



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

COVID-19

LE LEZIONI APPRESE

A cura di:

- **SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie**
Claudio Cricelli, Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi
- **Segreteria Scientifica ISS - Istituto Superiore di Sanità**
Luigi Bertinato, Paolo Fortunato D'Ancona

Con la partecipazione di:

Andrea Antinori

Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani

Marta Carlesimo

Sapienza Università di Roma

Mario Mago Clerici

Università di Milano e Fondazione Don C Gnocchi, IRCCS

Donato Greco

Membro del Comitato Tecnico Scientifico Roma

Roberto Ieraci

Regione Lazio

Francesco Lapi

SIMG Firenze

Graziano Onder

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Damiano Parretti

SIMG Firenze

Carlo Federico Perno

UniCamillus e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Nicola Petrosillo

Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-medico, Roma

Paola Stefanelli

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Marcello Tavio

Ospedali Riuniti, Ancona

PREMESSA

In due anni, l'infezione da SARS-CoV-2 con tutte le sue varianti e sub-varianti, ha determinato cumulativamente in Italia la morte di oltre 150.000 persone. In tempi record, inimmaginabili solo pochi anni fa, la ricerca scientifica ha messo a disposizione della popolazione mondiale vaccini rivoluzionari e terapie specifiche particolarmente efficaci. Infatti, la velocità con la quale le conoscenze scientifiche sul virus e sulla malattia e la commercializzazione dei farmaci contro il SARS-CoV-2 ha cambiato a tutti gli effetti la storia della pandemia, anche se il numero dei contagi non solo non è diminuito ma addirittura aumentato. Vaccini, tamponi, isolamenti e quarantene, terapie per bloccare la replicazione virale adeguate al singolo caso clinico (anticorpi monoclonali in primis e poi gli antivirali), ricoveri, riabilitazione, assistenza domiciliare, sono tutte questioni affrontate ma ancora estremamente attuali con proiezioni nei mesi a venire.

Pertanto, nonostante il numero elevato di soggetti vaccinati ed il calo conseguente dei contagi e dei malati gravi, il problema infettivo, a causa delle varianti virali, resta ancora vivo in quanto persiste un numero elevato di soggetti ad alto rischio per motivi di vulnerabilità.

La SIMG in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e con la partecipazione di illustri esperti di caratura internazionale ha organizzato diversi webinar rivolti alla classe medica italiana con i quali ha provveduto ad aggiornare di continuo l'evoluzione delle conoscenze sugli aspetti sanitari, di salute pubblica e clinici legati alla pandemia stessa.

Questo documento vuole fare il punto della situazione ad oggi (Settembre 2022) riassumendo nelle lezioni fino ad ora apprese nei diversi aspetti della lotta al virus; un sunto delle conoscenze attuali e consolidate, ma anche porre le prime basi per guardare oltre il presente, ricordando che solo lavorando tutti insieme allo stesso fine è conditio sine qua non per raggiungere l'obiettivo finale di avere la meglio sulle gravi malattie infettive.

TEMATICHE ORGANIZZATIVE: DALLA PREVENZIONE ALL'INNOVAZIONE DIGITALE

La vaccinazione avrà sempre un ruolo importante per la popolazione e l'attività professionale del Medico di Medicina Generale?

Alessandro Rossi

- I vaccini per il COVID-19 hanno salvato innumerevoli vite umane
 - È aumentato, nella gran parte della popolazione, il valore della responsabilità collettiva nei confronti delle vaccinazioni
 - È aumentata, nella classe medica, la consapevolezza della necessità di una comunicazione più informata ai pazienti soprattutto per quanto riguarda la sicurezza dei vaccini
 - Il MMG è il primo osservatore degli eventi
 - Nelle cure primarie, sono necessari nuovi modelli professionali ed organizzativi che includano competenze e abilità sulle vaccinazioni: abituiamoci a vaccinare "tutti" ogni anno
 - I MMG hanno esercitato il proprio ruolo di «prossimità»: a domicilio, nei propri studi, con i soggetti fragili e gli immunocompromessi, facendo counselling e motivando gli indecisi
- <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book> (UK government, Jan 2021)
- <https://www.who.int/news/item/21-01-2022-updated-who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines>
- Gallant AJ, Brown Nicholls LA, Rasmussen S. et al. Changes in attitudes to vaccination as a result of the COVID-19 pandemic: A longitudinal study of older adults in the UK. PLoS One 2021;16:e0261844.
- Watson OJ, Barnsley G, Toor J, et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis. 2022 Jun 23:S1473-3099(22)00320-6
- Opel DJ, Furniss A, Zhou C, et al. Parent Attitudes Towards Childhood Vaccines After the Onset of SARS-CoV-2 in the United States. Acad Pediatr. 2022 Jul 1:S1876-2859(22)00307-2

Quali innovazioni nello sviluppo dei vaccini migliorerebbero l'impatto della vaccinazione anti COVID-19?

