

# COVID-19 REPORT

13 ottobre 2021

VIROLOGIA E DIAGNOSTICA  
ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO TACCARI  
COMMENTO CRITICO : PROF. GUIDO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Sberna G et al. Int J Infect Dis. Comparison of Allplex™ SARS-CoV-2 Assay, Easy SARS-CoV-2 WE and Lumipulse quantitative SARS-CoV-2 antigen test performance using</p>	<p><a href="#">Abstract</a> Diagnostic methods based on SARS-CoV-2 antigen detection are promising alternative to SARSCoV-2 RNA amplification. We evaluated the automated chemiluminescence-based Lumipulse® G SARS-CoV-2 Ag assay as compared to real time assays (combined results from RT-PCR Allplex™ SARS-CoV-2 assay and Easy SARS-CoV-2 WE kit) on 513 nasopharyngeal swabs (NPS). Among these, 53.6% resulted positive to RT-PCR, considered as reference test. Compared to the</p>	<p>Lo studio compara il test antigenico su tampone nasofaringeo (con metodo in chemiluminescenza) rispetto al test molecolare su tampone nasofaringeo, standard diagnostico di riferimento. Viene riscontrata una specificità dell'89% e una sensibilità dell'84% del test antigenico, sensibilità che supererebbe il 95%, in caso di alte cariche virali. Pertanto gli autori suggeriscono un ruolo del test antigenico nell'identificare pazienti con alte cariche virali, più probabilmente in grado di trasmettere il virus.</p>

<p>automated systems for the diagnosis of COVID-19.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8479447/pdf/main.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8479447/pdf/main.pdf</a></p>	<p>reference test, overall sensitivity and specificity of Lumipulse® G SARS-CoV-2 Ag assay were 84.0%, and 89.1%, respectively, and overall agreement between the antigen and molecular assays was substantial (<math>\kappa = 0.727</math>). When stratifying samples into groups based on ranges of RT-PCR cycle threshold (Ct), the antigen test sensitivity was &gt;95% for samples with Ct &lt;30. Linear regression analysis showed strong and highly significant correlation between the Lumipulse Ag concentrations and the RT-PCR Ct values (RdRp gene), irrespective of whether the Ct values from molecular test were combined in a unique regression analysis or analysed separately. Overall, chemiluminescence-based antigen assay may be reliably applied to NPS samples to identify individuals with high viral loads, more likely to transmit the virus.</p>	<p>Commento: Per ragioni tecniche, e quindi per definizione, i test antigenici sono meno sensibili dei test molecolari. L'evoluzione dei test antigenici ha permesso tuttavia la commercializzazione di test antigenici sempre più sensibili. È il caso del test antigenico descritto nel lavoro preso in esame in cui gli autori descrivono un risultato abbastanza scontato: quando il titolo del virus è elevato, e quindi il soggetto può trasmettere di più l'infezione, la sensibilità del saggio antigenico e molecolare è paragonabile. Vale la pena ribadire che è fondamentale che ogni saggio venga utilizzato nel contesto giusto.</p>
<p>Krempe F et al.</p> <p>iScience</p> <p>A rapid test recognizing mucosal SARS-CoV-2-specific antibodies distinguishes prodromal from convalescent COVID-19.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481626/pdf/main.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481626/pdf/main.pdf</a></p>	<p><b>Abstract</b></p> <p>The COVID-19 pandemic poses enormous challenges to global healthcare sectors. To prevent the overburden of medical systems, it is crucial to distinguish individuals approaching the most infectious early phase from those in the declining non-infectious phase. However, a large fraction of transmission events occur during pre- or asymptomatic phases. Especially in absence of symptoms, it is difficult to distinguish prodromal from late phases of infection just by RT-PCR since both phases are characterized by low viral loads and corresponding high Ct values (&gt;30). We evaluated a new rapid test detecting IgG antibodies recognizing SARS-CoV-2 nucleocapsid protein using two commercial antibody assays and an in-house neutralization test before determining suitability for testing clinical swab material. Our analyses revealed the combination of the well-known RT-</p>	<p>In questo studio viene valutato se un test rapido per la rilevazione di IgG anti-SARS-CoV-2 su tampone nasofaringeo, combinato con un classico test molecolare, sia in grado di discriminare fra fase prodromica precoce dell'infezione (fase in cui il paziente è altamente contagioso) e fase tardiva di convalescenza (fase in cui il paziente tende ad essere non contagioso). Sono stati valutati campioni di pazienti con infezione precoce, infezione tardiva e campioni di pazienti senza infezione attiva e senza storia di infezione. Sebbene il dato debba essere interpretato con estrema attenzione, data anche l'esigua numerosità campionaria, tale test rapido per la ricerca di IgG su tampone nasofaringeo sembrerebbe contribuire a discriminare tra le due fasi dell'infezione.</p> <p>Commento: Per ottimizzare le misure di contenimento, è molto importante poter distinguere in maniera chiara i soggetti infetti da SARS-CoV-2 che possono trasmettere</p>

	<p>PCR and the new rapid antibody test using one single clinical nasopharyngeal swab specimen as fast, cost-effective, and reliable way to discriminate prodromal from subsiding phases of COVID-19.</p>	<p>l'infezione da quelli che, pur essendo ancora malati, non sono più in grado di trasmettere l'infezione. In sostanza in qualche momento della storia naturale dell'infezione il titolo del virus può non rappresentare un indice utile per distinguere queste due tipi di situazione. Gli autori dello studio preso in esame hanno dimostrato, utilizzando saggi non ancora commercializzati, che è possibile distinguere le due fasi di cui sopra misurando gli anticorpi sul materiale prelevato dalle secrezioni respiratorie. I soggetti che presentano anticorpi anti-SARS-CoV-2 rilevabili direttamente nel tampone nasofaringeo sono coloro che presumibilmente non sono in grado di trasmettere l'infezione. Si tratta di osservazioni importanti ma che necessitano di consolidamento soprattutto in relazione al loro utilizzo di routine.</p>
<p>Borges LP et al.</p> <p>Int Immunopharmacol.</p> <p>Rapid diagnosis of COVID-19 in the first year of the pandemic: A systematic review.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8440261/pdf/main.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8440261/pdf/main.pdf</a></p>	<p><b>Abstract</b></p> <p>Background: COVID-19 caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a global health threat and remains a challenge for modern medicine. Rapid and accurate diagnosis of COVID-19 is vital for proper disease and outbreak management. Our review aimed to analyze scientific articles published in the literature addressing the rapid tests available for COVID-19 diagnosis at the first year of the pandemic.</p> <p>Methods: A systematic review was performed from October 22 to 27, 2020, searching data published in PubMed and Google Scholar databases, using subject headings or keywords related to point of care and rapid test diagnostic</p>	<p>Review sistematica su test rapidi e point of care per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 (test sierologici, test antigenici e test molecolari rapidi). Dallo studio emerge una scarsa sensibilità dei test rapidi nella prima settimana dall'inizio dei sintomi. Gli autori concludono che gli studi analizzati in questa review sono stati condotti con uno scarso rigore scientifico.</p> <p>Commento: La letteratura scientifica sta considerando alcuni "errori" fatti nel corso degli ultimi mesi sul tema della diagnostica dell'infezione da SARS-CoV-2 analizzando l'attendibilità dei saggi per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2. Su questo tema sono apparsi diversi articoli anche su prestigiose riviste quali Nature Biotechnology. La spiacevole e imbarazzante conclusione è che sono stati immessi sul mercato saggi non dotati di una adeguata sensibilità e specificità. In sostanza, sotto la spinta di diversi</p>

	<p>for SARS-CoV-2 and COVID-19.</p> <p>Results: The first survey identified 403 articles, but only 23 met the defined criteria for the systematic analysis. The sensitivity and specificity parameters were assessed in 19 studies, and the data suggested that there was lower sensitivity in the period 1 to 7 days after the emergence of symptoms (~38%) higher sensitivity at 8 to 14 days (~90%), and the highest at 15 to 39 days (~98%). Accuracy was reported in six studies, reporting values above 50%. Only three studies reported a possible cross-reaction.</p> <p>Conclusions: Our findings indicate that the rapid tests used in the first year of the pandemic were tested with a small number of samples and not adequately validated. And the studies that described them were conducted with little scientific rigor.</p>	<p>fattori (ad esempio: limiti dell'approvvigionamento dei saggi molecolari; percentuale significativa di falsi negativi; necessità di una diagnostica alternativa/aggiuntiva in un paziente con una sindrome clinica compatibile; etc.) il numero dei test per SARS-CoV-2 è cresciuto vertiginosamente con prezzi e qualità molto variabili. In una certa percentuale di casi, l'affidabilità dei test è stata preliminarmente determinata da piccoli studi di convalida eseguiti dal produttore del test, rendendo quindi almeno discutibile il loro utilizzo per una corretta diagnosi di SARS-CoV-2. Occorre porre attenzione a questo tema perché non ci sono più le condizioni di emergenza e sulla corretta diagnosi di infezione si basa tutta la politica delle campagne di contenimento.</p>
--	---	--

