-19 e in particolare le informazioni anagrafiche, i dati sul domicilio e sulla residenza, alcune informazioni di laboratorio, informazioni sul ricovero e sullo stato clinico (indicatore sintetico di gravità della sintomatologia), la presenza di alcuni fattori di rischio (patologie croniche di base), e l'esito finale (guarito o deceduto).

Un'infografica dedicata riporta - con grafici, mappe e tabelle - una descrizione della diffusione nel tempo e nello spazio dell'epidemia di COVID-19 in Italia e una descrizione delle caratteristiche delle persone affette. Una volta a settimana viene pubblicato anche un bollettino che, in maniera più estesa, approfondisce le informazioni raccolte. Tali documenti possono essere scaricati dal sito Epicentro dell'ISS. Gli ultimi disponibili sono il report settimanale del 30 aprile 2020:

https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_28-aprile-2020.pdf

e l'infografica del 1 maggio 2020:

https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_1maggio%20ITA.pdf

Per quest'ultima è disponibile anche una versione in lingua inglese:

https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Infografica_1maggio%20ENG.pdf

3. I dati sulle cause di morte

I dati sulla mortalità per causa del 2017 provengono dall'indagine annuale sulle cause di morte che rappresenta la principale fonte esaustiva delle informazioni epidemiologiche del paese. L'indagine ha una copertura totale e il suo campo di osservazione è costituito dall'insieme di tutti i decessi che si verificano sul territorio nazionale (popolazione presente) in un anno di calendario. Le informazioni mediche contenute nei singoli certificati di morte vengono codificate in base alla ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, X Revision) dell'Organizzazione mondiale della sanità (Oms). In linea con quanto previsto dalla normativa comunitaria, i dati vengono validati e diffusi entro 24 mesi dall'anno di riferimento (<https://www.istat.it/it/archivio/4216>). A dicembre 2019 sono stati rilasciati gli ultimi dati definitivi relativi all'anno 2017. Nel report sono stati selezionati i decessi, avvenuti nel mese di marzo 2017, dei residenti nei 6.866 comuni per i quali si dispone dei dati del 2020.

GLOSSARIO

Anagrafe della popolazione: il sistema continuo di registrazione della popolazione residente. Viene continuamente aggiornata tramite iscrizioni per nascita da genitori residenti nel Comune, cancellazioni per morte di residenti e iscrizioni/cancellazioni per trasferimento di residenza da/per altro Comune o da/per l'Estero.

ANPR: Anagrafe Nazionale della Popolazione Residente (ANPR). È la banca dati nazionale nella quale confluiscono progressivamente tutte le anagrafi comunali. È stata istituita presso il Ministero dell'Interno ai sensi dell'articolo 62 del Dlgs n. 82/2005 (Codice dell'Amministrazione Digitale).

Caso positivo Covid-19: per Covid-19 (sintesi dei termini CO-rona VI-rus D-isease e dell'anno d'identificazione, 2019) l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) intende la malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus SARS-Cov-2. La definizione di caso confermato positivo Covid-19 secondo la Sorveglianza Integrata Covid-19 è basata su una definizione di caso definita attraverso circolari ministeriali tenendo conto delle evidenze scientifiche e delle indicazioni degli organismi internazionali quali OMS e ECDC. L'attuale definizione è di tipo microbiologico: risultato positivo con test di conferma effettuato dal/i laboratorio/i di riferimento Regionale/i effettuato su tampone naso-faringeo

(https://www.fnopi.it/wp-content/uploads/2020/03/Circolare_9_marzo_2020.pdf)

Causa di morte: si intende la causa "iniziale" di morte, ovvero la condizione morbosa direttamente responsabile del decesso. È definita e individuata tra tutte le malattie certificate dal medico sulla scheda di morte, in base a stringenti regole dettate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (riportate nella Classificazione Internazionale delle Malattie Icd-10) ed è l'indicatore più utilizzato e consolidato per le statistiche ufficiali e i confronti a livello nazionale e internazionale.

Classificazione internazionale delle malattie (Icd): International Classification of Diseases and Related Health Problems, è il sistema di classificazione delle malattie, stilato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Con questo standard internazionale vengono classificate le informazioni sanitarie della rilevazione Istat sui decessi e le cause di morte. (<https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>)

Codici ICD-10 delle principali cause di morte analizzate: Malattie del sistema respiratorio J00-J99; Tumori C00-D48; Malattie del sistema circolatorio I00-I99; Malattie dell'apparato digerente K00-K93; Diabete E10-E14; Demenza e malattia di Alzheimer F01-F03,G30.

Co-morbidità: si intende la pre-esistenza di condizioni croniche al momento della diagnosi; queste includono: patologie cardiovascolari, patologie respiratorie, diabete, deficit immunitari, patologie metaboliche, patologie oncologiche, obesità, patologie renali o altre patologie croniche.

Copertura (Tasso di) dei comuni: rapporto tra il numero dei comuni considerati e il numero di tutti i comuni italiani.

Copertura (Tasso di) della popolazione: rapporto tra la somma della popolazione residente nei comuni considerati e la popolazione residente totale.

Decesso: la cessazione di ogni segno di vita in un qualsiasi momento successivo alla nascita vitale. Per mortalità totale (decessi totali) o complessiva si intende il conteggio dei decessi avvenuti per qualunque causa di morte senza distinzione di una causa specifica.

Decesso Covid-19: l'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce un decesso da COVID-19 come segue: un decesso COVID-19 è definito per scopi di sorveglianza come una morte risultante da un quadro clinico patologico con un caso probabile o confermato (microbiologicamente) di Covid-19, a meno che ci sia una chiara causa alternativa di morte non riconducibile alla malattia associata a COVID disease (per esempio un trauma).

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200411-sitrep-82-covid-19.pdf?sfvrsn=74a5d15_2

Cancellazione dall'anagrafe per decesso: la rilevazione sui cancellati dall'anagrafe per decesso raccoglie le principali caratteristiche individuali dei deceduti con le quali successivamente derivare le principali misure di sopravvivenza della popolazione residente. Le informazioni riguardanti le persone decedute sono quelle in possesso dell'Anagrafe del comune

Eccesso di mortalità: differenza tra i decessi totali nel periodo 20/2/2020-31/3/2020 e la media dei decessi totali del quinquennio 2015-2019 nello stesso periodo.

Età mediana: età che divide una popolazione in due gruppi numericamente uguali; l'uno avente la popolazione di età inferiore a quella individuata, l'altro superiore.

Incidenza: rapporto tra numero di casi di una malattia sulla popolazione a rischio in un certo periodo di tempo. Se il periodo di tempo è uguale per tutta la popolazione l'incidenza viene definita cumulativa

Letalità: rapporto tra il numero di morti e il numero di malati con una determinata malattia, relativamente a una data popolazione e a un dato intervallo

Mortalità (tasso di): rapporto tra il numero dei decessi nell'anno e l'ammontare medio della popolazione residente, moltiplicato per 1.000.

Popolazione residente: è costituita dalle persone, di cittadinanza italiana e straniera, aventi dimora abituale nel territorio nazionale anche se temporaneamente assenti. Ogni persona avente dimora abituale in Italia deve iscriversi, per obbligo di legge, nell'anagrafe del comune nel quale ha stabilito la sua dimora abituale. In seguito ad ogni Censimento della popolazione viene determinata la popolazione legale. A tale popolazione si somma il movimento anagrafico dei periodi successivi, calcolati con riferimento alla fine di ciascun anno solare e si calcola così la popolazione residente in ciascun comune al 31 di dicembre di ogni anno.

Tampone positivo: con tale termine si intende il risultato positivo ad un test diagnostico di riferimento su un saggio di real-time RT-PCR che consiste sostanzialmente in un'amplificazione del genoma. Nel caso del SARS-Cov-2 il prelievo del materiale biologico (campione) viene effettuato attraverso un aspirato rino-faringeo o a un tampone naso-faringeo o oro-faringeo. L'analisi dei tamponi viene effettuata in tutti i laboratori di riferimento regionali e presso i principali ospedali individuati dalle Regioni.

Ufficio Stampa Istat

ufficiostampa@istat.it

Ufficio Stampa ISS

ufficio.stampa@iss.it

tel. 06.4990.6601

A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection

Chunyan Wang, Wentao Li, Dubravka Drabek, Nisreen M. A. Okba, Rien van Haperen, Albert D. M. E. Osterhaus, Frank J. M. van Kuppeveld, Bart L. Haagmans, Frank Grosveld & Berend-Jan Bosch

Un anticorpo monoclonale umano che blocca l'infezione SARS-CoV-2

Abstract

L'emergere del nuovo coronavirus umano SARS-CoV-2 a Wuhan, in Cina, ha causato un'epidemia mondiale di malattie respiratorie (COVID-19). Mancano attualmente vaccini e terapie mirate per il trattamento di questa malattia. Qui riportiamo un anticorpo monoclonale umano che neutralizza SARS-CoV-2 (e SARS-CoV) nella coltura cellulare. Questo anticorpo cross-neutralizzante prende di mira un epitopo comune su questi virus e può offrire il potenziale per la prevenzione e il trattamento di COVID-19.

Introduction

La grave sindrome respiratoria acuta coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è l'agente eziologico della malattia indotta da coronavirus 19 (COVID-19) emersa in Cina alla fine del 2019 e causando una pandemia¹. Al 19 aprile 2020, 2.241.778 casi sono stati segnalati in tutto il mondo, di cui 152.551 (6,8%) hanno ceduto all'infezione². SARS-CoV-2 appartiene al sottogenere Sarbecovirus (genere Betacoronavirus, famiglia Coronaviridae)³ insieme a SARS-CoV emerso nel 2002 causando ~ 8000 infezioni con una mortalità del 10%.

Entrambi i virus hanno attraversato le barriere delle specie da un serbatoio di animali e possono causare malattie respiratorie potenzialmente letali negli esseri umani. Attualmente, non sono disponibili terapie mirate approvate per COVID-19. Gli anticorpi monoclonali che colpiscono i siti vulnerabili sulle proteine della superficie virale sono sempre più riconosciuti come una classe promettente di farmaci contro le malattie infettive e hanno mostrato efficacia terapeutica per un numero di virus^{4,5}.

Gli anticorpi neutralizzanti il coronavirus colpiscono principalmente le glicoproteine del picco trimerico (S) sulla superficie virale che mediano l'ingresso nelle cellule ospiti. La proteina S ha due subunità funzionali che mediano l'attaccamento cellulare (la subunità S1, esistente di quattro domini core da S1A a S1D) e la fusione della membrana virale e cellulare (la subunità S2). I potenti anticorpi neutralizzanti spesso colpiscono il sito di interazione del recettore in S1, disabilitando le interazioni del recettore^{6,7,8,9,10,11}.