Roberto Ieraci

- Necessario ottimizzare una strategia dei vaccini in termini di:
 - progettazione
 - numero di dosi
 - intervallo di somministrazione
 - programmi di richiamo sequenziale
 - Necessità di vaccini disegnati per generare un'immunità cross-protettiva indipendente dalla variante circolante e dalla pregressa storia di precedenti infezioni
- Koelle K, Martin MA, Antia R et al The changing epidemiology of SARS-CoV-2 Science 2022;375:1116-1121
- Altmann DM, Boyton RJ. Covid-19 Vaccination: The Road Ahead. Science 2022;375:1127-1132
- Krause PR, Fleming TR, Longini IM, et al. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. N Engl J Med 2021;385:179-186

Quali strumenti a disposizione della Medicina Generale oggi e domani?

Francesco Lapi

- Esistono strumenti informatici funzionali per la medicina generale utili a identificare, caratterizzare e gestire i pazienti COVID-19
 - È necessario introdurre tempestivamente gli strumenti diagnostici e protocolli terapeutici sviluppati e i risultati provenienti dalla ricerca clinica (es - studi real life delle cure primarie) sia per fornire assistenza al singolo paziente COVID-19 che per fornire un importante contributo in termini di salute pubblica
 - Il continuo aggiornamento di questi strumenti deve avvenire il più rapidamente possibile alla luce dell'andamento pandemico (nuove varianti) / endemico e della immunità presente nella popolazione
-
- Cricelli I, Marconi E, Lapi F. Clinical Decision Support System (CDSS) in primary care: from pragmatic use to the best approach to assess their benefit/risk profile in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2022;38:827-829
 - Lapi F, Marconi E, Mannucci PM, et al. Anti-COVID-19 vaccines and rare cases of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia: what about the pragmatic benefit/risk evaluation for still unvaccinated young women. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:431-433
 - Lapi F, Domnich A, Marconi E, et al. Predicting the risk of severe COVID-19 outcomes in primary care: development and validation of a vulnerability index for equitable allocation of effective vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:377-384

LA SCIENZA AL SERVIZIO DEL MEDICO

Fare diagnosi sarà sempre importante?

Marcello Tavio

Si per almeno sei motivi:

- Differenziare infezione e malattia da SARS-CoV-2/COVID-19
- Definire il contesto fisiopatologico e individuare i fattori di rischio
- Verificare eventuale presenza di casi primari e secondari fra i contatti stretti
- Iniziare in tutti i casi i trattamenti profilattici e terapeutici appropriati
- Per diagnosticare tempestivamente nuovi casi e monitorare paziente e contatti in termini di aderenza verso i provvedimenti istituiti
- Diagnosticare e monitorare i pazienti nella «quarta» fase di malattia: il long- COVID

- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:405-407
- <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
- Staffolani S, Iencinella V, Cimatti M et al. Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection. *Infez Med*; 2022;30: 22-29

Dovremo aspettarci nuove varianti?

Paola Stefanelli

Omicron ha dimostrato che il virus SARS-CoV-2 ha una notevole capacità di cambiamento in un relativamente breve periodo di tempo.

- La divergenza genetica è notevole tra omicron e le varianti precedentemente identificate
- Il virus si evolvono (mutano) per massimizzare la loro trasmissibilità e talvolta i cambiamenti (mutazioni) possono essere correlati ad una maggiore virulenza
- Un punto chiave è prevedere la correlazione tra la circolazione di un certo ceppo virale e di come possa questo in futuro essere in grado di influenzare il "burden of disease" di COVID-19
- È necessario continuare a monitorare le varianti circolanti anche per valutare l'eventuale necessità di avere a disposizione vaccini adattati
- Le analisi molecolari, quali ad esempio quelle filogenetiche, sono utili per valutare le similitudini tra le diverse varianti di SARS-CoV-2 e per altre varianti che possano emergere e diffondersi in futuro

- Simon-Loriere E, Schwartz O. Towards SARS-CoV-2 serotypes? *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:187-188
- Yusha Araf Y, Akter F, Tang Y. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94:1825-1832
- Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol*. 2022;13:898192

Quale prospettive di fronte a nuovi patogeni con potenziali epidemici/ pandemici?