## ASPETTI DI TERAPIA INTENSIVA

ESTENSORE : DOTT.SSA ELEONORA TADDEI

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Wilcox ME et al Intensive Care Medicine Delirium in COVID-19: can we make the unknowns knowns? <a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-021-06467-2">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-021-06467-2</a></p>	<p>Delirium is an important public health problem. It is independently associated with worse clinical outcomes, including persistent cognitive impairment, increased mortality, and greater risk of institutionalization. The prevalence of delirium is high in the intensive care unit (ICU), occurring in up to 70% of the sickest patients requiring mechanical ventilation. Early studies in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) report delirium rates of 20–30%, which increase to 60–70% in severe illness.</p>	<p>Breve disamina delle evidenze riguardanti le cause del delirium, una fluttuazione dello stato di coscienza osservata frequentemente nelle persone ricoverate in Rianimazione e in modo particolare fra i malati di COVID-19 (fino al 70% in alcune casistiche). I meccanismi alla base di questo fenomeno nel COVID-19 sarebbero l'inflammazione e il danno microvascolare.</p> <p>Commento: Lo studio pone l'accento sul delirio in Rianimazione, un disorientamento transitorio temporo-spaziale che affligge frequentemente i pazienti critici, legato a cause multifattoriali, tra cui l'alterazione del ritmo sonno-veglia, la polifarmacologia o la sepsi. Il 70% di insorgenza nei pazienti con COVID-19 vedrebbe la compartecipazione di elementi infiammatori e di danno microvascolare come meccanismo di insorgenza.</p>

<p>Rodriguez-Ruiz E et al</p> <p>Intensive Care Medicine</p> <p>Impact of different visiting policies on family satisfaction in two Spanish ICUs before and during COVID-19</p> <p><a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-021-06485-0">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-021-06485-0</a></p>	<p>Engaging relatives in the care of critically ill patients is associated with better outcomes. This reflects the importance of family-centred care (FCC) to deliver high-quality care in intensive care units (ICUs). Restricted visiting in ICU during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) COVID-19 pandemic has left family members unable to visit their loved ones. In our cross-sectional study, designed to validate the EMpowerment of PATients in THE Intensive Care-Family (EMPATHIC-F) questionnaire, we collected data in two Spanish ICUs between November 2019 and May 2020. Here, we report a secondary analysis demonstrating the impact of restricted visiting policies during COVID-19 on family satisfaction and providing evidence to support the ICU team to return, or change, to open visiting policies.</p>	<p>Studio cross-sectionale eseguito in due Rianimazioni in Spagna fra novembre 2019 e maggio 2020 (dunque a cavallo della prima « ondata » di pandemia di COVID-19) intervistando 262 famiglie di persone ricoverate : la soddisfazione in merito alle cure è maggiore quando viene consentito un ampio accesso alle visite.</p> <p>Commento : in collegamento con l'articolo precedente questi autori spagnoli sottolineano l'importanza dell'apporto familiare per la ripresa dei malati critici affetti da COVID-19, con la percezione da parte dei pazienti e delle famiglie di una qualità delle cure più elevata. Purtroppo lungo le misure restrittive per la pandemia hanno limitato di necessità questo importante apporto familiare.</p>
<p>Menga LS et al</p> <p>ERJ Open Research</p> <p>Dyspnoea and clinical outcome in critically ill patients receiving noninvasive support for COVID-19 respiratory</p>	<p>Whether in COVID-19 patients dyspnoea is related to outcome is unknown. We performed a post hoc analysis of a multicentre randomised trial (www.clinicaltrials.gov identifier number NCT04502576) that compared helmet NIV and high-flow nasal oxygen, aiming to assess the prevalence of dyspnoea in COVID-19 patients admitted to the intensive care unit (ICU) and to determine whether this may be related to study outcomes [3].</p>	<p>Analisi post hoc di un trial clinico degli stessi Autori, in cui si valuta la prevalenza di affanno (dispnea) in 109 persone ricoverate in Rianimazione con COVID-19 e si osserva l'associazione di questo sintomo con diversi outcome quali la necessità di intubazione oro-tracheale, la durata dell'ossigeno terapia e della ventilazione meccanica, la durata del ricovero in Rianimazione, la mortalità durante il ricovero sia in Rianimazione che nei reparti ordinari.</p> <p>Commento: la persistenza della percezione soggettiva della</p>

<p>failure: post hoc analysis of a randomised clinical trial</p> <p><a href="https://openres.ersjournals.com/content/7/4/00418-2021">https://openres.ersjournals.com/content/7/4/00418-2021</a></p>	<p>109 patients admitted to four ICUs and receiving noninvasive respiratory support due to COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure (arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>)/inspiratory oxygen fraction (FIO<sub>2</sub>) ratio <math>\leq 200</math>) were analysed. The full protocol and study procedures are described elsewhere</p>	<p>difficoltà respiratoria da parte del paziente, nonostante le cure, viene posta in relazione con un esito sfavorevole della evoluzione della malattia da COVID-19, con una maggiore necessità di ventilazione invasiva e ossigenoterapia prolungata</p>
<p>Arabi YM et al</p> <p>Intensive Care Medicine</p> <p>How COVID-19 will change the management of other respiratory viral infections</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8355267/pdf/134_2021_Article_6491.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8355267/pdf/134_2021_Article_6491.pdf</a></p>	<p>While we are still in the midst of the COVID-19 pandemic, and there is much to learn about this disease, the experience from COVID-19 should transform the approach to addressing future research on RVIs. There are many biologic similarities and differences between COVID-19 and other RVIs, which translate to similarities and differences in management. Here, we focus on selected lessons learned in COVID-19 management and how they may be relevant for research in other RVIs.</p>	<p>La pandemia di COVID-19 lascia sia insegnamenti che questioni aperte sulla gestione delle infezioni respiratorie virali: interpretare con cautela i dati pre-clinici sull'efficacia dei farmaci, approfondire l'effetto degli steroidi e dei farmaci immuno-modulatori sull'insufficienza respiratoria, utilizzare la terapia anticoagulante in modo possibilmente differenziato secondo la gravità del paziente, aumentare l'esperienza di forme non invasive di supporto ventilatorio.</p> <p>Commento: la pandemia da COVID-19 ha imposto ai rianimatori - intensivisti di ripensare l'approccio a tutte le patologie virali nel paziente critico con la necessità di ridisegnare un percorso diagnostico terapeutico più puntuale</p>
<p>Sivasubramaniam VB et al</p> <p>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</p>	<p>We performed a Monte Carlo simulation of a severe ventilator shortage in a diverse, multi-center population of critically ill patients with COVID-19 receiving mechanical ventilation. The study objective was to assess the impact of four triage strategies on ventilator allocation and survival to hospital discharge across racial/ethnic groups and age.</p>	<p>Sulla base dei dati di 998 pazienti ventilati per COVID-19 viene eseguita una simulazione con modello Monte Carlo (per approfondire : Monte Carlo simulation, <a href="https://news.mit.edu/2020/exp-monte-carlo-0517">https://news.mit.edu/2020/exp-monte-carlo-0517</a>) della sopravvivenza in base a 4 diversi metodi di assegnazione dei ventilatori disponibili : il metodo in cui si dà la priorità ai più</p>

<p>Simulation of Ventilator Allocation in Critically Ill Patients with COVID-19  <a href="https://www.atsjournal.org/doi/abs/10.1164/rccm.202106-1453LE">https://www.atsjournal.org/doi/abs/10.1164/rccm.202106-1453LE</a></p>		<p>giovani sarebbe quello che assicura la sopravvivenza al maggior numero di persone.</p> <p>Commento: La prima ondata della pandemia da COVID -19 ha imposto la necessità di allocare le scarse risorse disponibili in ragione di priorità e di un adeguato triage. Gli autori hanno sviluppato un modello matematico che tenendo conto di diverse variabili cerca di razionalizzare la distribuzione dei ventilatori meccanici per ridurre al minimo la mortalità.</p>
<p>Prattes J et al  Intensive Care Medicine  Diagnosis and treatment of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: results from a European confederation of medical mycology registry  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8284037/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8284037/</a></p>	<p>Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) has emerged as an important complication among patients with acute respiratory failure caused by SARS-CoV-2. A cornerstone in CAPA diagnosis is microbiology, including culture from lower respiratory tract samples, and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) galactomannan.</p>	<p>Studio di coorte multicentrico condotto in 9 Paesi raccogliendo 592 casi di infezione polmonare fungina da Aspergillus sovrapposta a polmonite da COVID-19 al fine di analizzare in particolare i criteri diagnostici di questa entità, complessa da definire per la difficoltà di ottenere campioni microbiologici affidabili.</p> <p>Commento: una confederazione Europea di microbiologi sottolinea la frequenza e la pericolosità dell'insorgenza di infezioni fungine da Aspergillus nei pazienti affetti da polmonite da COVID-19. Uno degli elementi cruciali rimane l'adeguatezza dei campioni microbiologici ottenuti dai pazienti critici per una corretta diagnosi.</p>