Le proteine di picco di SARS-CoV-2 (SARS2-S; 1273 residui, ceppo Wuhan-Hu-1) e SARS-CoV (SARS-S, 1255 residui, ceppo Urbani) sono identiche al 77,5% in base alla sequenza di aminoacidi primari, sono

strutturalmente molto simili 12,13,14,15 e legano comunemente la proteina dell'enzima 2 (ACE2) di conversione dell'angiotensina umana come recettore ospite^{1,16} attraverso il loro dominio S1B. È noto che l'interazione dei recettori provoca cambiamenti conformazionali irreversibili nelle proteine dei picchi di coronavirus che consentono la fusione della membrana¹⁷.

Results

Identificazione di anticorpi reattivi SARS-CoV-2

Al fine di identificare gli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2, è stata valutata la reattività ELISA- (crociata) di supernatanti contenenti anticorpi di una raccolta di 51 ibridomi SARS-S derivati da topi H2L2 transgenici immunizzati che codificano immunoglobuline chimeriche con variabili umane pesanti e catene leggere e regioni costanti di origine ratto (Tabella supplementare 1).

Quattro dei 51 surnatanti di ibridoma SARS-S hanno mostrato reattività crociata ELISA con la subunità SARS2-S1 (residui S 1-681; tabella supplementare 1), di cui uno (47D11) ha mostrato attività di neutralizzazione incrociata di SARS-S e SARS2- Infezione VSV pseudotipata. L'anticorpo chimerico 47D11 H2L2 è stato riformattato in immunoglobulina completamente umana, clonando le regioni variabili pesanti e leggere della catena umana in una spina dorsale di isotipo di IgG1 umana. Il 47D11 umano ricombinantemente espresso è stato usato per un'ulteriore caratterizzazione.

Proprietà antivirali e biochimiche del mAb umano 47D11

L'anticorpo umano 47D11 si lega alle cellule che esprimono le proteine dei picchi a lunghezza intera di SARS-CoV e SARS-CoV-2 (Fig. 1a). È stato scoperto che l'anticorpo 47D11 inibisce potentemente l'infezione delle cellule VeroE6 con VSV pseudotipato SARS-S e SARS2-S con valori IC50 di 0,061 e 0,061 µg / ml (Fig. 1b), rispettivamente. Infezione autentica di cellule VeroE6 con SARS-CoV e SARS-CoV-2 è stata neutralizzata con valori IC50 di 0,19 e 0,57 µg / ml (Fig. 1c).

L'uso di ELISA 47D11 ha dimostrato di colpire il dominio di legame del recettore S1B (RBD) di SARS-S e SARS2-S. 47D11 ha legato S1B di entrambi i virus con affinità simili, come mostrato dai valori di concentrazione massima effettiva massima (EC50) basati su ELISA (0,02 e 0,03 µg / ml, rispettivamente; Fig. 2a).

L'affinità di legame basata su ELISA di 47D11 per l'ectodominio a picchi (Secto) di SARS-CoV era maggiore rispetto a quella di SARS-CoV-2 (valori EC50: 0,018 e 0,15 µg / ml, rispettivamente), nonostante il rivestimento equimolare dell'antigene (Figura supplementare 1).

Conforme alle reattività ELISA, la misurazione della cinetica di legame di 47D11 mediante interferometria biostrato ha mostrato che 47D11 lega SARS-Secto con maggiore affinità (costante di dissociazione dell'equilibrio [KD]: 0,745 nM) rispetto a SARS2-Secto (KD 10,8 nM), mentre l'affinità per SARS-S1B e SARS2-S1B era in un intervallo simile (16,1 e 9,6 nM, rispettivamente, Fig. 2 supplementare).

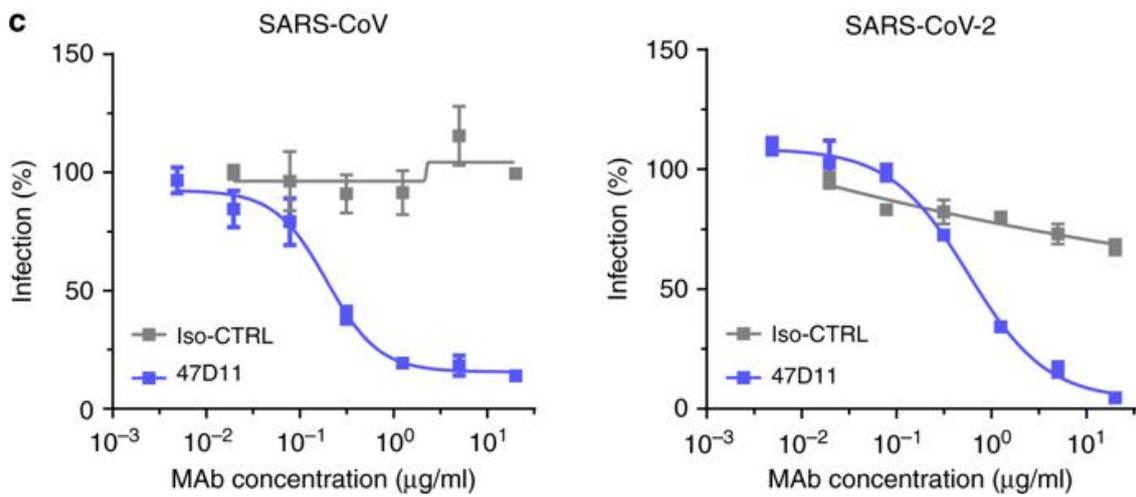
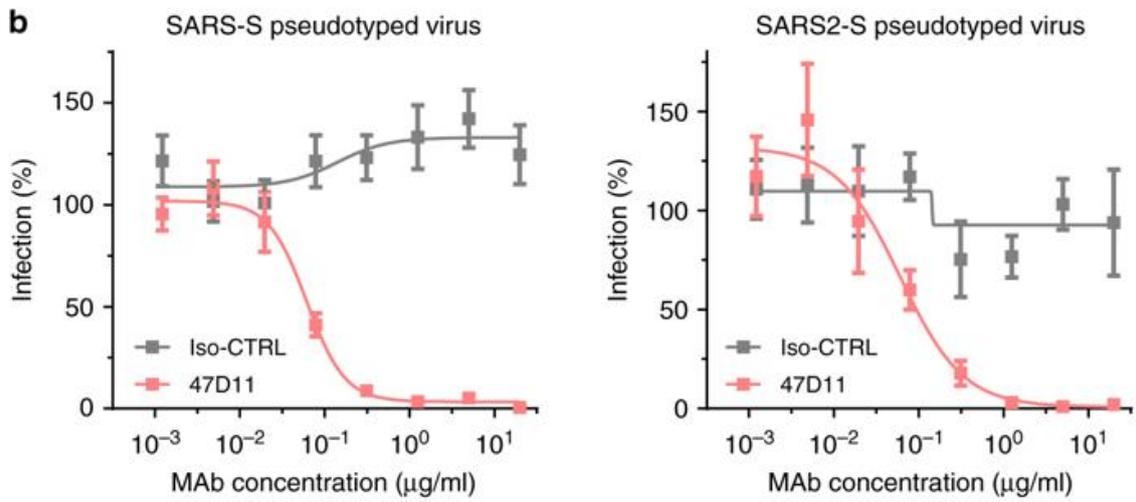
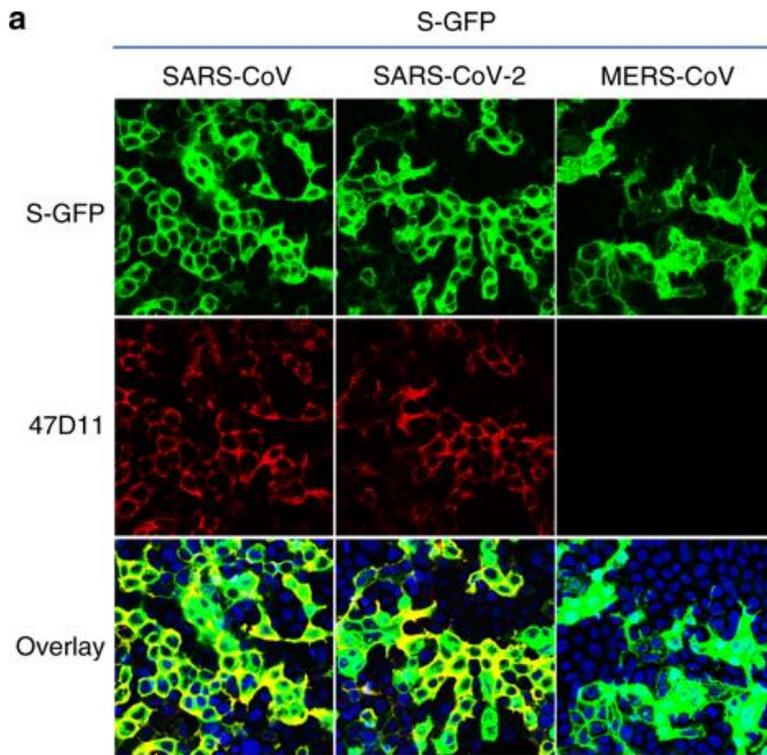
Questa differenza può derivare da differenze nell'accessibilità degli epitopi in SARS-S rispetto a SARS2-S, poiché il dominio B può adottare una conformazione chiusa e aperta nell'omotrimero di picco di prefusione^{12,13}.

Sorprendentemente, l'associazione di 47D11 a SARS-S1B e SARS2-S1B non era in concorrenza con l'associazione S1B al recettore ACE2 espresso sulla superficie cellulare come mostrato dalla citometria a flusso (Fig. 2b; Fig. 3 supplementare) né con Secto e S1B che si legano a ACE2 solubile in saggio basato su fase solida (Fig. 4 supplementare), mentre due anticorpi specifici SARS-S1 35F4 e 43C6 che neutralizzano l'infezione da VSV pseudotipata SARS-S (ma non SARS2-S) (Fig. 5) bloccano il legame di SARS-Secto e SARS-S1B in ACE2.