Mario Mago Clerici

- L'emergere di nuovi patogeni è sfida attuale e presente e, probabilmente, sarà fenomeno sempre più frequente nel futuro
 - I grandissimi progressi scientifici in campo immuno-infettivo-virologico, frutto dell'immenso sforzo effettuato per fronteggiare l'infezione da HIV, ci permettono però di guardare a ciò con relativa fiducia
 - La comprensione di come sviluppare in brevissimo tempo vaccini basati su modalità del tutto innovative è strumento incredibilmente potente che ci permetterà di affrontare le prossime sfide
 - Nel contempo, l'emergere di una incredibilmente radicata e diffusa mentalità antiscientifica è fenomeno sorprendente che deve essere analizzato, affrontato e risolto
- Bloom K, van der Berg F, Arbothnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Therapy* 2021;28:117-129
- Dolgin E. How COVID unlocked the power of RNA vaccines. *Nature* 2021;589:189-194
- Rutjens BT, van der Linden S, van der Lee R. Science Skepticism in Times of COVID-19. *Group Processes & Intergroup Relations* 2021;24:276-83

Ci testeremo ancora e come?

Carlo Federico Perno

- Il virus resterà presente nell'ambiente e continuerà ad infettare ed è probabile che nuove varianti diventeranno prevalenti
 - È possibile che il vaccino debba essere modulato sulla base delle nuove varianti circolanti
 - La sorveglianza della presenza e dell'evoluitività del SARS-CoV-2 andrà mantenuta nel tempo, sia in termini di circolazione che di variabilità, con un programma strutturato e a respiro pluriennale
 - La valutazione dell'infezione nella popolazione (come è ora) potrebbe essere mantenuta nel tempo (e nel caso sarebbe su base prevalentemente antigenica), anche se non si può escludere che venga abbandonata nel caso in cui, grazie alla presenza del vaccino e/o di varianti meno patogene, la malattia divenga sempre meno rilevante da un punto di vista clinico
 - Rimarrà comunque l'uso dei test diagnostici (probabilmente di tipo molecolare) per i sospetti clinici a fini terapeutici.
 - I test anticorpali potrebbero avere un ruolo ai fini della valutazione del livello dell'immunità: se si riuscirà a identificare e a stabilire uno standard di correlato di protezione che sia valido per ogni variante circolante
- World Health Organization. 26 October 2021. Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-immunocompromised-persons> (accessed 22 June 2022)
- Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic Emergency Use Listing Procedure (EUL) open for IVDs. Available at <https://extranet.who.int/pqweb/vitro-diagnostics/coronavirus-disease-covid-19-pandemic-%E2%80%94-emergency-use-listing-procedure-eul-open>, (accessed 22 June 2022)
- Du Y, Shi R, Zhang Y, et al. A broadly neutralizing humanized ACE2-targeting antibody against SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun* 2021;12:5000
- Goldblatt D, Alter G, Crotty S, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease. *Immunol Rev.* 2022 Jun 5

IL PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE ED IL LINK TERRITORIO - OSPEDALE

Il paziente con COVID-19: cure domiciliari tra cosa fare e non fare

Ignazio Grattagliano

- Applicare costantemente il triage telefonico e la telemedicina per diagnosi e monitoraggio
 - Imparare a stratificare e classificare gli assistiti in base al rischio per finalità clinico-terapeutiche
 - Incentivare la diffusione di strumenti di autovalutazione guidata del paziente a domicilio
 - Non trascurare nella valutazione la durata e severità dei sintomi insieme ai fattori legati all'ambiente domestico e sociale per la candidabilità a terapia specifica
 - Avviare tempestivamente alle terapie specifiche (linkage to care) il paziente a rischio
 - Non prescrivere antibiotici, cortisonici, farmaci off-label se non specificamente indicati e raccomandati
 - Semplificare al massimo le procedure per accedere alle cure specifiche
- Donno DR, Grattagliano I, Rossi A, et al. How to Treat COVID-19 Patients at Home in the Italian Context: An Expert Opinion. *Infect Dis Rep* 2021;13: 251-258.
- Bassetti M, Giacobbe DR, Bruzzi P et al. Clinical Management of Adult Patients with COVID-19 Outside Intensive Care Units: Guidelines from the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Infect Dis Ther* 2021;10:1837-1885.
- Raccomandazioni AIFA sui farmaci per la gestione domiciliare di COVID-19 – Agg. 31/05/2022 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers9_31.05.2022.pdf

Le opzioni terapeutiche specifiche:

A) Gli anticorpi monoclonali anche in prevenzione

Andrea Antinori

- La somministrazione precoce di anticorpi monoclonali diretti contro la proteina SPIKE ha dimostrato efficacia nel bloccare la malattia di COVID-19 e di evitare ospedalizzazione e morte
 - Nonostante l'uso dei vaccini, diverse categorie di pazienti restano ad alto rischio a causa di insufficienza della risposta immunitaria
 - La comparsa di varianti di SARS-CoV-2 con modifica della proteina SPIKE può determinare una ridotta risposta alla terapia con monoclonali
 - La ricerca di nuovi anticorpi bloccanti un ampio range di potenziali varianti è essenziale per il controllo della malattia nei soggetti ad alto rischio
 - Nei pazienti ad alto rischio, la somministrazione di monoclonali prima di possibile contagio, aiuta a prevenire la malattia sintomatica
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021;385:1941-1950
- Tao K, Tzou PL, Kosakovsky P, et al. Susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron Variants to Therapeutic Monoclonal Antibodies: Systematic Review and Meta-analysis. *Microbiol Spectr.* 2022:e0092622
- Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med.* 2022;386:1475-1477

B) Gli antivirali di oggi e del futuro

Nicola Petrosillo

- L'approccio strategico deve considerare sempre lo studio della storia naturale dell'infezione, il ciclo del virus nell'uomo e l'interazione ospite-virus
 - Esistono oggi antivirali che, se dati tempestivamente entro i primi 5 giorni dall'insorgere della sintomatologia, riducono la gravità della malattia in termini di ospedalizzazione e di decesso. Insieme a questi farmaci, ormai consolidati nella gestione precoce di COVID-19, la ricerca sta elaborando nuove alternative antivirali contro SARS-CoV-2
 - Un farmaco antitumorale chiamato plitidepsina prende di mira una proteina umana chiamata EEF1A, che è coinvolta nella produzione di proteine ed è importante per la replicazione di diversi patogeni virali
 - È stato dimostrato che la plitidepsina riduce la replicazione di SARS-CoV-2 nei topi ed è ora in fase di sperimentazione clinica III
 - Camostat inibisce una proteasi umana, chiamata TMPRSS2, che SARS-CoV-2 e molti altri coronavirus utilizzano per entrare nelle cellule umane
 - Camostat è già utilizzato in Giappone per il trattamento di condizioni non virali come la pancreatite
 - La combinazione di farmaci con diversi meccanismi d'azione aumenta le possibilità di successo di un trattamento
- Matuszewicz L, Golec M, Czogalla A, et al. COVID-19 therapies: do we see substantial progress? Cell Mol Biol Lett. 2022;27:42
- V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol. 2021;19:155-70
- Ledford H. Hundreds of COVID trials could provide a deluge of new drugs. Nature. 2022;603:25-27

Manifestazioni cutanee del Long COVID e delle terapie specifiche per il COVID

Marta Carlesimo

- La gestione del Long COVID, quadro estremamente complesso, non può prescindere da un team multidisciplinare, coordinato dal MMG del singolo paziente, in cui dovrebbe essere presente il dermatologo data la complessità e la frequenza dei quadri cutanei
 - Le reazioni dermatologiche da farmaci specifici per il COVID non sono dissimili per quadri clinici e patomeccanismi da tutte le reazioni cutanee da farmaci
 - La difficoltà di diagnosi differenziale tra le manifestazioni dermatologiche direttamente correlabili al COVID e i quadri cutanei secondari ai farmaci utilizzati, rende estremamente complessa la valutazione della loro reale incidenza e la gestione terapeutica
 - L'incidenza delle reazioni da farmaci potenzialmente diminuisce mediante un'efficace selezione dei medesimi, con conseguente riduzione delle reazioni da effetto cumulativo
- Nobari NN, Seirafianpour F, Mashayekhi F, et al. A systematic review on treatment-related mucocutaneous reactions in COVID-19 patients. Dermatol Ther 2021;34:e14662
- Weinstock LB, Brook JB, Walters AS et al. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID Int J Infect Dis 2021;112:217-226
- Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C et al. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. J Am Acad Dermatol 2021;84:1356-1363

Come affrontare il Long COVID?