## ASPETTI MEDICO-LEGALI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO

COMMENTO CRITICO : PROF. PAOLO ARBARELLO

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Schneider J, et al. Int J Legal Med. Postmortem investigation of fatalities following vaccination with COVID-19 vaccines. <a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00414-021-02706-9">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00414-021-02706-9</a></p>	<p>Thorough postmortem investigations of fatalities following vaccination with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines are of great social significance. From 11.03.2021 to 09.06.2021, postmortem investigations of 18 deceased persons who recently received a vaccination against COVID-19 were performed. Vaxzevria was vaccinated in nine, Comirnaty in five, Spikevax in three, and Janssen in one person. In all cases, full autopsies, histopathological examinations, and virological analyses for the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 were carried out. Depending on the case, additional laboratory tests (anaphylaxis diagnostics, VITT [vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia] diagnostics, glucose metabolism diagnostics) and neuropathological</p>	<p>Questo studio riporta i dati di indagini post mortem eseguite su 18 persone decedute in seguito a somministrazione di vaccinazione anti COVID-19 (9 con Vaxzevria, 5 con Comirnaty, 3 con Spikevax, e 1 con Janssen), al fine di identificare una possibile relazione causale tra vaccinazione e morte. Tutti i casi sono stati sottoposti ad autopsia completa, analisi istopatologiche e virologiche e ad eventuale diagnostica dell'anafilassi, della trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino (VITT), del metabolismo del glucosio ed esami neuropatologici. In 13 casi la causa del decesso è stata attribuita a patologie preesistenti, concordemente con l'assenza di causalità alle indagini post mortem. In quattro casi c'era evidenza macromorfologica di VITT (3 post Vaxzevria e 1 post Janssen), che solo in 2 casi è stata causa probabile di morte; in un caso una miocardite post Cominarty è risultata essere</p>

examinations were conducted. In 13 deceased, the cause of death was attributed to preexisting diseases while postmortem investigations did not indicate a causal relationship to the vaccination. In one case after vaccination with Comirnaty, myocarditis was found to be the cause of death. A causal relationship to vaccination was considered possible, but could not be proven beyond doubt. VITT was found in three deceased persons following vaccination with Vaxzevria and one deceased following vaccination with Janssen. Of those four cases with VITT, only one was diagnosed before death. The synopsis of the anamnestic data, the autopsy results, laboratory diagnostic examinations, and histopathological and neuropathological examinations revealed that VITT was the very likely cause of death in only two of the four cases. In the other two cases, no neuropathological correlate of VITT explaining death was found, while possible causes of death emerged that were not necessarily attributable to VITT. The results of our study demonstrate the necessity of postmortem investigations on all fatalities following vaccination with COVID-19 vaccines. In order to identify a possible causal relationship between vaccination and death, in most cases an autopsy and histopathological examinations have to be combined with additional investigations, such as laboratory tests and neuropathological examinations.

la causa del decesso, con possibile relazione causale con la vaccinazione seppur non dimostrabile oltre ogni ragionevole dubbio. Tali risultati dimostrano la necessità di indagini post mortem sui decessi occorsi post vaccinazione anti COVID-19, non solo autoptiche e istopatologiche ma combinate con esami neuropatologici e diagnostica di laboratorio, al fine di identificare una possibile relazione causale tra vaccinazione e decesso.

## IMMUNOLOGIA E IMMUNOPATOGENESI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO, DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA

COMMENTO CRITICO : PROF. VINCENZO BARNABA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Liu N, Jiang C, et al. Cell Rep.</p> <p>Single-cell analysis of COVID-19, sepsis, and HIV infection reveals hyperinflammatory and immunosuppressive signatures in monocytes.</p> <p><a href="https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1012(20)30111-1">https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-</a></p>	<p>The mortality risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients has been linked to the cytokine storm caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Understanding the inflammatory responses shared between COVID-19 and other infectious diseases that feature cytokine storms may therefore help in developing improved therapeutic strategies. Here, we use integrative analysis of single-cell transcriptomes to characterize the inflammatory signatures of peripheral blood mononuclear cells from patients with COVID-19, sepsis, and HIV infection. We identify ten hyperinflammatory cell subtypes in which monocytes are the main contributors to the transcriptional differences in these infections. Monocytes from COVID-19 patients share hyperinflammatory signatures with HIV</p>	<p>In questo lavoro viene analizzato un database di trascrittomi da singola cellula da varie coorti di pazienti con diverse malattie infettive infiammatorie (COVID-19, sepsi e infezione da HIV). Attraverso un'analisi integrativa sono state definite le caratteristiche infiammatorie delle cellule mononucleate del sangue periferico delle varie popolazioni di pazienti al fine di comprendere le risposte infiammatorie specifiche e quelle condivise. I monociti di pazienti COVID-19 condividono caratteristiche infiammatorie con quelli in corso di infezione da HIV e caratteristiche immunosoppressive con quelli con sepsi. Inoltre dall'analisi di un modello a tre stadi di eterogeneità tra i pazienti COVID-19, emergono caratteristiche iperinfiammatorie e di immunodepressione nei monociti</p>

<p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221124/">1247(21)01253-5? returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124721012535%3Fshowall%3Dtrue</a></p>	<p>infection and immunosuppressive signatures with sepsis. Finally, we construct a "three-stage" model of heterogeneity among COVID-19 patients, related to the hyperinflammatory and immunosuppressive signatures in monocytes. Our study thus reveals cellular and molecular insights about inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection and provides therapeutic guidance to improve treatments for subsets of COVID-19 patients.</p>	<p>Commento : il 10-20% dei casi di COVID-19 progredisce in una grave sindrome respiratoria acuta, polmonite e grave stato infiammatorio dovuto al cosiddetto cytokine storm. In questo studio, gli autori hanno collezionato i dati delle analisi del trascrittoma a livello di singola cellula di tali pazienti. Tali analisi, hanno permesso di caratterizzare differenti popolazioni di monociti, note per essere cellule fortemente pro-infiammatorie. Un sottotipo di monociti, che mostrava un chiara « signature » molecolare di infiammazione, si riscontrava sia nei pazienti COVID-19 o infezione da HIV con iperinfiammazione. Altri due sottotipi, invece, caratterizzavano pazienti con COVID-19 o sepsi che mostravano segni e geni correlati alla immunosoppressione. Pertanto questi studi identificano nuovi meccanismi patogenetici dei diversi quadri clinici di COVID-19 e pongono le basi per terapie selettive che possano modulare i vari tipi di monociti identificati.</p>
<p>Ligotti ME, et al. Frontiers in Cell Developmental Biology Immunopathology and Immunosenescence, the Immunological Key Words of Severe COVID-19. Is There a Role for Stem Cell Transplantation?</p>	<p>The outcomes of Coronavirus disease-2019 (COVID-19) vary depending on the age, health status and sex of an individual, ranging from asymptomatic to lethal. From an immunologic viewpoint, the final severe lung damage observed in COVID-19 should be caused by cytokine storm, driven mainly by interleukin-6 and other pro-inflammatory cytokines. However, which immunopathogenic status precedes this "cytokine storm" and why the male older population is more severely affected, are currently unanswered questions. The aging of the immune system, i.e., immunosenescence, closely associated with a low-grade inflammatory status</p>	<p>Review narrativa sulle alterazioni del sistema immunitario correlate con l'invecchiamento e il loro possibile ruolo nella fisiopatologia e nella presentazione clinica della COVID-19. Dopo aver fatto una panoramica dell'attività delle singole cellule coinvolte nell'immunità innata e acquisita, l'articolo si sofferma sulle potenziali applicazioni terapeutiche del trapianto di cellule staminali nell'infezione da SARS-CoV2.</p> <p>Commento: In questa review, gli autori correlano la severità del COVID-19 (principalmente dovuta ad infiammazione da cytokine storm) con l'età dei pazienti. Nei pazienti anziani si instaura la cosiddetta senescenza cellulare, uno stato per cui la cellula diventa quiescente, non è più in grado di proliferare e perde le proprie funzioni, in seguito alle</p>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.725606/full>

called “inflammaging,” should play a key role. The remodeling of both innate and adaptive immune response observed with aging can partly explain the age gradient in severity and mortality of COVID-19. This review discusses how aging impacts the immune response to the virus, focusing on possible strategies to rejuvenate the immune system with stem cell-based therapies. Indeed, due to immunomodulatory and anti-inflammatory properties, multipotent mesenchymal stem cells (MSCs) are a worth-considering option against COVID-19 adverse outcomes.

numerose duplicazioni come nei tumori o ad eccessivi segnali mitogenetici, infiammatori o virali. Tale senescenza cellulare del sistema immunitario degli anziani si traduce con lo stato di inflamaging, che provoca una infiammazione a basso grado ma cronica. Si prendono quindi in esame varie strategie terapeutiche che ripristinino la funzione delle cellule immunitarie senescenti in modo che possa cessare l’inflamaging. In particolare, si prospetta la possibilità che il trapianto con cellule mesenchimali staminali possa in prossimo futuro essere d’aiuto in questo contesto.

## CLINICA E EPIDEMIOLOGIA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA

COMMENTO CRITICO : PROF. GIAMPIERO CAROSI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Townsend JP, et al. Lancet Microbe</p> <p>The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00219-6/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00219-6/fulltext</a></p>	<p>Among the most consequential unknowns of the devastating COVID-19 pandemic are the durability of immunity and time to likely reinfection. We conducted phylogenetic analyses of the S, M, and ORF1b genes to reconstruct a maximum-likelihood molecular phylogeny of human-infecting coronaviruses. This phylogeny enabled comparative analyses of peak-normalised nucleocapsid protein, spike protein, and whole-virus lysate IgG antibody optical density levels, in conjunction with reinfection data on endemic human-infecting coronaviruses. We performed ancestral and descendent states analyses to estimate the expected declines in antibody levels over time, the probabilities of reinfection based on antibody level, and the anticipated times to reinfection after recovery under conditions of</p>	<p>Studio combinante i dati provenienti da (1) analisi filogenetica di 174 genomi di coronavirus umani (2) espressione quantitativa di IgG anti-coronavirus e (3) incidenza di eventi di reinfezione al fine di stimare la probabilità di reinfezione da SARS-CoV2 in un contesto epidemiologico di endemia (malattia stabilmente presente a livello di una specifica popolazione). Analizzando questi dati, lo studio stima che le reinfezioni da SARS-CoV2, in un contesto di endemia, incorreranno con una frequenza mediana di 16 mesi, quindi significativamente più spesso rispetto agli attuali coronavirus endemici umani.</p> <p>Commento: Lo studio affronta un problema molto attuale sotto il profilo di sanità pubblica e in particolare di policy vaccinale, anche in Italia. Il dato del declino dell'immunità conferita dal superamento della COVID e del conseguente rischio di reinfezione, conferma la necessità di vaccinare</p>