Usando un test di fusione cellula-cellula innescato da tripsina, 47D11 ha mostrato di alterare la formazione di sincitia mediata da SARS-S e SARS2-S (Figura 6 aggiuntiva). I nostri dati mostrano che 47D11 neutralizza SARS-CoV e SARS-CoV-2 attraverso un meccanismo ancora sconosciuto che è diverso dall'interferenza di legame del recettore. Sono stati riportati meccanismi alternativi di neutralizzazione del coronavirus da parte di anticorpi diretti contro l'RBD, tra cui l'inattivazione del picco attraverso la destabilizzazione indotta da anticorpo della sua struttura di prefusione¹⁷, che può anche applicarsi per 47D11.

a. Legame di 47D11 a cellule HEK-293T che esprimono proteine di picchi marcate con GFP di SARS-CoV e SARS-CoV-2 rilevate mediante test di immunofluorescenza. Il mAb umano 7.7G6 destinato al dominio spike SARS-CoV S1B è stato preso come controllo negativo, i nuclei delle cellule nelle immagini sovrapposte sono visualizzati con DAPI.

b Neutralizzazione mediata da anticorpo di infezione di particelle VSV codificanti per luciferasi pseudotipate con proteine di picco di SARS-CoV e SARS-CoV-2. Particelle pseudotipate di VSV preincubate con anticorpi a concentrazioni indicate (vedi Metodi) sono state utilizzate per infettare le cellule VeroE6 e le attività di luciferasi nei lisati cellulari sono state determinate 24 ore dopo la trasduzione per calcolare l'infezione (%) rispetto ai controlli non trattati con anticorpi. Viene mostrata la media \pm DS di almeno tre esperimenti indipendenti con triplicati tecnici. Iso-CTRL: un anticorpo monoclonale umano anti-Strep-tag11 è stato usato come controllo isotipico dell'anticorpo. c Neutralizzazione mediata da anticorpi dell'infezione da SARS-CoV e SARS-CoV-2 su cellule VeroE6. L'esperimento è stato eseguito con campioni triplicati, viene mostrata la media \pm SD. I dati di origine sono forniti come file di dati di origine.



47D11 prende di mira un epitopo conservato nel dominio SARS2-S1B

L'RBD SARS2-S1B (residui 338–506) è costituito da un dominio principale e da un sottodominio legante il recettore (residui 438-498) che fuoriesce dalla struttura del dominio principale del foglio di scommessa antiparallelo che impegna direttamente il recettore. Rispetto al dominio principale S1B, l'identità della sequenza proteica del sottodominio interagente del recettore S1B di SARS-S e SARS2-S è sostanzialmente inferiore (46,7% contro 86,3%; Figura 7 e Figura 2c supplementari).

I potenti anticorpi neutralizzanti spesso prendono di mira questo sottodominio che si lega ai recettori. Tuttavia, a causa delle comuni variazioni di questo sottodominio, questi anticorpi sono spesso specifici del virus e legano e neutralizzano male i virus correlati^{18,19}.

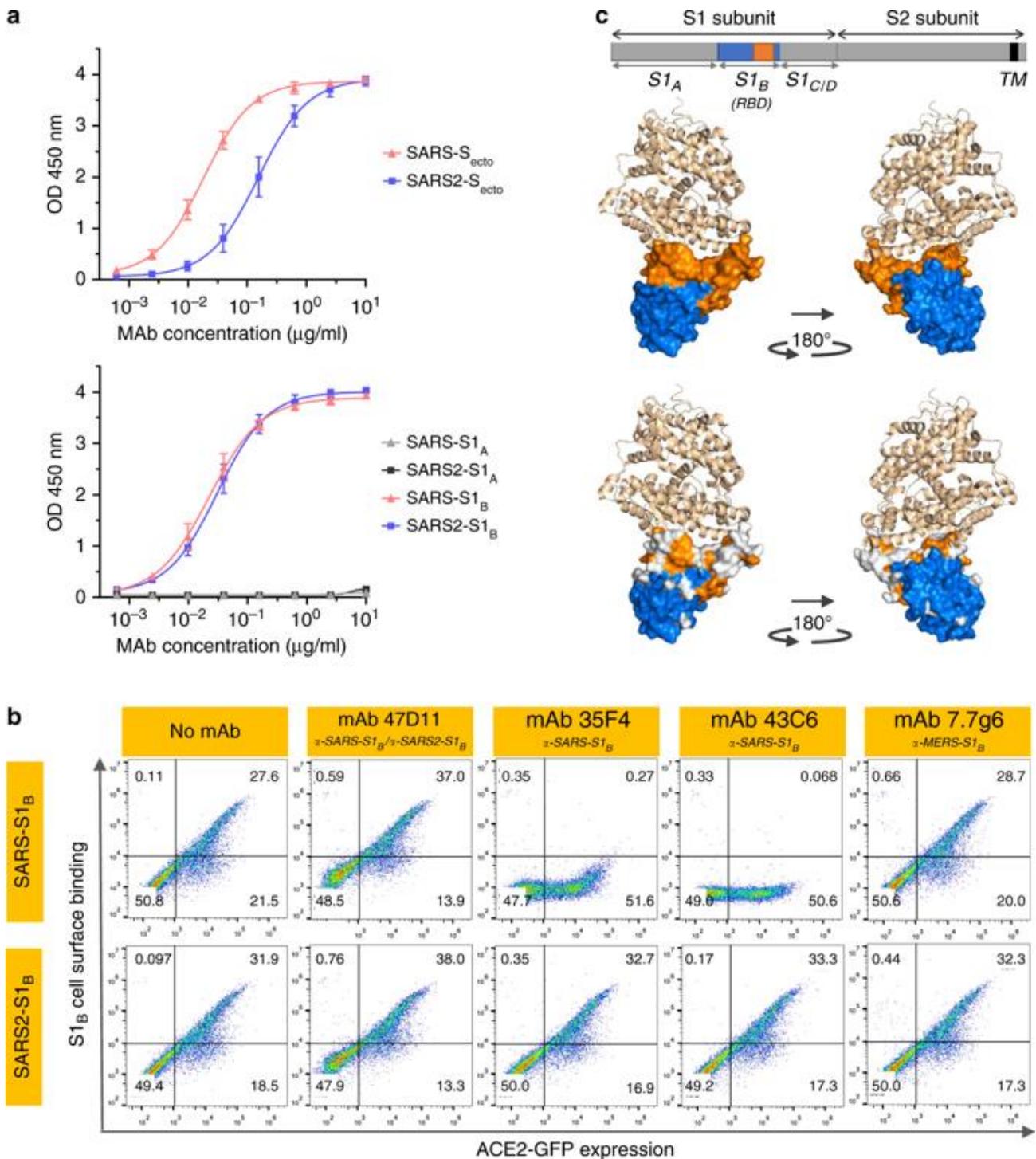
La natura cross-reattiva di 47D11 indica che è più probabile che l'anticorpo colpisca la struttura del nucleo conservato dell'RBD S1B. È interessante notare che l'anticorpo di neutralizzazione SARS-CoV CR3022 anche mirato al dominio core S1B è stato recentemente trovato per legare in modo incrociato SARS-CoV-2, sebbene non sia stata riportata la sua capacità di neutralizzare in modo incrociato l'infezione da SARS-CoV-2^{18,20}.

Il legame S1B di 47D11 più lontano dall'interfaccia di legame del recettore spiega la sua incapacità di compromettere l'interazione picco-recettore e apre le possibilità per trattamenti combinati con anticorpi neutralizzanti potenti non concorrenti che colpiscono il sottodominio legante il recettore.

Le combinazioni di anticorpi rivolte a epitopi non sovrapposti possono agire sinergicamente con conseguente riduzione del dosaggio e mitigare il rischio di fuga immunitaria²⁰. In conclusione, questo è il primo rapporto di un anticorpo monoclonale (umano) che neutralizza la SARS-CoV-2. 47D11 lega un epitopo conservato al picco RBD spiegando la sua capacità di neutralizzare in modo incrociato SARS-CoV e SARS-CoV-2, usando un meccanismo indipendente dall'inibizione del legame con il recettore.

Questo anticorpo sarà utile per lo sviluppo di test di rilevazione dell'antigene e test sierologici mirati a SARS-CoV-2. Gli anticorpi neutralizzanti possono alterare il decorso dell'infezione nell'ospite infetto a supporto della clearance del virus o proteggere un ospite non infetto esposto al virus⁴.

Quindi, questo anticorpo - da solo o in combinazione - offre il potenziale per prevenire e / o curare COVID-19, e forse anche altre future malattie emergenti nell'uomo causate da virus del sottogenere Sarbecovirus.



a curve di legame ELISA da 47D11 a Secto (pannello superiore) o S1A e S1B (RBD: dominio legante il recettore) (pannello inferiore) di SARS-S e SARS2-S rivestite a concentrazioni equimolari. Viene mostrata la media \pm DS di due esperimenti indipendenti con duplicati tecnici.

b Interferenza di anticorpi con legame dell'S-S1B di SARS-CoV e SARS-CoV-2 alla superficie cellulare ACE2-GFP analizzata mediante citometria a flusso. Prima del legame cellulare, S1B è stato miscelato con mAb (mAbs 47D11, 35F4, 43C6, 7.7G6, nel formato H2L2) con specificità indicata in mAb: rapporto molare S1B di 8: 1 (vedere la Figura 3 aggiuntiva per un'analisi approfondita che utilizza mAb diverso: rapporto molare S1B). Le cellule vengono analizzate per (ACE2-) espressione GFP (asse x) e legame S1B (asse y). Le percentuali di cellule che hanno segnato negativo, singolo positivo o doppio positivo sono mostrate in ciascun quadrante. L'esperimento è stato eseguito due volte, viene mostrato un esperimento rappresentativo.

c Divergenza nei residui superficiali in S1B di SARS-CoV e SARS-CoV-2. Pannello superiore: struttura della proteina di picco SARS-CoV S1B RBD in complesso con recettore ACE2 umano (PDB: 2AJF) 24. ACE2 (color grana) è visualizzato nella presentazione del nastro. Il dominio principale S1B (blu) e il sottodominio (arancione) vengono visualizzati nella presentazione della superficie utilizzando PyMOL e sono visualizzati con gli stessi colori nel diagramma lineare della proteina spike sopra, con le posizioni delle subunità S1 e S2, l'ectodominio S (Secto), i domini S1 S1A-D e il dominio transmembrane (TM) indicati. Pannello inferiore: simile al pannello sopra con residui di superficie su S1B di SARS-CoV che sono in contrasto con SARS-CoV-2 colorato in bianco. I dati di origine sono forniti come file di dati di origine.

Metodi

Espressione e purificazione delle proteine dei picchi di coronavirus

Sono stati espressi ectodomini a picco di coronavirus (Secto) di SARS-CoV-2 (residui 1-1213; ceppo Wuhan-Hu-1; GenBank: QHD43416.1) e HCoV-OC43 (residui 15-1263; ceppo Parigi; UniProtKB: Q696P8) transitoriamente in cellule HEK-293T con un motivo di trimerizzazione terminale C e tag Strep usando il plasmide di espressione pCAGGS.