Graziano Onder

- È importante definire criteri e/o procedure per identificare i pazienti con Long-COVID
 - I processi di cura per il Long-COVID devono tenere conto della severità della condizione e devono mettere in continuità cure primarie e ospedale
 - Nei pazienti con Long-COVID la valutazione deve essere multidimensionale, tramite l'adozione di specifici parametri validati
 - L'approccio all'assistenza del Long-COVID deve essere multidisciplinare
-
- Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res.* 2020; 32: 1613-1620
 - Istituto Superiore di Sanità. Interim Guidance on Long-COVID Management Principles. ISS COVID-19 Report no. 15/2021, Version July 1, 2021. Available at: https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.15_2021_EN.pdf/dd962ad9-fa53-73dd-7759-55cb5c167675?t=1627575304593
 - National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline NG188: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Version 1.14 published on 01.03.2022. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>

PROGETTUALITÀ PER IL FUTURO

Come si sta organizzando la Medicina Generale per ripartire?

Damiano Parretti

- Il modello dell'organizzazione individuale non è più proponibile (a parte le necessità in zone particolarmente dislocate), perché inadatto a rispondere alle nuove esigenze e a scenari mutevoli, mentre deve essere fortemente incentivata la medicina di associazione e di team
- Il modello della medicina di attesa è superato; i nuovi modelli devono essere di medicina proattiva e di iniziativa, con adeguati supporti di strutture e di personale
- La gestione da remoto e l'utilizzo di canali digitali, attivati in larga scala durante l'emergenza, non possono sostituire la medicina in presenza, ma anche in fase post emergenza devono essere mantenuti, come indispensabile supporto complementare al fine di un migliore monitoraggio programmato e longitudinale dei pazienti
- Gli scenari epidemiologici e le conseguenti ricadute organizzative e gestionali devono essere considerate variabili dinamiche, per cui nessun modello disegnato e costruito oggi potrà essere riferimento immutabile per le esigenze di domani: dobbiamo essere attenti e pronti di fronte ad ogni cambiamento di scenario
- L'utilizzo dei DPI negli studi medici e nella pratica ambulatoriale e domiciliare è stato di fondamentale importanza per la sicurezza dei medici e dei pazienti, nel contenimento della diffusione del COVID, ma anche nella prevenzione di altre infezioni respiratorie acute dei mesi invernali. Il mantenimento anche futuro dei DPI nelle sale d'aspetto e in luoghi affollati dovrà essere considerato per la prevenzione delle patologie infettive respiratorie stagionali

- <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/strive/PPE103-508.pdf>
- <https://www.agendadigitale.eu/sanita/dalla-telemedicina-alla-medicina-digitale-il-passo-da-fare-in-italia/>

E se arrivasse un'altra pandemia, saremo preparati?

Donato Greco

- Epidemic intelligence per identificare le minacce (il medico di famiglia osservatore connesso deve contribuire ad identificare i rischi per nuove minacce):
 - condivisione rapida di informazioni, campioni e risultati di caratterizzazione genomica dei patogeni
 - ricerca veloce su vasta scala per la produzione e la distribuzione di vaccini, farmaci, DPI e infrastrutture per esami diagnostici
 - capacità elevata di tracciamento, trattamento ed isolamento dei casi
 - capacità di rilevamento e caratterizzazione di nuovi patogeni o riemergenti
 - capacità di prevedere l'insorgenza della malattia in aree e popolazioni ad alto rischio
 - sorveglianza epidemiologica con raccolta sistematica, registrazione, analisi, interpretazione e diffusione dei dati per all'arte precoci
 - sequenziamento genomico dei patogeni a fini di sorveglianza e uso di intelligenza artificiale per l'analisi dei dati
 - Vaccinazione (se la malattia è prevenibile dobbiamo raggiungere livelli di copertura estremamente elevati, minimizzando il fenomeno della esitazione vaccinale)
 - Approccio Global one health (ambiente fauna umanità)
 - Buona comunicazione (studiamo e parliamo ai nostri cittadini)
 - Formazione su preparedness (Impariamo ad essere preparati)
 - Esercitazioni mediante simulazioni per verificare il nostro grado di preparazione (la nostra cassetta degli attrezzi è pronta e funzionante?)
 - Convivenza (il rischio epidemico è con noi insieme agli altri rischi per la salute che combattiamo quotidianamente)
 - Responsabilità (per noi e per i nostri assistiti: la risposta ai rischi epidemici deve essere omogenea)
 - Prevenzione (la vaccinazione è tra i nostri compiti)
 - Mitigazione (anche senza grandi prove d'efficacia possiamo mitigare l'impatto)
-
- Wenham C, Kavanagh M, Torres I et al. Preparing for the next pandemic. BMJ 2021;373
 - Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 ottobre 2013, relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 2119/98/CE Testo rilevante ai fini del SEE
 - ISS "Covid-19: sorveglianza, impatto delle infezioni ed efficacia vaccinale. Aggiornamento nazionale 31 maggio 2022"