	<p>endemic transmission for SARS-CoV-2, as well as the other human-infecting coronaviruses.</p> <p>We obtained antibody optical density data for six human-infecting coronaviruses, extending from 128 days to 28 years after infection between 1984 and 2020. These data provided a means to estimate profiles of the typical antibody decline and probabilities of reinfection over time under endemic conditions. Reinfection by SARS-CoV-2 under endemic conditions would likely occur between 3 months and 5.1 years after peak antibody response, with a median of 16 months. This protection is less than half the duration revealed for the endemic coronaviruses circulating among humans.</p>	<p>anche i soggetti che hanno avuto la COVID-19 in qualsiasi espressività clinica.</p>
<p>Motta FC, et al. JAMA Health Forum Assessment of Simulated Surveillance Testing and Quarantine in a SARS-CoV-2–Vaccinated Population of Students on a University Campus <a href="https://jamanetwork.com/journals/jama-health-">https://jamanetwork.com/journals/jama-health-</a></p>	<p>In this simulation study, an agent-based Susceptible, Exposed, Infected, Recovered model was developed with some parameters estimated using data from the 2020 to 2021 academic year at Duke University (Durham, North Carolina) that described a simulated population of 5000 undergraduate students residing on campus in residential dormitories. This study assumed that 100% of residential undergraduates are vaccinated. Under varying levels of vaccine effectiveness (90%, 75%, and 50%), the reductions in the numbers of positive cases under various mitigation strategies that involved surveillance testing and quarantine were estimated.</p> <p>A total of 5000 undergraduates were simulated in the study.</p>	<p>Modello matematico stimante l'incidenza di infezioni in un campus universitario di 5000 studenti vaccinati, simulando l'efficacia delle misure di sorveglianza rispetto a diversi scenari di efficacia vaccinale (90%, 75% e 50%). In questa simulazione, anche in uno scenario di elevata efficacia vaccinale, l'esecuzione di un tampone di sorveglianza settimanale si è tradotta in una significativa riduzione dell'incidenza di infezioni. Al contrario, nel modello, la quarantena dei contatti stretti si è rivelata non strettamente necessaria, in quanto ad efficacia paragonabile ad un aumento della frequenza di test diagnostici nel limitare la diffusione delle infezioni.</p> <p>Commento: Le ripercussioni dei risultati di questo studio sono importanti al fine di guidare le decisioni sulle modalità di prevenzione da attuare nella collettività, per esempio</p>

<p>forum/fullarticle/2784740</p>	<p>In simulations with 90% vaccine effectiveness, weekly surveillance testing was associated with only marginally reduced viral transmission. At 50% to 75% effectiveness, surveillance testing was estimated to reduce the number of infections by as much as 93.6%. A 10-day quarantine protocol for exposures was associated with only modest reduction in infections until vaccine effectiveness dropped to 50%. Increased testing of reported contacts was estimated to be at least as effective as quarantine at limiting infections.</p>	<p>nelle scuole. In sostanza, assumendo che l'efficienza dei vaccini approvati in Italia sia almeno del 90%, l'attuazione di strategie di mitigazione basate sulla ripetizione settimanale di test consente una riduzione solo marginale di casi positivi. Lo stesso vale per l'adozione di misure di quarantena di 10 giorni dei contatti. Queste misure offrono importanti risultati di riduzione del rischio solo nel caso di vaccini la cui efficienza sia fra il 50 e il 75%: potrebbe essere il caso della vaccinazione con Sputnik-1 a San Marino.</p>
<p>Yang Ge MS, et al. JAMA Intern Med COVID-19 Transmission Dynamics Among Close Contacts of Index Patients With COVID-19 A Population-Based Cohort Study in Zhejiang Province, China <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2783099">https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2783099</a></p>	<p>This study used a large, population-based cohort of 730 individuals (index patients) who received a diagnosis of COVID-19 in Zhejiang Province, China, from January 8 to July 30, 2020, along with a contact tracing surveillance program. Field workers visited 8852 close contacts of the index patients and evaluated them for COVID-19 through August 2020. A timeline was constructed to characterize different exposure periods between index patients and their contacts.</p> <p>Among 8852 close contacts (male 52.9%); median age, 41 years [interquartile range, 28-54 years]) of 730 index patients (374 male patients [51.2%]; median age, 46 years [interquartile range, 36-56 years]), contacts were at highest risk of COVID-19 if they were exposed between 2 days before and 3 days after the index patient's symptom onset, peaking at day 0 (adjusted relative risk [ARR], 1.3; 95% CI, 1.2-1.5). Compared with being exposed to an asymptomatic index patient, the risk of COVID-19 among contacts was</p>	<p>Grosso studio di coorte investigante l'associazione tra la severità della presentazione clinica e il rischio di trasmettere l'infezione da SARS-CoV2 a un contatto stretto. Analizzando i dati di 730 casi di COVID-19 e 8872 contatti, lo studio ha rilevato che il massimo rischio di trasmettere l'infezione si ha tra due giorni prima e tre giorni dopo l'esordio dei sintomi, con picco al giorno di esordio. Inoltre, i casi di COVID-19 con sintomi lievi o moderati si sono dimostrati particolarmente a rischio di trasmettere il virus mentre, al contrario, i contatti di casi asintomatici hanno registrato un rischio minore di sviluppare la malattia.</p> <p>Commento: Lo studio offre dati importanti che potrebbero essere usati per contrastare l'obiezione di chi è contrario alla vaccinazione con la motivazione che questa non evita completamente il rischio di contrarre l'infezione. I risultati dello studio infatti possono essere trasferiti, con ribaltamento, applicandoli alla fattispecie dei casi indice vaccinati: è vero che possono contrarre la COVID ma hanno una modesta probabilità di trasmettere l'infezione e i loro</p>



	<p>higher when they were exposed to index patients with mild (ARR, 4.0; 95% CI, 1.8-9.1) and moderate (ARR, 4.3; 95% CI, 1.9-9.7) cases of COVID-19. As index case severity increased, infected contacts were less likely to be asymptomatic (exposed to patient with mild COVID-19: ARR, 0.3; 95% CI, 0.1-0.9; exposed to patient with moderate COVID-19: ARR, 0.3; 95% CI, 0.1-0.8)</p>	<p>contatti infetti hanno una elevata probabilità di restare asintomatici.</p>
<p>Vishal PS, et al. Open Forum in Infect Dis Association Between SARS-CoV-2 Cycle Threshold Values and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis <a href="https://academic.oup.com/ofid/article/8/9/ofab453/6360381">https://academic.oup.com/ofid/article/8/9/ofab453/6360381</a></p>	<p>Cycle threshold (CT) values are correlated with the amount of viral nucleic acid in a sample and may be obtained from some qualitative real-time polymerase chain reaction tests used for diagnosis of most patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). However, CT values cannot be directly compared across assays, and they must be interpreted with caution as they are influenced by sample type, timing of sample collection, and assay design. Presently, the correlation between CT values and clinical outcomes is not well understood. We conducted a systematic review and meta-analysis of published studies through April 19, 2021, that reported an association between CT values and hospitalization, disease severity, and mortality in patients <math>\geq 18</math> years old with SARS-CoV-2. A meta-analysis of 7 studies showed no significant difference in mean CT values between hospitalized and nonhospitalized patients. Among hospitalized patients, those with CT values <math>&lt; 25</math> had a high risk of more severe disease and mortality than patients with CT values <math>&gt; 30</math> (odds ratio [OR], 2.31; 95% CI, 1.70 to 3.13; and OR, 2.95; 95% CI, 2.19 to 3.96;</p>	<p>Il numero di cicli di replicazione rappresenta un surrogato della "carica virale" rilevato nel contesto di un tampone naso-faringeo molecolare per la ricerca di SARS-CoV2. In questa metanalisi, i pazienti con un numero di cicli <math>&lt; 25</math>, quindi con più alta carica virale, hanno dimostrato un rischio significativamente aumentato di manifestare forme di malattia più severa, nonché una più elevata mortalità rispetto ai pazienti con numero di cicli di replicazione maggiori.</p> <p>Commento: In questo studio vengono individuati due <u>cut-off</u> di significato prognostico: CT <math>&lt; 25</math>, che comporta un rischio significativamente maggiore di malattia grave e di mortalità rispetto a un CT <math>&gt; 30</math>. Esiste una "zona grigia" fra questi valori in cui il rischio non è ben definibile. Comunque gli Autori sottolineano come il significato degli stessi valori di CT vadano interpretati con cautela nei loro riflessi sul piano clinico.</p>

	<p>respectively). The odds of increased disease severity and mortality were less pronounced in patients with CT values of 25–30 compared with &gt;30.</p>	
--	---	--