Allo stesso modo, vettori di espressione pCAGGS che codificano S1 o i suoi sottodomini di SARS-CoV (S1, residui 1-676; S1A, residui 1-302; S1B, residui, 325-533) e SARS-CoV-2 (S1, residui 1-682; S1A, residui 1-294; S1B, residui 329-538) C-terminati con tag C con dominio Fc di IgG umana o di topo o tag strep sono stati generati come descritto in precedenza²¹.

Coronavirus picchi ectodominio di MERS-CoV (residui 19-1262; ceppo EMC; GenBank: YP_009047204.1) e SARS-CoV (residui 15-1182; ceppo Urbani; GeneBank: AY278741.1) fuso con un motivo di rifinitura del terminale C, un sito di scissione trombina e un tag di purificazione tag strep sono stati clonati in frame in pMT \ Bip \ V5 \ His vettore di espressione. Il sito di scissione della furina nella giunzione S1 / S2 è stato mutato per prevenire la scissione dalla furina in questa posizione.

Gli ectodomini di Spike sono stati prodotti stabilmente nella linea cellulare Drosophila S2, come precedentemente descritto²². Le proteine ricombinanti sono state purificate per affinità dal supernatante di coltura mediante purificazione di perline di proteina A-sefariosio (GE Healthcare, Catalogo n. 17-0780-01) o di streptattina (IBA, Catalogo n. 2-1201-010). La purezza e l'integrità di tutte le proteine ricombinanti purificate sono state verificate mediante SDS-PAGE colorato in coomassie.

Generazione di mAb H2L2

Topi H2L2 sono stati immunizzati sequenzialmente in intervalli di 2 settimane con Secto purificato di diversi CoV nel seguente ordine: HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-OC43, SARS-CoV e MERS-CoV. Gli antigeni sono stati iniettati a 20-25 µg / topo usando lo stimolante adiuvante (prionico) appena preparato secondo le istruzioni del produttore per la prima iniezione, mentre l'amplificazione è stata effettuata usando l'adiuvante Ribi (Sigma). Le iniezioni sono state fatte per via sottocutanea nell'inguine sinistro e destro ciascuna (50 microlitri) e 100 microlitri intraperitoneali.

Quattro giorni dopo l'ultima iniezione, vengono raccolti milza e linfonodi e ibridomi prodotti con metodo standard utilizzando la linea cellulare di mieloma SP 2/0 (ATCC # CRL-1581) come partner di fusione. Gli ibridomi sono stati vagliati in ELISA specifico per antigene e quelli selezionati per un

ulteriore sviluppo, sono stati sottoposti a clonazione e prodotti su piccola scala (100 ml di terreno). A tale scopo, gli ibridomi vengono coltivati in terreno privo di siero e proteine per la coltura di ibridoma (PFHM-II (1 ×), Gibco) con aggiunta di aminoacidi non essenziali 100 × NEAA, Biowhittaker Lonza, Catalog # BE13-114E) . Gli anticorpi H2L2 sono stati purificati dai supernatanti di coltura di ibridoma usando la cromatografia di affinità Protein-G (Merck KGaA, Catalog # 16-266). Gli anticorpi purificati sono stati conservati a 4 ° C fino al momento dell'uso. Gli studi sugli animali sono stati condotti con il permesso sugli animali AVD101002016512, approvato dal CCD (comitato centrale per esperimenti sugli animali).

Produzione di anticorpo monoclonale umano 47D11

Per la produzione ricombinante di mAb umani, il cDNA che codifica per le regioni variabili 47D11 H2L2 mAb delle catene pesanti e leggere è stato clonato in plasmidi di espressione contenenti rispettivamente la catena pesante IgG1 umana e le catene costanti Ig kappa (InvivoGen). Entrambi i plasmidi contengono la sequenza del segnale interleuchina-2 per consentire un'efficace secrezione di anticorpi ricombinanti.

47D11 mAb umani ricombinanti e controllo isotipico precedentemente descritto (mAb anti-strep tag) o 7,7G6 mAb sono stati prodotti in cellule HEK-293T in seguito a trasfezione con coppie di plasmidi di espressione della catena pesante e leggera IgG1 secondo i protocolli di InvivoGen. Gli anticorpi umani sono stati purificati dai supernatanti delle colture cellulari usando la cromatografia di affinità con proteina A. Gli anticorpi purificati sono stati conservati a 4 ° C fino al momento dell'uso.

Microscopia a immunofluorescenza

Il legame con gli anticorpi alle proteine dei picchi della superficie cellulare di SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV è stato misurato mediante microscopia a immunofluorescenza. Le cellule HEK-293T (ATCC # CRL-3216) seminate su vetrini di vetro sono state trasfettate con plasmidi codificanti SARS-S, SARS2-S o MERS-S - C-terminate alla proteina di fluorescenza verde (GFP) usando Lipofectamina 2000 (Invitrogen , N. Di catalogo 11668019).

Due giorni dopo la trasfezione, le cellule sono state fissate mediante incubazione con paraformaldeide al 2% in soluzione salina tamponata con fosfato (PBS) per 20 minuti a temperatura ambiente e colorate per nuclei con 4,6-diamidino-2-fenilindolo (Sigma, Catalog # D9542). Le cellule sono state successivamente incubate con mAb ad una concentrazione di 10 µg / ml per 1 ora a temperatura ambiente, seguite da incubazione con anticorpi IgG anti-IgG umani di capra coniugati 1: 200 diluiti 1a (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Catalog # A- 11014) per 45 minuti a temperatura ambiente. Le immagini di fluorescenza sono state registrate utilizzando un microscopio confocale Leica Spell.

Saggio di inibizione del legame con i recettori basato sulla citometria a flusso

L'interferenza anticorpale del legame S1B con il recettore ACE2 umano sulla superficie cellulare è stata misurata mediante citometria a flusso. Le cellule HEK-293T sono state seminate a una densità di $2,5 \times 10^5$ cellule per ml in un pallone T75. Dopo aver raggiunto una confluenza del 70 ~ 80%, le cellule sono state trasfettate con un plasmide di espressione codificante ACE2 umano - C-terminato in modo definitivo nel GFP usando Lipofectamina 2000 (Invitrogen).

Due giorni dopo la trasfezione, le cellule sono state dissociate dalla soluzione di dissociazione cellulare (Sigma-aldrich, Merck KGaA; Catalog # C5914).

Complessivamente, 2,5 µg / ml di SAR umano taggato SARS-S1B e SARS2-S1B sono stati pre-incubati con mAb ai mAb indicati: rapporti molariali S1B per 1 ora su ghiaccio e sottoposti a citometria a flusso. Le sospensioni a singola cellula nel tampone FACS sono state centrifugate a 400 × g per 10 minuti.

Le cellule sono state successivamente incubate con miscela S1B e mAb per 1 ora su ghiaccio, seguite da incubazione con anticorpi IgG anti-IgG umani di capra coniugati 1: 200 diluiti 1: 200 (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Catalog # A-11014) per 45 minuti a temperatura ambiente. Le cellule sono state sottoposte all'analisi citometrica a flusso con un citometro a flusso CytoFLEX (Beckman Coulter). I risultati sono stati analizzati da FlowJo (versione 10). I cancelli FSC / SSC sono stati usati per selezionare celle mononucleari.

La colorazione anticorpale di controllo è stata utilizzata per definire le popolazioni cellulari positive / negative.

Saggio di neutralizzazione del virus pseudotipato

La produzione di VSV pseudotipato con SARS-S e SARS2-S è stata eseguita come descritto precedentemente con alcuni adattamenti¹¹. In breve, le cellule HEK-293T sono state trasfettate con vettori di espressione di pCAGGS che codificano SARS-S o SARS2-S portando un 28 o 18-a.a. troncamento della coda citoplasmatica, rispettivamente. Un giorno dopo la trasfezione, le cellule sono state infettate con il VSVΔG pseudotipato VSV-G recante il gene reporter luciferasi lucciola (*Photinus pyralis*).

Ventiquattro ore dopo, i supernatanti contenenti particelle VSV pseudotipate SARS-S / SARS2-S sono stati raccolti e titolati su cellule VeroE6 (ATCC # CRL-1586) di rene di scimmia verde africano. Nel test di neutralizzazione del virus, i mAb sono stati quattro volte diluiti in serie a due volte la concentrazione finale desiderata in DMEM integrata con siero di vitello fetale all'1% (Bodinco), 100 U / ml di penicillina e 100 µg / ml di streptomina (Lonza, Catalogo # 17-602E).

I mAb diluiti sono stati incubati con un uguale volume di particelle VSV pseudotipate per 1 ora a temperatura ambiente, inoculati su monostrati VeroE6 confluenti in piastra da 96 pozzetti e ulteriormente incubati a 37 ° C per 24 ore. L'attività della luciferasi è stata misurata su un luminometro a piastra Berthold Centro LB 960 utilizzando D-luciferina come substrato (Promega).

La percentuale di infettività è stata calcolata come rapporto di lettura della luciferasi in presenza di mAb normalizzati alla lettura della luciferasi in assenza di mAb. Le mezze concentrazioni inibitorie massime (IC50) sono state determinate usando la regressione logistica a 4 parametri (GraphPad Prism versione 8).

Test di neutralizzazione dei virus

La neutralizzazione di SARS-CoV e SARS-CoV-2 autentici è stata eseguita utilizzando un test di neutralizzazione della riduzione della placca come descritto in precedenza, con alcune modifiche²³.

In breve, i mAb sono stati diluiti in serie per due volte in terreno di coltura a partire da 40 µg / ml e 50 µl sono stati miscelati con SARS-CoV o SARS-CoV-2 da 50 µl (500 TCID50) per 1 ora.

La miscela è stata quindi aggiunta alle cellule VeroE6 e incubata per 1 ora, dopo di che le cellule sono state lavate e ulteriormente incubate in terreno per 8 ore. Le cellule sono state quindi fissate e colorate usando un siero anti-SARS-CoV di coniglio (Sino Biological) e una IgG anti-coniglio di capra marcata con perossidasi secondaria (Dako).

Il segnale è stato sviluppato utilizzando un precipitato che forma il substrato TMB (True Blue, KPL) e il numero di cellule infette per pozzetto è stato contato utilizzando l'analizzatore di immagini ImmunoSpot (CTL Europe GmbH). Le mezze concentrazioni inibitorie massime (IC50) sono state determinate usando la regressione logistica a 4 parametri (GraphPad Prism versione 8).