## VACCINI

ESTENSORE : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO

COMMENTO CRITICO : PROF. ANTONIO CASSONE

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Hause A.M. et. Al CDC MMWR Safety Monitoring of an Additional Dose of COVID-19 Vaccine — United States, August 12–September 19, 2021</p> <p><a href="https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7039e4-H.pdf">https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7039e4-H.pdf</a></p>	<p>Abstract non disponibile</p>	<p>Report condotto negli Stati Uniti dal 12 Agosto al 19 settembre 2021, al fine di registrare gli eventi avversi correlati alla terza dose di vaccino Pfizer o Moderna per Sars-CoV2. La raccolta dei dati è stata eseguita utilizzando un sistema di sorveglianza per le reazioni avverse sviluppato dai CDC, utilizzabile sullo smartphone, già sfruttata per il primo ciclo vaccinale, avente libero accesso per le persone sottoposte alla terza dose. Le survey sono state inviate al giorno 0 ed al giorno 7 dopo ogni dose di vaccino. Nel periodo del report 22.191 registrati (46.7% M e 63.3% F) hanno comunicato la ricezione di una terza dose. Il 97.6% ha riportato di aver ricevuto una terza dose di vaccino uguale alle precedenti due. Sul totale dei partecipanti, 12.591 persone hanno completato almeno una survey al giorno 0 o 7 per tutte e tre le dosi. Tra questi il 79.4% ha riportato reazioni localizzate al sito di iniezione, il 74.1% reazioni</p>

		<p>sistemiche (vs. 77.6% di reazioni locali e 76.5% di reazioni sistemiche dopo la seconda dose). Tali evidenze iniziali mostrano una sostanziale sovrapposibilità dei dati di reazioni avverse (perlopiù lievi-moderate) tra la seconda e la terza dose dei vaccini analizzati per Sars-CoV2.</p> <p>COMMENTO : Da questo prima autorevole ma limitata disamina degli effetti avversi della terza dose, ricaviamo una riassicurazione circa l'assenza di particolari, nuove manifestazioni o segnali di particolare pericolo associati all'uso della terza dose. Ricordiamo comunque che, se uguale alla seconda dose, anche la terza sarà abbastanza è reattogena per le fasce di età più giovani (dai 50 anni in giù) e bisognerà fare attenzione agli eventi cardiologici (miocarditi/pericarditi) nei soggetti entro i trenta anni di età. In ogni caso, il beneficio previsto dall'uso della terza dose è ampiamente superiore al rischio finora segnalato, per ogni fascia di età. Infine, è importante notare , che il grado di rischio eventi avversi causato dalla terza dose del vaccino Moderna (meno usato da noi, più negli USA) è sostanzialmente uguale a quello della seconda dose ma a metà contenuto antigenico ( 50 microgrammi rispetto ai 100 delle prime due dosi)</p>
<p>Casadevall A. The Journal of Clinical Investigation The mRNA vaccine revolution is the</p>	<p>Abstract non disponibile</p>	<p>Articolo inerente la creazione dei vaccini a m-RNA e del ruolo fondamentale ricoperto dalla Dr.ssa Karikò e del Dr. Weissman nel loro sviluppo e perfezionamento. Tali due protagonisti di spicco sono stati insigniti del premio Lasker-DeBakey 2021 per la ricerca medica clinica, alla luce del ruolo chiave svolto dai vaccini a m-RNA nella lotta al Sars-CoV2. Inoltre le evidenze di efficacia di tale approccio vaccinale nella recente pandemia implicano che, in futuro, tale approccio possa essere utilizzato per qualsiasi patogeno</p>

<p>dividend from decades of basic science research</p> <p><a href="https://www.jci.org/articles/view/153721/pdf">https://www.jci.org/articles/view/153721/pdf</a></p>		<p>per il quale una proteina, sfruttata come antigene, porti ad elicitare una risposta immunitaria protettiva.</p> <p>COMMENTO : E' un'ottima sintesi fatta da Arturo Casadevall, President dell'American Academy of Microbiology, sulla storia dei vaccini ad m-RNA e del fondamentale ruolo ricoperto da ricercatori in particolare dalla dott.ssa Karicò, cui per molti anni nessuno credeva. Arturo Casadevall mette in risalto che, come sempre accade, l'importante progresso fatto da alcuni sia stato reso possibile dal concorso di parecchie altre ricerche ed avanzamenti tecnologici ( per esempio, la tecnologia delle nanoparticelle) fatti da parecchi altri validi e magari non premiati ricercatori. Un fenomeno che potremmo chiamare il « sottostante del Nobel »</p>
<p>Tartof S. Y. et al.</p> <p>The Lancet</p> <p>Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-">https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-</a></p>	<p>Background Vaccine effectiveness studies have not differentiated the effect of the delta (B.1.617.2) variant and potential waning immunity in observed reductions in effectiveness against SARS-CoV-2 infections. We aimed to evaluate overall and variant-specific effectiveness of BNT162b2 (tozinameran, Pfizer–BioNTech) against SARS-CoV-2 infections and COVID-19-related hospital admissions by time since vaccination among members of a large US health-care system. Methods In this retrospective cohort study, we analysed electronic health records of individuals (<math>\geq 12</math> years) who were members of the health-care organisation Kaiser Permanente Southern California (CA, USA), to assess BNT162b2 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infections and COVID-19-related hospital admissions for up to 6 months. Participants were required to</p>	<p>Studio retrospettivo, condotto negli Stati Uniti dal 14 dicembre 2020 all'8 agosto 2021, su una popolazione di 3.436.957 persone di età &gt;12 aa (52.4% F, 47.6% M) appartenenti al consorzio di cure integrate Kaiser Permanente Southern California, al fine di determinare l'efficacia del vaccino BNT162b2 contro l'infezione da SARS-CoV-2 e il tasso di ospedalizzazione COVID-19 relato fino a 6 mesi dal termine del ciclo vaccinale in un ampio sistema di assistenza sanitaria negli Stati Uniti. Nella popolazione con ciclo vaccinale completo si è riscontrata una efficacia nel prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 del 73% e una prevenzione dell'ospedalizzazione del 90%. Si è evidenziata inoltre una riduzione dell'efficacia nei confronti dell'infezione nel corso dei 6 mesi oggetto di studio, passando dall'88% nel primo mese al 47% dopo 5 mesi. Dato aggiuntivo è quello riguardante la protezione nei confronti della variante delta di SARS-CoV-2, pari al 93% il primo mese dopo la conclusione del ciclo vaccinale, fino ad arrivare ad</p>

[6736%2821%2902183-](#)

[8](#)

have 1 year or more previous membership of the organisation. Outcomes comprised SARS-CoV-2 PCR-positive tests and COVID-19-related hospital admissions. Effectiveness calculations were based on hazard ratios from adjusted Cox models. This study was registered with ClinicalTrials.gov, NCT04848584. Findings Between Dec 14, 2020, and Aug 8, 2021, of 4 920549 individuals assessed for eligibility, we included 3436957 (median age 45 years [IQR 29–61]; 1 799395 [52.4%] female and 1 637394 [47.6%] male). For fully vaccinated individuals, effectiveness against SARS-CoV-2 infections was 73% (95% CI 72–74) and against COVID-19-related hospital admissions was 90% (89–92). Effectiveness against infections declined from 88% (95% CI 86–89) during the first month after full vaccination to 47% (43–51) after 5 months. Among sequenced infections, vaccine effectiveness against infections of the delta variant was high during the first month after full vaccination (93% [95% CI 85–97]) but declined to 53% [39–65] after 4 months. Effectiveness against other (non-delta) variants the first month after full vaccination was also high at 97% (95% CI 95–99), but waned to 67% (45–80) at 4–5 months. Vaccine effectiveness against hospital admissions for infections with the delta variant for all ages was high overall (93% [95% CI 84–96]) up to 6 months. Interpretation Our results provide support for high effectiveness of BNT162b2 against hospital admissions up until around 6 months after being fully vaccinated, even in the face of widespread dissemination of the delta variant. Reduction in vaccine effectiveness against

un 53% dopo 5 mesi (vs 97% al primo mese e 67% a 5 mesi per le restanti varianti). Tali conclusioni sembrano suggerire che una dose booster dello stesso vaccino potrebbe essere efficace nei confronti della predominante variante delta, la cui diffusione sarebbe da imputare ad un calo dell'immunità specifica nel tempo piuttosto che ai meccanismi del virus di aggirare la protezione vaccinale.

COMMENTO : Conferma autorevolmente quanto già girava in letteratura, cioè è la perdita di immunità non la presenza di variante delta di per sé a far diminuire di effettività la vaccinazione anti-COVID-19. Dà quindi un razionale solido alla terza dose. Dimostra anche che fino almeno ai 6 mesi, la protezione contro l'ospedalizzazione e la malattia ingravescente c'è ancora nonostante la caduta del titolo anticorpale, ricordando a tutti che l'immunità cellulo-mediata gioca un ruolo essenziale contro la malattia anche se probabilmente non contro l'infezione.