Analisi ELISA del legame anticorpale agli antigeni del picco di CoV

Le piastre NUNC Maxisorp (Thermo Scientific) sono state rivestite con quantità di antigene equimolare a 4 ° C durante la notte. Le piastre sono state lavate tre volte con PBS contenente lo 0,05% di Tween-20 e bloccate con albumina di siero bovino al 3% (Bio-Connect) in PBS contenente lo 0,1% di Tween-20 a temperatura ambiente per 2 ore. Sono state aggiunte quattro diluizioni seriali di mAb a partire da 10 µg / ml (diluite in tampone bloccante) e le piastre sono state incubate per 1 ora a temperatura ambiente

Le piastre sono state lavate tre volte e incubate con anticorpo secondario anti-umano di capra coniugato con perossidasi di rafano (HRP) (ITK Southern Biotech) diluito 1: 2000 in tampone bloccante per 1 ora a temperatura ambiente.

Un anticorpo anti-StrepMab coniugato con HRP (IBA, n. Di catalogo 2-1509-001) è stato usato per confermare il rivestimento equimolare degli antigeni di picchi marcati con strep. L'attività della HRP è stata misurata a 450 nanometri utilizzando il substrato di tetrametilbenzidina (BioFX) e un lettore di piastre ELISA (EL-808, Biotek).

I valori di legame della concentrazione effettiva mezza massima (EC50) sono stati calcolati mediante analisi di regressione non lineare sulle curve di legame utilizzando GraphPad Prism (versione 8). Riepilogo dei rapporti Ulteriori informazioni sulla progettazione della ricerca sono disponibili nel Sommario dei rapporti sulla ricerca naturalistica collegato a questo articolo.

Disponibilità dei dati

Dati sottostanti Figg. 1b, c, 2a, fig. 1, 2, 4 e 5 sono forniti come file di dati di origine. Le sequenze di anticorpi e anticorpi sono disponibili (contattando Vincent Rijsman dall'Ufficio di supporto alla ricerca dell'Università di Utrecht; VMCRijsman@uu.nl) a fini di ricerca solo ai sensi di un MTA, che consente l'uso delle sequenze di anticorpi per scopi non commerciali ma non loro divulgazione a terzi. Tutti gli altri dati sono disponibili dall'autore corrispondente su richieste ragionevoli.

References

1. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 1–4 (2020).
2. World Health Organization. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200419-sitrep-90-covid-19.pdf?sfvrsn=551d47fd_4.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* **5**, 536–544 (2020).
4. Prabakaran, P. et al. Potent human monoclonal antibodies against SARS CoV, Nipah and Hendra viruses. *Expert Opin. Biol. Ther* **9**, 355–368 (2009).
5. Saphire, E. O., Schendel, S. L., Gunn, B. M., Milligan, J. C. & Alter, G. Antibody-mediated protection against Ebola virus. *Nat. Immunol.* **19**, 1169–1178 (2018).
6. Reguera, J. et al. Structural bases of coronavirus attachment to host aminopeptidase N and its inhibition by neutralizing antibodies. *PLoS Pathog.* **8**, e1002859 (2012).
7. Yu, X. et al. Structural basis for the neutralization of MERS-CoV by a human monoclonal antibody MERS-27. *Sci. Rep.* **5**, 13133 (2015).
8. Prabakaran, P. et al. Structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor-binding domain complexed with neutralizing antibody. *J. Biol. Chem.* **281**, 15829–15836 (2006).
9. Hwang, W. C. et al. Structural basis of neutralization by a human anti-severe acute respiratory syndrome spike protein antibody, 80R. *J. Biol. Chem.* **281**, 34610–34616 (2006).
10. Rockx, B. et al. Structural basis for potent cross-neutralizing human monoclonal antibody protection against lethal human and zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus challenge. *J. Virol.* **82**, 3220–3235 (2008).
11. Widjaja, I. et al. Towards a solution to MERS: protective human monoclonal antibodies targeting different domains and functions of the MERS-coronavirus spike glycoprotein. *Emerg. Microbes Infect.* **8**, 516–530 (2019).
12. Wrapp, D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* **367**, 1260–1263 (2020).
13. Walls, A. C. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* **181**, 281–292.e6 (2020).
14. Yuan, Y. et al. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. *Nat. Commun.* **8**, 15092 (2017).
15. Gui, M. et al. Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding. *Cell Res.* **27**, 119–129 (2017).
16. Li, W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* **426**, 450–454 (2003).
17. Walls, A. C. et al. Unexpected receptor functional mimicry elucidates activation of coronavirus fusion. *Cell* **176**, 1026–1039.e15 (2019).
18. Tian, X. et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg. Microbes Infect.* **9**, 382–385 (2020).

19. Menachery, V. D. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* **21**, 1508 (2015).
 20. ter Meulen, J. et al. Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: synergy and coverage of escape mutants. *PLoS Med.* **3**, e237 (2006).
 21. Raj, V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* **495**, 251–254 (2013).
 22. Bosch, B. J., Bartelink, W. & Rottier, P. J. Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J. Virol.* **82**, 8887–8890 (2008).
 23. Okba, N. M. A. et al. Sensitive and specific detection of low-level antibody responses in mild middle east respiratory syndrome coronavirus infections. *Emerg. Infect. Dis.* **25**, 1868–1877 (2019).
 24. Li, F., Li, W., Farzan, M. & Harrison, S. C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* **309**, 1864–1868 (2005).
-

quotidianosanita.it

Le Regioni in ordine sparso nella lotta al Covid

Le differenze tra gli approcci e le risposte dei vari governi regionali all'emergenza e i risultati ottenuti suggeriscono che l'impatto del Covid19 va studiato meglio a livello regionale. Alla luce delle attuali discussioni in corso sulle strategie di uscita ottimali, la flessibilità regionale o locale è fondamentale. Non solo dal punto di vista epidemiologico, ma anche per sostenere risposte efficaci e ridurre il rischio di altre ondate nel tempo

Marcello Antonini, PhD Candidate, University of Newcastle

Chiara Berardi, PhD Candidate, University of Newcastle

Prof Francesco Paolucci, PhD, University of Newcastle & Università di Bologna

In Italia, come nel resto del mondo, il dibattito di politica pubblica si concentra sulla strategia di uscita dall'isolamento messo in atto per contrastare la diffusione del nuovo COVID--19. Il confronto, intorno alla cosiddetta fase 2, è complesso a livello decisionale e criticato dalle opposizioni a livello politico. L'Italia, uno dei Paesi più colpiti, è anche tra i primi ad aver approvato un piano di uscita, il 26 aprile.

Esso si compone di tre fasi. La prima ha luogo tra il 4 e il 18 maggio e permette la libera circolazione delle persone solo all'interno della regione di residenza e per attività necessarie (lavoro, salute). Le visite presso i parenti sono consentite, ma solo con mascherine e gli assembramenti rimangono vietati. Il 7 maggio le Regioni valuteranno i tassi di contagio e per le aree che supereranno la soglia imposta dal Ministero della Salute ci sarà un ritorno all'isolamento. Il 18 marzo apriranno i negozi di vendita al dettaglio e dal 1° giugno i bar e i ristoranti.

Per il successo di qualsiasi strategia di uscita bisogna considerare, tra gli altri fattori, la capacità dei sistemi sanitari di far fronte a una latente situazione esplosiva, l'efficacia delle strategie di uscita adottate dai governi e l'allineamento decisionale tra governo centrale, regionale e locale.

Quest'ultimo è fondamentale anche perché si collega indissolubilmente alla chiave di ogni strategia di uscita: il comportamento delle persone e la loro reattività nel tempo. L'esperienza italiana nella gestione del COVID-19 ha messo in luce la mancanza di coordinamento a il livello nazionale e regionale.

Finora, in molti paesi con sistemi sanitari decentrati o federali - tra cui Italia, Australia, Germania, Spagna e Stati Uniti - si sono ottenuti risultati contrastanti che hanno rivelato i limiti piuttosto che le virtù del decentramento. In Italia e in Spagna il blame game è rivolto in particolare all'amministrazione centrale dalle Regioni.

Esse rivendicano una maggiore flessibilità nell'uscita, in gran parte per ragioni economiche, che però ha già portato a una disastrosa strategia iniziale di prevenzione e contenimento. Abbiamo osservato una rapida escalation verso misure di contenimento più restrittive, mai viste dal secondo dopoguerra, anche per le Regioni in cui il tasso di contagio epidemico era ben al di sotto del tasso di contagio statisticamente critico dell'1,0.

Per comprendere la necessità di un forte allineamento a diversi livelli, guardiamo a tre regioni italiane con profili demografici molto simili e con i migliori sistemi sanitari: Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna. Come previsto dalla Costituzione, ogni Regione ha risposto autonomamente all'emergenza, attuando le proprie politiche sanitarie, le quali hanno condotto a risultati diversi.

Il bilancio dei decessi fornisce una chiara indicazione: il 3 maggio la Lombardia ha registrato 14.231 morti, l'Emilia-Romagna 3.642 e il Veneto 1.516. Nel resto del paese, la Toscana ha riportato 872 decessi, il Lazio 508 e la Puglia 424. Quasi la metà dei decessi è concentrato in Lombardia.

Il sistema sanitario italiano

A partire dal 2001, le regioni hanno gradualmente acquisito autonomia e ampliato il loro ruolo e le loro competenze nella gestione dell'erogazione dei servizi sanitari. Questo processo ha portato ad una deriva regionale. Venti sistemi sanitari diversi (uno per regione) determinano un accesso ai servizi sanitari profondamente diversificato.

L'Emilia Romagna ha messo in atto un mix di investimenti pubblici e privati, profit e no profit, sotto la stretta direzione del sistema pubblico. Ciò ha prodotto un sistema di servizi diffusi e fortemente collegati tra loro, principalmente a livello distrettuale. La regione ha infatti investito risorse nella sanità territoriale e sociale attraverso 107 ospedali di comunità (Case della Salute) per 4,46 milioni di abitanti.

Il Veneto ha investito nell'assistenza territoriale per servire circa 4,06 milioni di abitanti con forme complesse di integrazione delle cure primarie e strutture di ricovero intermedio (ospedali territoriali, unità territoriali di riabilitazione e case di cura per malati terminali).