	<p>SARS-CoV-2 infections over time is probably primarily due to waning immunity with time rather than the delta variant escaping vaccine protection.</p>	
<p>Jeong Seri et al. ASM Comparing Results of Five SARS-CoV-2 Antibody Assays Before and After the First Dose of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine among Health Care Workers <a href="https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/JCM.01105-21">https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/JCM.01105-21</a></p>	<p>Reliable results for serologic positivity to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antibody after the second dose of AstraZeneca (AZ) vaccination are important to estimate the real efficacy of vaccination. We evaluated the positivity rates and the changes of semi-quantitative antibody titers before and after the first and second ChAdOx1 nCoV-19 Vaccinations using five SARS-CoV-2 antibody assays, including two surrogate virus neutralization tests. A total of 674 serum samples were obtained from 228 participants during three blood sampling periods. A questionnaire on symptoms, severity and adverse reactions duration was completed after the second vaccination. The overall positive rates for all assays were 0.0-0.9% before vaccination, 66.2-92.5% after the first vaccination, and 98.2-100.0% after the second vaccination. Median antibody titers in five assays after the second dose of vaccination were increased compared to those after the first dose (106.4-fold increase for Roche total antibody, 3.6-fold for Abbott IgG, 3.6-fold for Siemens, 1.2-fold for SD Biosensor V1 neutralizing antibody, and 2.2-fold for GenScript neutralizing antibody). Adverse reactions reduced after the second dose in 89.9% of participants compared to after the first dose. Overall, the second vaccination led to almost 100% positivity rates based on these SARS-CoV-2</p>	<p>Studio in vitro su campioni di siero di 228 operatori sanitari provenienti da due Università (Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital and Hallym University Kangnam SacredHeart Hospital), di età &gt;18 aa, sottoposti a vaccinazione con Astrazeneca nel periodo tra il 4 ed il 12 Marzo 2021. I campioni di siero sono stati ottenuti al tempo 0 (basale) e tra 11 e 28 giorni dalla prima dose di vaccino. Tutti i partecipanti inoltre hanno compilato un questionario dopo la prima dose di vaccino riguardante gli effetti avversi. I campioni di siero sono stati testati utilizzando 5 diversi antibody-assays, 3 binding antibody e due surrogate virus neutralizing antibody assay : Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S total-antibody assay on the Cobas e801 platform (RocheDiagnostics, Mannheim, Germany), the SARS-CoV-2 IgG II Quant assay on the Alinity i platform (AbbottLaboratories Abbott Park, IL, USA), the SARS-CoV-2 IgG assay on the Atellica platform (Siemens, Munich,Germany), the STANDARD E SARS-CoV-2 nAb ELISA kit (SD Biosensor, Suwon, Korea), and the cPassSARS-CoV-2 neutralization antibody detection kit (GenScript, NJ, USA). I tassi di positività dopo la prima dose di vaccino sono stati : 84.6% for the Roche assay, 92.5% for the Abbott assay, 75.4% for the Siemens assay, 90.7% for the SD Biosensor assay, and 66.2% for the GenScript assay con un tasso di concordanza tra l'86.6% (95% confidence interval [CI], 83.1% to 89.6%) e il 97.6% (95%CI, 95.7% to 98.8%). I dati hanno dimostrato dopo una singola dose di AZ un tasso di sierconversione compreso tra il 66.2% ed il 92.5% con un</p>

	<p>antibody assays. The results should be interpreted with caution, considering the characteristics of applied assays. Our findings could inform decisions regarding vaccination and the use of immunoassays, thus, contributing to the SARS-CoV-2 pandemic control.</p>	<p>elevato tasso di concordanza tra tutti i sistemi di rilevazione utilizzati, ed è il primo report da inizio pandemia che utilizza 5 diversi tipi di antibody assays tra cui neutralization antibody assays.</p> <p>COMMENTO : Una utile comparazione di diversi saggi anticorpali</p>
--	--	---



## CLINICA E FISIOPATOLOGIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Roberto Cauda

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Mendez R et al Thorax Acute and sustained increase in endothelial biomarkers in COVID-19 <a href="https://thorax.bmj.com/content/early/2021/10/03/thoraxjnl-2020-216797">https://thorax.bmj.com/content/early/2021/10/03/thoraxjnl-2020-216797</a></p>	<p>Endothelial injury is related to poor outcomes in respiratory infections yet little is known in relation to COVID-19. Performing a longitudinal analysis (on emergency department admission and post-hospitalisation follow-up), we evaluated endothelial damage via surrogate systemic endothelial biomarkers, that is, proadrenomedullin (proADM) and proendothelin, in patients with COVID-19. Higher proADM and/or proendothelin levels at baseline were associated with the most severe episodes and intensive care unit admission when compared with ward-admitted individuals and outpatients. Elevated levels of proADM or proendothelin at day 1 were associated with in-hospital mortality. High levels maintained after discharge were associated with reduced diffusing capacity.</p>	<p>Studio longitudinale prospettico su pazienti con COVID-19 con l'obiettivo di valutare l'associazione tra danno endoteliale (misurato attraverso la proadrenomedullina –proADM- e la proendothelina, due biomarkers surrogati sistemici di danno endoteliale) ed outcome clinico. Alti livelli di proADM e/o proendothelina al baseline sono risultati associati ad un aumentato rischio di mortalità intra-ospedaliera e ad un più alto rischio di malattia grave e di ricovero in terapia intensiva. La persistenza di alti livelli di questi biomarcatori dopo la dimissione risultava invece associata ad una ridotta capacità di diffusione alveolo-capillare (DLCO).</p> <p>Commento: Il danno endoteliale gioca un ruolo rilevante nella patogenesi della malattia COVID-19. Vi sono già diversi studi che si sono focalizzati</p>

		<p>su alterazioni dell'endotelio e la malattia. Questo studio indica che due diversi marcatori del danno endoteliale possono indicare una malattia più grave ed un rischio di morte maggiore. Inoltre quando questi risultano elevati, testimoniano di un difetto degli scambi gas sangue a livello del polmone. Le autopsie, specie condotte nel caso della prima ondata, hanno indicato la presenza di lesioni riconducibili al danno endoteliale ed hanno sottolineato l'importanza di somministrare anti-infiammatori ed anticoagulanti per migliorare la prognosi.</p>
<p>Espejo-Paeres C et al Clinical Microbiology and Infection Predictors of poor prognosis in healthy, young, individuals with SARS-CoV-2 infections <a href="https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/showPdf?pii=S1198-743X%2821%2900545-0">https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/showPdf?pii=S1198-743X%2821%2900545-0</a></p>	<p>Objectives: To identify predictors of poor prognosis in previously healthy young individuals admitted with COVID-19. Methods: We studied a cohort of patients hospitalized with COVID-19 disease. All patients without comorbidities, no usual treatments and ≤65 years old were selected from an international registry (HOPE-COVID-19, <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04334291">NCT04334291</a>). We focused on baseline variables-symptoms and signs at admission-to analyze risk factors for poor prognosis. The primary endpoint was a composite of major adverse clinical events during hospitalization including mortality, mechanical ventilation, high flow nasal oxygen therapy, prone, sepsis, SIRS, and embolic events. Results: Overall, 773 healthy young patients were included. The primary composite endpoint was observed in 29% (225/773) and the overall mortality rate was 3.6% (28/773). In the combined event group, 75% (168/225) of patients were men and the mean age was</p>	<p>Studio retrospettivo di coorte su 773 pazienti giovani (&lt;65 anni) senza comorbidità ricoverati per COVID-19. È stata osservata una mortalità del 3,6% ed un raggiungimento dell'outcome clinico composito (che includeva eventi clinici avversi maggiori quali mortalità, ventilazione meccanica, terapia con ossigeno ad alti flussi, pronazione, sepsi, SIRS ed eventi embolici) nel 29% dei pazienti, una percentuale sorprendentemente alta considerando le caratteristiche cliniche di base. La presenza di compromissione respiratoria al momento del ricovero ed il genere maschile risultano essere gli unici fattori predittivi di prognosi sfavorevole in pazienti giovani e senza</p>

	<p>49 (<math>\pm 11</math>) years, whereas in the non-combined event group, the prevalence of male gender was 43% (238/548) and the mean age was 42 (<math>\pm 13</math>) years; <math>p &lt; 0.001</math> for both. On admission, respiratory insufficiency and cough were described in 51.4% (114/222), and 76% (170/223) of patients, respectively, in the combined event group, vs. 7.9% (42/533) and 56% (302/543) of patients in the other group; <math>p &lt; 0.001</math> for both. The strongest independent predictor for the combined endpoint was desaturation (<math>SpO_2 &lt; 92\%</math>) (OR: 5.40; CI95% 3.34-8.75; <math>p &lt; 0.001</math>), followed by tachypnea (OR: 3.17; CI95% 1.93-5.21; <math>p &lt; 0.001</math>), male gender (OR: 3.01; CI95% 1.96-4.61; <math>p &lt; 0.001</math>), and pulmonary infiltrates on chest X ray at admission (OR: 2.21; CI95% 1.18-4.16; <math>p = 0.014</math>).</p> <p>Conclusions: Major adverse clinical events were unexpectedly high considering the baseline characteristics of the cohort. Signs of respiratory compromise at admission, and male gender, were predictive for poor prognosis among young healthy patients hospitalized with COVID-19.</p>	<p>comorbidità ricoverati per COVID-19.</p> <p>Commento: E' ben noto che le persone <math>&gt; 65</math> anni hanno un rischio maggiore di soffrire di forme gravi anche mortali. Questo studio condotto in oltre 700 soggetti sani, giovani, senza malattie sottostanti, cerca di chiarire i fattori prognostici negativi in questa popolazione. Interessante osservare che la mortalità è comunque significativa (3,6%) e che anche gli altri parametri che definiscono una forma grave, si osservavano in una percentuale sorprendentemente alta. I maschi erano più frequentemente associati a queste forme gravi. Si può concludere che non esistono fasce di età o condizioni cliniche di base buone, che si possono considerare indenni da forme gravi di COVID-19. Da qui la necessità di vaccinare il più possibile tutti.</p>
<p>Zhu N et al</p> <p><i>Clinical Infectious Diseases</i></p> <p>Changing patterns of bloodstream infections in the community and acute care across two COVID-19 epidemic waves: a retrospective analysis</p>	<p>Background: We examined the epidemiology of community- and hospital-acquired bloodstream infections (BSIs) in COVID-19 and non-COVID-19 patients across two epidemic waves.</p> <p>Methods: We analysed blood cultures of patients presenting and admitted to a London hospital group between January 2020 and February 2021. We reported BSI incidence, as well as changes in sampling, case mix, healthcare capacity, and COVID-19 variants.</p> <p>Results: 34,044 blood cultures were taken. We identified 1,047 BSIs; 653 (62.4%) community-acquired and 394 (37.6%) hospital-</p>	<p>Studio epidemiologico monocentrico sulle infezioni del torrente ematico (BSI) comunitarie e nosocomiali in pazienti con e senza COVID-19 durante due ondate epidemiche (gennaio 2020-febbraio 2021). Nei pazienti con BSI comunitaria, la prevalenza di BSI da <i>E. coli</i> durante le due ondate pandemiche si è mantenuta più bassa rispetto ai livelli pre-pandemia, raggiungendo comunque un picco a maggio 2020 dopo</p>

<p>using data linkage</p> <p><a href="https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab869/6378783">https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab869/6378783</a></p>	<p>acquired. Important changes in patterns were seen. Among community-acquired BSIs, <i>Escherichia coli</i> BSIs remained lower than pre-pandemic level during COVID-19 waves, however peaked following lockdown easing in May 2020, deviating from the historical trend of peaking in August. The hospital-acquired BSI rate was 100.4 per 100,000 patient-days across the pandemic, increasing to 132.3 during the first wave and 190.9 during the second, with significant increase seen in elective inpatients. Patients who developed a hospital-acquired BSI, including those without COVID-19, experienced 20.2 excess days of hospital stay and 26.7% higher mortality, higher than reported in pre-pandemic literature. In intensive care, the BSI rate was 421.0 per 100,000 patient-ICU days during the second wave, compared to 101.3 pre-COVID. The BSI incidence in those infected with the SARS-CoV-2 Alpha variant was similar to that seen with earlier variants.</p> <p>Conclusions: The pandemic and national responses have impacted the patterns of community- and hospital-acquired BSIs, in COVID-19 and non-COVID-19 patients. Factors driving the observed patterns are complex. Infection surveillance needs to consider key aspects of pandemic response and changes in healthcare access and practice.</p>	<p>l'allentamento del lockdown, a differenza di quanto accadeva in epoca pre-pandemica quando il picco di BSI da <i>E. coli</i> si raggiungeva nel mese di agosto. Il tasso di BSI nosocomiali ha mostrato un incremento sia durante la prima (132 per 100,000 giorni-paziente) che la seconda ondata pandemica (190 per 100,000 giorni-paziente) in confronto al tasso registrato durante la pandemia (100 per 100,000 giorni-paziente). Inoltre i pazienti con BSI nosocomiale, sia affetti che non affetti da COVID-19, hanno mostrato un tasso di mortalità del 26,7%, più alto rispetto a quanto riportato in letteratura pre-pandemia. I fattori che hanno influenzato i diversi patterns di BSI comunitarie e nosocomiali durante la pandemia sono molteplici e complessi.</p> <p>Commento: Si tratta di uno studio che ha riguardato oltre 34.000 emocolture sia effettuate in comunità che in ospedale. Sarà importante, quando la pandemia sarà passata, osservare le caratteristiche delle infezioni (comprese le sepsi) e il pattern di resistenza degli agenti causali alla luce dell'inevitabile impiego "allargato" che si è fatto degli antibiotici nel corso della pandemia.</p>
--	---	---

<p>Dudouet P et al</p> <p>Clinical Microbiology and Infection</p> <p>Aortic <sup>18</sup>F-FDG PET/CT hypermetabolism in patients with long COVID: a retrospective study</p> <p><a href="https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00542-5/pdf">https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00542-5/pdf</a></p>	<p>We retrospectively searched for vascular hypermetabolism among patients consulting for long COVID who had a whole body <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) as part of routine exploration. The 47 patients had persisting symptoms more than four weeks after a positive RT-PCR nasopharyngeal test for SARS-CoV-2 infection (70% with dyspnoea, 27% with hyposmia/anosmia, 19% with dysgeusia/ageusia, 27% with chest pain, 53% with cognitive disorders and 36% with sleeping disorders). Aortic hypermetabolism was visually detected in ten patients, with an aortic mean Standardized Uptake Value (SUV<sub>max</sub>) measured at 3.36 (SD = 0.63). The thoracic aorta segment was involved in all patients. Abdominal aortic hypermetabolism was additionally found in three patients. Five patients were checked with a second <sup>18</sup>F-FDG PET/CT scan (mean delay 152 days). Four out of five showed persistent aortic hypermetabolism.</p>	<p>Studio retrospettivo su 47 pazienti con sintomi compatibili con long COVID (&gt;4 settimane dopo il primo test RT-PCR positivo per SARS-COV-2) che sono stati sottoposti a <sup>18</sup>F-FDG PET-TC come parte della normale pratica clinica. 10 pazienti avevano un ipermetabolismo aortico con coinvolgimento del segmento toracico, in 3 pazienti era presente anche un coinvolgimento dell'aorta addominale. Il dolore toracico era un sintomo presente in maniera significativamente maggiore nel gruppo dei pazienti con ipermetabolismo aortico (60% vs 19%, p=0,017). Gli autori hanno poi confrontato questo gruppo di 47 pazienti long COVID con un gruppo di controllo di 20 pazienti negativi per SARS-CoV-2 selezionati in maniera random che erano stati sottoposti a <sup>18</sup>F-FDG PET-TC per motivi oncologici. In nessun paziente nel gruppo di controllo è stato riscontrato un ipermetabolismo dell'aorta. Nonostante i limiti legati alla natura retrospettiva, questo studio supporta l'ipotesi fisiopatologica di un danno tissutale vascolare probabilmente mediato dall'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule endoteliali tramite i recettori ACE2. Tuttavia non è ancora chiaro se il danno infiammatorio sia dovuto ad una replicazione virale attiva nell'endotelio o a un meccanismo infiammatorio post-infettivo.</p>
---	---	--

		<p>Commento: Long COVID-19 rappresenta una realtà con la quale bisognerà fare i conti anche quando la pandemia sarà scomparsa. Questo studio retrospettivo, ma non per questo meno importante, sottolinea che il danno endoteliale dovuto a SARS-CoV-2 potrebbe essere la conseguenza della replicazione virale conseguente danno infiammatorio. Quando questo danno endoteliale coinvolge i grossi vasi (es. aorta) potrebbe spiegare per esempio il dolore toracico persistente pro-COVID-19</p>
--	--	--

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

ESTENSORE : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO CICOZZI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Musa SS., et al. Viruses Vertical Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review of Systematic Reviews <a href="https://www.mdpi.com/1999-4915/13/9/1877/htm">https://www.mdpi.com/1999-4915/13/9/1877/htm</a></p>	<p>The COVID-19 pandemic has hugely impacted global public health and economy. The COVID-19 has also shown potential impacts on maternal perinatal and neonatal outcomes. This systematic review aimed to summarize the evidence from existing systematic reviews about the effects of SARS-CoV-2 infections on maternal perinatal and neonatal outcomes. We searched PubMed, MEDLINE, Embase, and Web of Science in accordance with PRISMA guidelines, from 1 December 2019 to 7 July 2021, for published review studies that included case reports, primary studies, clinical practice guidelines, overviews, case-control</p>	<p>Questa revisione sistematica fornisce una panoramica generale sulla trasmissione materno-fetale del SARS-CoV-2, che è risultata possibile. I risultati hanno anche indicato che la modalità del parto per le donne infette da SARS-CoV-2 non ha effetti significativi sul rischio di infezione da COVID-19 per i neonati. E' ormai evidente invece che il COVID-19 impatti negativamente sulla salute della donna gravida.  Commento : Lavoro interessante ed articolato. Questa review include tutta una serie di case report, ricerche primarie, clinical practice, studi caso/controllo e studi osservazionali, per valutare l'effetto dell'infezione da</p>

studies, and observational studies. Systematic reviews that reported the plausibility of mother-to-child transmission of COVID-19 (also known as vertical transmission), maternal perinatal and neonatal outcomes, and review studies that addressed the effect of SARS-CoV-2 infection during pregnancy were also included. We identified 947 citations, of which 69 studies were included for further analysis. Most (>70%) of the mother-to-child infection was likely due to environmental exposure, although a significant proportion (about 20%) was attributable to potential vertical transmission of SARS-CoV-2. Further results of the review indicated that the mode of delivery of pregnant women infected with SARS-CoV-2 could not increase or decrease the risk of infection for the newborns (outcomes), thereby emphasizing the significance of breastfeeding. The issue of maternal perinatal and neonatal outcomes with SARS-CoV-2 infection continues to worsen during the ongoing COVID-19 pandemic, increasing maternal and neonatal mortality, stillbirth, ruptured ectopic pregnancies, and maternal depression. Based on this study, we observed increasing rates of cesarean delivery from mothers with SARS-CoV-2 infection. We also found that SARS-CoV-2 could be potentially transmitted vertically during the gestation period. However, more data are needed to further investigate and follow-up, especially with reports of newborns infected with SARS-CoV-2, in