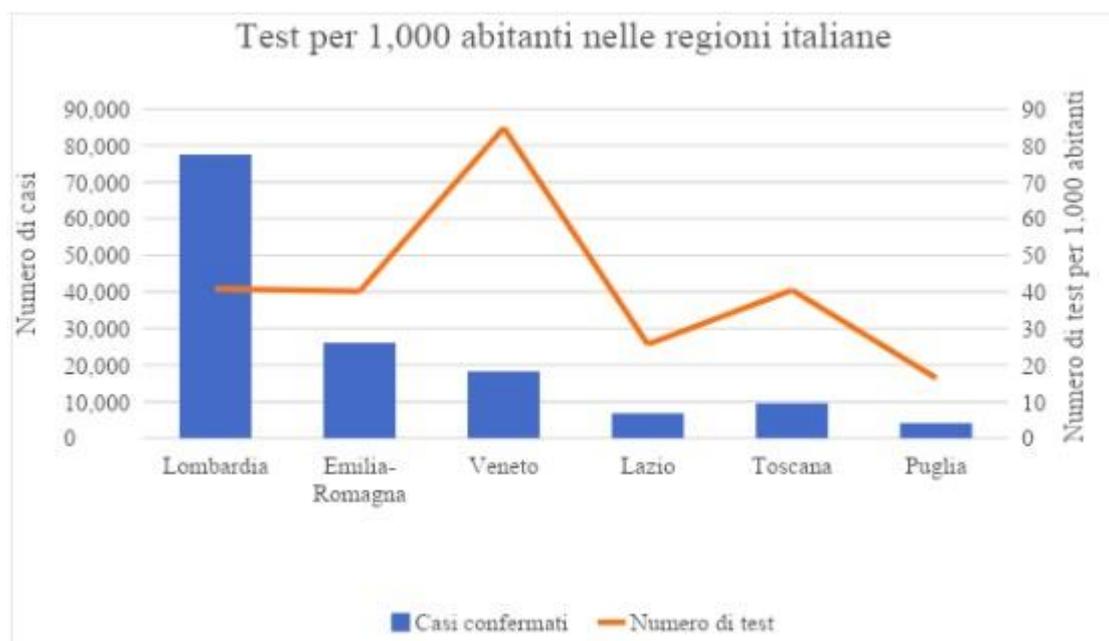
La Lombardia ha perseguito un modello basato sulla concorrenza tra il settore pubblico e quello privato, equiparando le due tipologie di strutture. Queste ultime sono state accreditate nel sistema

regionale. Uno studio di Sartor, su dati del 2017, mostra che il 50% del totale delle strutture sanitarie lombarde è privato. Il settore privato ha investito molto sui policlinici, sfruttando più ampi margini di profitto dell'assistenza ospedaliera specialistica rispetto a quella territoriale per la cura di malattie croniche. In tal modo è stata perseguita un'ottica di efficienza attraverso economie di scala e di scopo.

Il sistema lombardo ha ottenuto risultati eccezionali sia per trattamenti acuti che cronici. Tuttavia, il sistema ha investito poco nella copertura territoriale. Esistono solo 27 autorità sanitarie locali che servono 10,06 milioni di abitanti.

Corona virus: differenze nella risposta e nei risultati delle diverse regioni

Considerando il numero di tamponi per 1.000 abitanti al 3 maggio, il Veneto ha effettuato 85 tamponi, mentre la Lombardia e l'Emilia-Romagna rispettivamente 41 e 40. La Toscana ha effettuato 40 tamponi ogni 1.000 abitanti nonostante abbia solo un terzo dei casi confermati rispetto a quelli dell' Emilia Romagna e 1/10 rispetto a quelli della Lombardia.



Il Veneto ha risposto all'emergenza COVID con una strategia d'attacco, che può essere paragonata a quelle della Corea del Sud, dell'Islanda e di Singapore: test per casi sintomatici e asintomatici, tracciamento di potenziali positivi a partire dai casi confermati, diagnosi e cura a domicilio. Infine, sono stati messi in atto strategie per proteggere il personale sanitario e altri lavoratori essenziali.

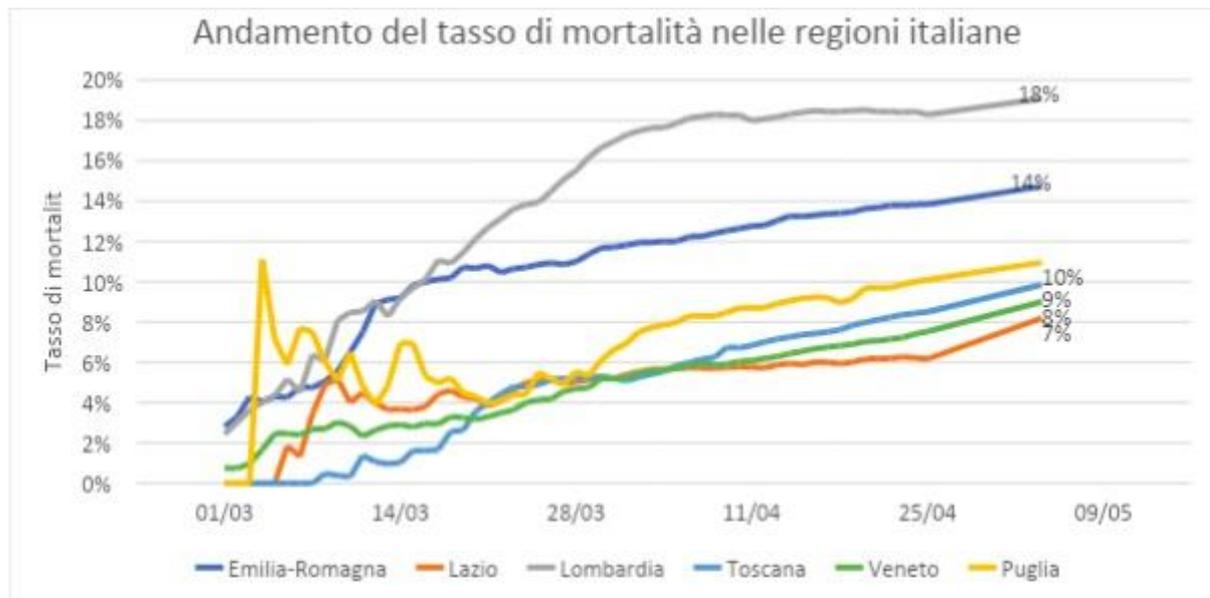
L'Emilia Romagna ha inizialmente subito il colpo. In seguito, la regione ha introdotto la terapia farmacologica per curare i pazienti positivi a domicilio, impedendo l'arrivo in ospedale in condizioni gravi. Inoltre, il 27 marzo è stato lanciato un piano che prevede 5.000 tamponi al giorno per estendere il monitoraggio alle categorie a rischio, a partire dagli operatori sanitari e socio-sanitari. Sono stati introdotti anche test drive-through (esecuzione dei tamponi senza scendere dall'auto) per monitorare i pazienti al termine della quarantena.

La Lombardia ha optato per un approccio più conservativo, concentrandosi su pazienti con sintomi evidenti che sono stati ricoverati negli ospedali. In un'intervista, Cristanti ha sostenuto che la mancanza di una strategia che prevedesse test domiciliari ha contribuito al collasso del sistema sanitario lombardo a livello locale.

Questo spiegherebbe anche perché il tasso di mortalità è significativamente più alto di quello di altre regioni (18% contro il 13% dell'Emilia-Romagna e il 7% del Veneto). In effetti, il numero di persone contagiate è molto più elevato, ma i molti casi non vengono individuati. In Lombardia sono più di 5.000 gli operatori sanitari contagiati.

Perché è fondamentale guardare alle statistiche regionali piuttosto che a quelle nazionali?

Un interessante contributo di Maltagliati dimostra che anche se in ogni focolaio regionale l'epidemia segue un andamento esponenziale, nel complesso la "somma" dei focolai epidemici può avere un'evoluzione differente e non lineare. Come si evince dal grafico sottostante, il tasso di mortalità della Lombardia è diverso rispetto alle altre regioni come Emilia Romagna e Veneto. I dati regionali, quindi, raccontano una storia diversa rispetto a quelli nazionali.



Le differenze tra gli approcci e le risposte dei vari governi regionali all'emergenza e i risultati ottenuti suggeriscono che l'impatto del Covid19 è studiato meglio a livello regionale. Alla luce delle attuali discussioni in corso sulle strategie di uscita ottimali, la flessibilità regionale o locale è fondamentale. Non solo dal punto di vista epidemiologico, ma anche per sostenere risposte efficaci e ridurre il rischio di altre ondate nel tempo.

Biologists invent a new way to fight viruses with llama blood and molecular super glue

I biologi inventano un nuovo modo di combattere i virus con sangue di lama e super colla molecolare

Di Mitch Leslie - Maggio 1 2020 , 18:40

Per più di 20 anni, i ricercatori hanno cercato con scarso successo per progettare anticorpi in nuovi trattamenti per le infezioni batteriche e virali. Ora, un team di scienziati ha inventato un nuovo approccio: fissaggio insieme piccoli anticorpi dal sangue di lama con un tipo di super colla batterica. Gli anticorpi interconnessi proteggono i topi da due virus pericolosi e potrebbero sottomettere altri agenti patogeni.

Il nuovo lavoro è stato in grado di "bypassare un sacco di ostacoli" che hanno bloccato precedenti tentativi, dice l'ingegnere proteico Jennifer Maynard dell'Università del Texas, Austin. "Penso che questa sarà una tecnologia molto generale che sarà utile per le malattie infettive e per il cancro."

Gli anticorpi trattano una serie di malattie, tra cui il cancro e le malattie autoimmuni. Una manciata di anticorpi ingegnerizzati sono stati approvati come terapie per le infezioni, ma produrre anticorpi funzionanti è difficile per diversi motivi. Le cellule geneticamente modificate per produrre gli anticorpi possono essere difficili e le molecole ingegnerizzate non possono piegarsi nella forma giusta per svolgere il loro compito ingegnerizzato. Una potenziale alternativa sono gli anticorpi in miniatura pompate dalle cellule immunitarie dei lama, dei cammelli e degli squali, che sono circa la metà delle dimensioni degli anticorpi standard. . Queste proteine diminutive sono più veloci ed economiche da fare rispetto alle loro controparti più grandi, e senza ripiegamento proteico.

Il biologo molecolare Paul Wichgers Schreur di *Wageningen Bioveterinary Research* e colleghi volevano sapere se gli anticorpi in miniatura potevano fornire protezione dai bunyavirus, un gruppo di virus che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha avvertito potrebbe causare future epidemie. I ricercatori hanno testato gli anticorpi contro due di questi virus. Il virus della febbre della Rift Valley attacca principalmente il bestiame in Africa e medio Oriente, ma occasionalmente anche le persone. Il virus Schmallenberg, scoperto in Germania nel 2011, non causa malattie nell'uomo, ma nelle capre e nelle pecore induce aborti spontanei e difetti di nascita raccapriccianti.

Dopo aver iniettato lama con entrambi i virus, gli scienziati hanno isolato le cellule immunitarie che producono anticorpi dal sangue degli animali. Hanno dimostrato che i lama hanno iniziato a produrre più di 70 varietà di piccoli anticorpi che riconoscevano e si attaccavano alle proteine dai due virus..

Per determinare quanto fossero potenti questi anticorpi in miniatura, i ricercatori hanno quindi misurato se le molecole potevano impedire ai virus di invadere le cellule renali delle scimmie in un piatto.. Varietà individuali di anticorpi hanno avuto poco effetto, quindi i ricercatori hanno provato a mescolarli. Questo è quando si sono rivolti alla loro supercolla batterica, che consiste di due tipi di frammenti di proteine da *Streptococcus pyogenes* batterici.

Quando frammenti di tipi diversi si incontrano, si bloccano insieme. Se i frammenti sono ben connessi ad altre molecole, anche quelle molecole sono unite. Utilizzando la supercolla, i ricercatori potevano unire due o tre anticorpi di lama, permettendo loro di raggrupparsi sul virus. Wichgers Schreur e colleghi hanno scoperto che gli anticorpi collegati erano molto più efficaci degli anticorpi individuali che impediscono ad entrambi i virus di entrare nelle cellule.

Gli scienziati hanno quindi testato gli anticorpi "superincollati" nei topi che avevano ricevuto dosi letali di entrambi i virus. Tutti i topi non trattati infettati dal virus della febbre della Rift Valley sono morti entro 3 giorni, ma più del 20% dei roditori che hanno ricevuto un trio di anticorpi collegati erano ancora vivi dopo 10 giorni. L'approccio ha funzionato anche contro il virus Schmallenberg: una combinazione di anticorpi ha risparmiato tutti i topi, mentre gli animali di controllo perirono entro 5 giorni, riportano gli scienziati sulla rivista eLife.

Lo studio mostra che l'approccio dei piccoli anticorpi è "possibile e offre nuove opportunità per ottimizzarlo", afferma Wichgers Schreur e colleghi. I ricercatori hanno ancora bisogno di rispondere a diverse domande prima di poter pensare di testarli nelle persone, dice, come ad esempio se possono produrre quantità sufficienti di anticorpi collegati. Egli aggiunge che l'approccio potrebbe funzionare contro altri tipi di virus, ma probabilmente non sarà pronto in tempo per combattere il coronavirus che ha causato la pandemia corrente.

Large trial yields strongest evidence yet that antiviral drug can help COVID-19 patients

Lo studio di grandi dimensioni produce prove più forti che il farmaco antivirale può aiutare i pazienti affetti da COVID-19

By Jon Cohen

La rendicontazione scientifica su COVID-19 è supportata dal Pulitzer Center.

Un trattamento candidato per COVID-19 ha mostrato vantaggi convincenti, anche se modesti, per la prima volta in un grande studio clinico attentamente controllato in pazienti ricoverati in ospedale.

Le persone infette che hanno ricevuto remdesivir, un farmaco sperimentale prodotto da Gilead Sciences che blocca un enzima che diversi virus usano per copiare il loro RNA, ha determinato il recupero dei pazienti con una media di 11 giorni contro i 15 di coloro che hanno ricevuto un placebo. "Anche se un miglioramento del 31% non sembra un knockout come il 100% [successo], è una prova di un concetto molto importante", ha detto Anthony Fauci, capo del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), durante una [riunione dell'Ufficio Ovale](#) in cui il presidente Donald Trump è stato interrogato dai media su una dichiarazione che Gilead aveva rilasciato sui risultati.

I pazienti trattati con remdesivir avevano anche un tasso di mortalità più basso 8% contro l'11,6% nel gruppo placebo - ma questa tendenza positiva non ha raggiunto un significato statistico, ha osservato Fauci. (I risultati completi della sperimentazione non sono stati resi pubblici in una pre stampa o in un documento peer-reviewed).

NIAID ha sponsorizzato lo studio, che è iniziato il 21 febbraio e arruolato 1063 pazienti in 68 siti negli Stati Uniti, in Europa e in Asia. Una commissione che monitora la sicurezza e i dati dello studio ha informato gli investigatori il 27 aprile che remdesivir era migliore del placebo. Fauci dice che il board sta comunicando i risultati complessivi anticipatamente, in parte per motivi etici: dati i risultati positivi, remdesivir deve ora essere offerto a tutti i partecipanti allo studio, e le prove di altri trattamenti attualmente in corso devono iniziare ad offrire il farmaco invece di un placebo, ha detto Fauci.

La ricerca di trattamenti per COVID-19 che possano fare meglio di remdesivir rimane una priorità assoluta. "È un segnale promettente, ma non è il caso di essere ipereccitati, questo non è come fare un "fuori campo" (baseball) " dice Carlos del Rio, un medico di malattie infettive presso l'Università di Emory, uno dei centri più grandi che hanno partecipato alla sperimentazione remdesivir.

In sostanza, dice, lo studio ha mostrato che i pazienti che hanno ricevuto il farmaco, che viene somministrato per via endovenosa, potrebbero smettere di ricevere ossigeno supplementare prima.

Del Rio, un veterano dello sviluppo di farmaci per l'HIV, che gradualmente è passato dal nulla a trattamenti efficaci, spera che i risultati segnino un primo passo per COVID-19. Ma non si aspetta che remdesivir alleggerirà significativamente le richieste che COVID-19 sta ponendo sugli ospedali, o illuminerà le prospettive per il sollievo della domanda di ricoveri.

Nahid Bhadelia, che dirige l'unità speciale patogeni presso la Boston University School of Medicine e non è stato coinvolto nello studio, dice che sospetta che remdesivir avrà il suo maggior impatto se usato all'inizio del corso della malattia. "Sarà importante vedere dai dati NIAID se tale beneficio per la mortalità è maggiore per coloro che hanno meno di 10 giorni di sintomi", afferma Bhadelia. "Ma non si vuole iniziare troppo presto perché il farmaco ha effetti collaterali." NIAID e Gilead non hanno ancora riportato su eventuali eventi avversi sperimentati dai pazienti nello studio, ma altri studi hanno collegato il remdesivir alle anomalie sanguine come l'anemia.

Altri studi su remdesivir hanno prodotto risultati contrastanti, con alcuni che non mostrano alcun beneficio e altri che hanno generato risultati positivi. Ma ognuno, per impostazione predefinita o di default, non aveva il potere della sperimentazione sponsorizzata da NIAID. Uno studio con un gruppo di controllo del placebo è apparso oggi in *The Lancet* e non ha trovato alcun beneficio del trattamento in 158 pazienti.

Fatto in Cina, lo studio è stato interrotto presto perché il successo del paese nel controllo della diffusione virale ha avuto come effetto che non c'erano più abbastanza nuovi pazienti per valutare correttamente il farmaco. Tale studio ha anche trovato che remdesivir non ha avuto alcun impatto sui livelli virali, e resta da vedere se lo studio sponsorizzato da NIAID può collegare il successo del farmaco agli effetti diretti sul virus.

Frederick Hayden, un virologo clinico presso l'Università della Virginia e co-autore dello studio su *The Lancet*, trova che le prove di beneficio nello studio NIAID siano persuasive. Hayden osserva che i ricercatori cinesi che avevano condotto lo studio riportato in *The Lancet* avevano scoperto che il sottogruppo di pazienti a cui era stato somministrato il remdesivir all'inizio del corso della malattia aveva tempi più rapidi per il miglioramento clinico e tassi di sopravvivenza più elevati rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo, ma questi non erano risultati statisticamente significativi. "*Ci sono paralleli che sono incoraggianti*", dice Hayden.

Michael Saag, uno specialista di malattie infettive presso l'Università dell'Alabama, Birmingham, che si prende cura dei pazienti COVID-19 e ha avuto la malattia stessa per quasi 1 mese, è molto rincuorato dai nuovi dati positivi. "Avere la replicazione virale in corso non è una buona cosa, e vorrei interromperla e dare al sistema immunitario il sopravvento nel cancellare l'infezione," dice Saag, che tratta le persone infettate da HIV e virus dell'epatite C. (Saag non poteva ottenere il remdesivir per se stesso perché non era abbastanza malato per essere incluso nelle sperimentazioni o l'uso compassionevole).

"Se il remdesivir può lavorare in persone con malattia avanzata, anche se non ha un effetto drammatico, mi dà la speranza che il farmaco potrebbe essere utilizzato in precedenza nel corso dell'infezione e avere risultati ancora migliori, e questo è ciò che abbiamo bisogno di dimostrare adesso."

James Lawler, uno specialista di malattie infettive presso uno dei siti dello studio sponsorizzato da NIAID, l'Università del Nebraska Medical Center, dice che "*è del tutto possibile*" che il remdesivir riceverà l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per quello che è noto come uso di emergenza.

"Certamente, avere un farmaco che ha qualche comprovata efficacia sarà utile," dice Staler. Ma si aspetta che la FDA limiti strettamente quali pazienti possono ottenere il farmaco, sia a causa dei problemi di approvvigionamento che delle domande in sospeso sul suo impatto in diverse fasi della malattia.

"Data la scarsità, che sarà ancora un problema, non sarà prontamente disponibile per tutti, e data la popolazione in cui è stata studiato e ha mostrato beneficio, è più prudente usarlo in persone che sono più gravemente malate o almeno hanno fattori di rischio più elevati e sono in ospedale", dice Lawler.

Science

NIH launches competition to speed COVID-19 diagnostics

NIH lancia la concorrenza per accelerare la diagnostica COVID-19

By Robert F. Service

La rendicontazione scientifica su COVID-19 è supportata dal Pulitzer Center.

Il National Institutes of Health (NIH) degli Stati Uniti ha annunciato oggi un'iniziativa da 1,5 miliardi di dollari per accelerare i progressi nei test diagnostici per il virus che causa COVID-19. Il programma mira ad aumentare la capacità degli Stati Uniti per i test SARS-CoV-2 fino a 100 volte entro la fine dell'estate, in tempo per l'inizio della stagione influenzale.

Il direttore del NIH Francis Collins ha detto durante una conference call con i giornalisti che test migliorati sono disperatamente necessari per affrontare la pandemia globale, almeno fino a quando non viene implementato un vaccino efficace. "Queste tecnologie giocheranno un ruolo fondamentale nel riportarci alla normalità", ha detto Collins.

Lo sforzo, noto come Rapid Acceleration of Diagnostics (RADx), utilizzerà una rete di centri esistenti di sviluppo diagnostico sponsorizzati da NIH per valutare le proposte. La rete accoppia i team approvati con esperti in tecnologia, approvazione normativa, commercializzazione e produzione per accelerare i loro progressi. Le proposte possono utilizzare qualsiasi tecnologia per rilevare un'infezione attiva e saranno valutate per il loro probabile successo nel migliorare le prestazioni dei test, come velocità, affidabilità e precisione, e la facilità d'uso, come il rilevamento del virus nella saliva o l'alito espirato.

La NIH sta già accettando proposte e prevede di approvare circa 100 progetti diagnostici per un massimo di tre cicli di sviluppo, hanno detto i funzionari durante l'invito odierno. NIH prevede di sostenere una manciata di questi progetti per il pieno sviluppo commerciale.

L'agenzia sta studiando la competizione per i fondi dopo *Shark Tank*, un reality show TV che associa aspiranti imprenditori con esperti di business per valutarli e consigliarli sulle loro proposte. Ma non tutti gli esperti di diagnostica concordano sul fatto che l'approccio della realtà TV è ciò che è necessario.

"Abbiamo abbastanza piattaforme di test", afferma Alan Wells, un esperto di diagnostica presso il centro medico dell'Università di Pittsburgh. "Il problema è che la catena di approvvigionamento è incasinata", il che impedisce ai laboratori di ottenere un numero sufficiente di reagenti chimici per eseguire i loro laboratori a piena capacità. Wells aggiunge che non è realistico aspettarsi che una nuova tecnologia passi dal concetto alla convalida e alla scalabilità verticale in pochi mesi. "Non mi interessa quanti soldi mi dai, non avro' mai 10 milioni di test a settimana entro novembre."

I laboratori statunitensi ora eseguono circa 1,5 milioni di test coronavirus a settimana. Il pilastro degli attuali test è una tecnologia nota come reazione a catena di polimerasi della trascrizione inversa (RT-PCR), che amplifica il materiale genetico virale per renderlo più facile da rilevare. Una volta che un campione è in una macchina PCR, il test è altamente preciso nell'individuare il virus.

Ma in molti casi, i tamponi nasali utilizzati per raccogliere campioni non riescono a catturare materiale virale, portando a ben il 30% il numero delle persone che hanno il virus e che vengono diagnosticate come non averlo. Il trasporto dei test ai centri e l'esecuzione del test può anche richiedere giorni, il che significa che le persone che alla fine risultano positive possono inconsapevolmente infettare altre persone in attesa dei risultati.

Per rendere disponibili milioni di test a settimana, il progetto NIH è agnostico per quanto riguarda la tecnologia. Diverse tecnologie sono in fase di sviluppo per cercare di aggirare i problemi di PCR. Diverse aziende stanno cercando di rilevare proteine virali note come antigeni.

I test con antigeni sono diffusamente in uso per rilevare infezioni come lo streptococco della gola. Ma finora, gli sforzi sono stati ostacolati dalla difficoltà di trovare un bersaglio proteico unico per SARS-CoV-2 e dalle sfide nel rilevamento di basse quantità di virus.

Un'altra opzione in fase di sviluppo utilizza l'editor del genoma noto come CRISPR per rilevare frammenti di RNA virale unici per SARS-CoV-2. I primi studi suggeriscono che l'approccio è altrettanto accurato di RT-PCR, ma la tecnologia deve affrontare ostacoli nella convalida dei test in condizioni reali e nell'aumento della produzione.

Collins dice che è lì che RADx può aiutare. Le proposte accettate saranno abbinata a esperti di sviluppo e commercializzazione dei progetti e NIH fornirà i finanziamenti, i partenariati e altre risorse per implementare test di successo nella più breve tempistica possibile.

I soldi per il nuovo programma sono stati inclusi nel pacchetto di "sollievo coronavirus" per 484 miliardi di dollari approvato dal Congresso la scorsa settimana. "Questo è uno sforzo per fare a una scalata senza precedenti e accelerare ciò che il mondo sta aspettando," dice Collins. E se ha successo, una migliore tecnologia diagnostica probabilmente aiuterà non solo con l'attuale pandemia, ma anche con futuri focolai di malattie infettive.

Reichlin: "Con il debito pubblico al 160% del PIL, l'Italia non può stare tranquilla"

02 MAGGIO 2020

Il problemi dei conti dello Stato si affrontano quando le cose vanno bene per costruire resilienza quando vanno male". L'economista della London Business School prevede "effetti negativi persistenti sulla crescita italiana"

DI ROBERTO PETRINI

L'Italia secondo il governo registrerà a fine anno una caduta del PIL dell'8%, per l'Fmi del 9,1. È vero che siamo in un drammatico "mal comune", con l'Europa che perde oltre 7 punti di PIL, ma viene il dubbio se noi avremo la forza di rialzarci.

Lucrezia Reichlin, economista e docente alla London Business School, lei che ne pensa?

"Un range tra il 6 e il 9% è realistico. Ci sono due punti di incertezza. Primo, i dati del secondo semestre non ci sono ancora e, secondo, non è chiaro se l'effetto del lockdown sarà temporaneo (nel qual caso ci si può aspettare un rimbalzo nel terzo e quarto trimestre) o permanente. Io mi aspetto che gli effetti negativi saranno molto persistenti".

Eppure lo sforzo del governo è stato molto forte, tra impegni diretti e garanzie si arriva a 155 miliardi. Gli ammortizzatori sociali sono stati schierati e rifinanziati e l'esecutivo parla di una iniezione di liquidità pari al 40% del PIL.

"Sicuramente il governo ha messo in campo politiche aggressive, ma meno di altri Paesi, in primo luogo la Germania, il che è naturale data la fragilità dei nostri conti pubblici. Ma il problema principale è la messa in opera di queste politiche e il ritardo con cui la liquidità arriva a imprese e famiglie".

La crisi sta rimettendo lo Stato al centro della politica economica: per evitare fallimenti si parla di un programma che scambi azioni con debito e che farà perno sulla Cdp. Teme uno statalismo di ritorno?

"Non c'è dubbio che si vedrà un maggior peso dello Stato nell'economia. Questo significa cose diverse per le piccole e per le grandi imprese. È auspicabile che, se lo Stato mette equity, si possa anche fare promotore di un processo di consolidamento e di pulizia dei bilanci per le piccole imprese. Nelle grandi lo Stato è già presente, ma il suo peso potrebbe aumentare. Nel medio periodo la sfida sarà giocare una partita di aggregazioni europee. Politicamente è molto difficile e molti sono i temi in gioco, incluso quello della politica della concorrenza e delle regole sugli aiuti di Stato".

Quello che ci affardella è sempre il debito, la crisi lo sta facendo salire oltre il 155 per cento del PIL. L'agenzia di rating Fitch ci ha appena declassato. Quando finirà l'epidemia i mercati ci presenteranno il conto?

"Non c'è da star tranquilli. La sostenibilità del debito dipende dalla differenza tra tasso di crescita del PIL e tasso di rifinanziamento. Per il primo, l'Italia deve fare un grande sforzo di rilancio ma sarà difficile affrontare i problemi strutturali della nostra bassa crescita. Per il secondo, il problema è tenere a bada il cosiddetto premio a rischio, cioè quella remunerazione oltre il tasso sicuro che gli investitori chiedono per intraprendere un investimento rischioso. Il premio a rischio relativo a un investimento

sul debito italiano dipende innanzitutto dalla nostra stabilità politica e capacità di far ripartire l'economia reale ma anche dall'intervento della Bce. Per ora ci assicura tassi molto bassi fino a fine dell'anno. Poi si vedrà. Dipenderà dal consenso politico che si creerà in Europa a sostenerne l'azione".

Forse i bilanci dovremo farli a guerra finita, ma se avessimo avuto un debito più basso e una evasione minore oggi non avremmo avuto maggiori margini di azione?

"Non c'è dubbio. Il problema del debito si affronta quando le cose vanno bene proprio per costruire resilienza quando vanno male".

Si fa un gran discutere sul sostegno dell'Europa all'Italia. Forse, per quanto condito da qualche gaffe, è stato quello di Christine Lagarde l'intervento più sostanzioso. Basterà?

"L'Europa sta facendo molto, anche se non abbastanza. Oltre alla Bce non scordiamoci le misure in campo al livello della regolamentazione (patto di stabilità, aiuti di Stato, banche) ma anche la nuova linea di credito del Mes, le garanzie Bei e il prestito Sure per la disoccupazione. Inoltre sembra ci sia la volontà di costruire un Recovery fund: sarebbe una grande innovazione. Si calcola che questi interventi - escludendo le misure della Bce - dovrebbero superare il trilione. Sarebbe la dimostrazione di una volontà di azione comune del tutto nuova che avrà implicazioni profonde sul governo economico e politico dell'Unione. Aspettiamo comunque di vedere l'accordo finale".

La partita che si è giocata in questi giorni è quella che va sotto il nome di "eurobond". In realtà sembra profilarsi un compromesso sul Recovery fund. Pensa che sia una soluzione realistica, o abbiamo perso anche su quel fronte?

"In Italia si è fatta una gran confusione sugli eurobond. Il Recovery fund non è la stessa cosa e francamente ancora non si capisce bene come sarà concepito. Sembra che si tratti di circa 300 miliardi basati su prestiti iniziali che poi saranno restituiti nell'arco di un decennio dagli Stati membri. Il fondo dovrebbe andare a leva e poi essere esborsato in forma di prestiti o doni ma non è chiaro quale sarà la capacità di leva ed è probabile che si tratterà di prestiti più che di doni. Inoltre le modalità di esborso sono ancora da definire. Insomma, non si tratta di una garanzia comune e dei singoli Stati come nel caso degli eurobond. Potrebbe essere un aiuto significativo ma è presto per dirlo".

Si parla molto delle priorità dell'auspicabile post-epidemia. Alcune linee guida dello sviluppo degli ultimi anni fondate su globalizzazione e politiche di austerità rischiano di essere messe definitivamente da parte. Pensa che sia un bene, un'occasione propizia per cambiare strada?

"La tendenza alla deglobalizzazione era già in atto prima della crisi e continuerà ma non credo che si tornerà indietro in modo radicale. Le nostre economie sono inevitabilmente connesse e tutti i problemi da affrontare, dal clima, alle migrazioni, alla stabilità finanziaria, richiedono cooperazione internazionale. La globalizzazione però va governata e questa sarà la grande sfida. L'Europa può giocare un ruolo importante ma ha bisogno di trovare una voce comune. Per quanto riguarda l'austerità, ora dobbiamo sostenere l'economia e quindi fare il contrario dell'austerità ma il conto prima o poi verrà, soprattutto se non si riesce a rilanciare la crescita".

Che idea si è fatta di questa crisi, declinata nel linguaggio economico: cigno nero, shock simmetrico, colpo su domanda e offerta, crisi a "V" o a "L". I virologi spesso tentennano, ma l'economista ha una ricetta chiara?

"Shock simmetrico con effetti asimmetrici, inizialmente di offerta ma con effetti poi di domanda. Non credo in una recessione a "V", effetti persistenti sulla crescita potenziale sono più probabili. Vedo con una certa soddisfazione che i virologi hanno modelli ancora più imprecisi degli economisti!"