SARS-CoV-2 sulle donne in stato di gravidanza. Gli autori hanno identificato ben 947 citazioni e di queste hanno incluso nell'analisi 69 studi. L'infezione madre-bambino era per il 70% di natura ambientale e per il 20% a trasmissione verticale. La modalità del parto non influenzava il rischio di infezione per il bambino, ma la trasmissione verticale del virus al bambino è stata verificata durante il periodo della gestazione un'ulteriore ricerca sarebbe valutare gli effetti degli eventi avversi sui bambini dopo la nascita, se infettati dal virus



	order to examine a possible long-term adverse effect.	
<p>Kossi A. et al. Scientific African <b>A model of COVID-19 pandemic evolution in African countries.</b></p> <p><a href="https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S246822762100291X?token=406411EA9DD23A5646B76115ED757DD13BEC61445F3694D2FB7DFFDCC0E38D4846470054041009441B8A63B3F7229164&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20211007210416">https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S246822762100291X?token=406411EA9DD23A5646B76115ED757DD13BEC61445F3694D2FB7DFFDCC0E38D4846470054041009441B8A63B3F7229164&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20211007210416</a></p>	<p>We studied the COVID-19 pandemic evolution in selected African countries. For each country considered, we modeled simultaneously the data of the active, recovered and death cases. In this study, we used a year of data since the first cases were reported. We estimated the time-dependent basic reproduction numbers, <math>R_0</math>, and the fractions of infected but unaffected populations, to offer insights into containment and vaccine strategies in African countries. We found that <math>R_0 \leq 4</math> at the start of the pandemic but has since fallen to <math>R_0 \sim 1</math>. The unaffected fractions of the populations studied vary between 1 –10 % of the recovered cases.</p>	<p>Analisi di dodici mesi di dati sull'epidemia di COVID-19 in paesi Africani (Camerun, Ghana, Kenya, Madagascar, Mozambico, Ruanda, Sudafrica, Togo e Zambia).</p> <p>Commento : Finalmente un lavoro sulla situazione Africana dell'evoluzione della pandemia da COVID-19, tenendo conto di casi attivi di mortalità e di casi di ricovero. Gli autori hanno stimato il valore di <math>R_0</math> stimato in <math>\leq 4</math> all'inizio della pandemia ad un anno per avere una chiara situazione che possa determinare una strategia vaccinale</p>
<p>Tao K. et al. Nature Review Genetics <b>The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants</b></p>	<p>The past several months have witnessed the emergence of SARS-CoV-2 variants with novel spike protein mutations that are influencing the epidemiological and clinical aspects of the COVID-19 pandemic. These variants can increase rates of virus transmission and/or increase the risk of reinfection and reduce the protection afforded by neutralizing</p>	<p>Questa review aggiornata passa in rassegna le quattro varianti di SARS-CoV-2 (Alpha, Beta, Gamma e Delta) emerse negli ultimi mesi, associate ad una maggiore trasmissibilità, aumento del rischio di reinfezione e/o riduzione dell'efficacia del vaccino.</p>

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8447121/pdf/41576\\_2021\\_Article\\_408.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8447121/pdf/41576_2021_Article_408.pdf)

monoclonal antibodies and vaccination. These variants can therefore enable SARS-CoV-2 to continue its spread in the face of rising population immunity while maintaining or increasing its replication fitness. The identification of four rapidly expanding virus lineages since December 2020, designated variants of concern, has ushered in a new stage of the pandemic. The four variants of concern, the Alpha variant (originally identified in the UK), the Beta variant (originally identified in South Africa), the Gamma variant (originally identified in Brazil) and the Delta variant (originally identified in India), share several mutations with one another as well as with an increasing number of other recently identified SARS-CoV-2 variants. Collectively, these SARS-CoV-2 variants complicate the COVID-19 research agenda and necessitate additional avenues of laboratory, epidemiological and clinical research.

Commento: un buon articolo sulla circolazione delle varianti in Africa e della necessità di studiarle anche dal punto di vista epidemiologico e di laboratorio

## PEDIATRIA

ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI

COMMENTO CRITICO : PROF. ANDREA PESSION

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Kanecia O Zimmerman et al.</p> <p>Pediatrics</p> <p>Community SARS-CoV-2 Surge and Within-School Transmission</p> <p><a href="https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/148/4/e2021052686.full.pdf">https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/148/4/e2021052686.full.pdf</a></p>	<p>Objectives: When the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic began, experts raised concerns about in-person instruction in the setting of high levels of community transmission. We describe secondary transmission of SARS-CoV-2 within North Carolina kindergarten through 12th-grade school districts during a winter surge to determine if mitigation strategies can hinder within-school transmission.</p> <p>Methods: From October 26, 2020, to February 28, 2021, 13 North Carolina school districts participating in The ABC Science Collaborative were open for in-person instruction, adhered to basic mitigation strategies, and tracked community- and school-acquired SARS-CoV-2 cases. Public health officials adjudicated each case. We combined these data with that from August 2020 to evaluate the effect of</p>	<p>Studio osservazionale condotto in North Carolina (USA) in 13 distretti scolastici e in più di 100.000 studenti con l'obiettivo di descrivere la trasmissione scolastica di Sars-CoV2 durante l'ondata dello scorso inverno. E' stato osservato che le infezioni acquisite in comunità tra i bambini in età scolare sono aumentate durante l'ondata invernale, ma le infezioni acquisite nelle scuole sono rimaste stabili e non comuni, con un tasso di casi secondari &lt;1%.</p> <p>Commento: il tema della scuola è attualmente quanto mai attuale e il lavoro qui proposto è un importante contributo. Pur con alcuni limiti di cui il principale è stato quello che prevedeva la segnalazione dei casi su base volontaria, il lavoro dimostra su un'ampia casistica come con una stretta aderenza all'uso della mascherina e alla misure di distanziamento interpersonale, l'infezione da SARS-CoV-2 contratta a scuola è rara, anche in un contesto di alti tassi di</p>

	<p>the SARS-CoV-2 winter surge on infection rates as well as weekly community- and school-acquired cases. We evaluated the number of secondary cases generated by each primary case as well as the role of athletic activities in school-acquired cases.</p> <p>Results: More than 100 000 students and staff from 13 school districts attended school in person; of these, 4969 community-acquired SARS-CoV-2 infections were documented by molecular testing. Through contact tracing, North Carolina local health department staff identified an additional 209 infections among &gt;26 000 school close contacts (secondary attack rate &lt;1%). Most within-school transmissions in high schools (75%) were linked to school-sponsored sports. School-acquired cases slightly increased during the surge; however, within-school transmission rates remained constant, from presurge to surge, with ~1 school-acquired case for every 20 primary cases.</p> <p>Conclusions: With adherence to basic mitigation strategies, within-school transmission of SARS-CoV-2 can be interrupted, even during a surge of community infections.</p>	<p>infezione nella comunità. Questa ulteriore evidenza è coerente con altre precedenti e ci conferma che le scuole possono e devono riaprire in sicurezza.</p>
<p>Pooja S. Tandon et al. JAMA Netw Open Association of Children's Physical Activity and Screen</p>	<p>Importance Children's physical activity and screen time are likely suboptimal during the COVID-19 pandemic, which may influence their current and future mental health.</p> <p>Objective To describe the association of physical activity and screen time with mental health among US children during the pandemic.</p> <p>Design, Setting, and Participants This cross-sectional survey</p>	<p>Studio osservazionale trasversale condotto negli Stati Uniti su circa 1000 bambini in età scolare con l'obiettivo di descrivere l'associazione fra l'attività fisica e il tempo trascorso davanti a uno schermo con la salute mentale dei bambini durante la pandemia COVID-19. I risultati hanno mostrato che i bambini che si sono impegnati di più in attività fisica e hanno trascorso meno tempo davanti a uno schermo hanno una salute mentale migliore, tenendo conto</p>

<p>Time With Mental Health During the COVID-19 Pandemic</p> <p><a href="https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784611">https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784611</a></p>	<p>was conducted from October 22 to November 2, 2020, among 547 parents of children aged 6 to 10 years and 535 parent-child dyads with children and adolescents (hereinafter referred to as children) aged 11 to 17 years and matched down to 500 children per cohort using US Census–based sampling frames. Children aged 11 to 17 years self-reported physical activity, screen time, and mental health, and their parents reported other measures. Parents of children aged 6 to 10 years reported all measures. All 1000 cases were further weighted to a sampling frame corresponding to US parents with children aged 6 to 17 years using propensity scores.</p> <p>Exposures Child physical activity, screen time, COVID-19 stressors, and demographics.</p> <p>Main Outcomes and Measures Mental health using the Strengths and Difficulties Questionnaire for total difficulties and externalizing and internalizing symptoms.</p> <p>Results Among the 1000 children included in the analysis (mean [SD] age, 10.8 [3.5] years; 517 [52.6%] boys; 293 [31.6%] American Indian/Alaska Native, Asian, or Black individuals or individuals of other race; and 233 [27.8%] Hispanic/Latino individuals), 195 (20.9%) reported at least 60 minutes of physical activity every day. Children reported a mean (SD) of 3.9 (2.2) d/wk with at least 60 minutes of physical activity and 4.4 (2.5) h/d of recreational screen time. COVID-19 stressors were significantly associated with higher total difficulties for both younger (<math>\beta</math> coefficient, 0.6; 95% CI, 0.3-0.9) and older (<math>\beta</math> coefficient, 0.4; 95% CI, 0.0-0.7)</p>	<p>dei fattori di stress legati alla pandemia.</p> <p>Commento: Anche se gran parte delle nostre attenzioni relative alla pandemia di COVID-19 si sono concentrate sull'infezione e le sue immediate conseguenze, la pediatria ha avvertito quanto mai ipellente la necessità critica di affrontare anche le conseguenze a breve e lungo termine della pandemia in particolare sulla salute mentale dei bambini e ragazzi dai 4 ai 17 anni le cui famiglie sono state maggiormente interessate a eventi correlati alla pandemia. Alla notevole preoccupazione relativa agli incremento dei tassi di aumento di peso e obesità secondari soprattutto alla riduzione dell'attività motoria e incremento del tempo trascorso davanti allo schermo, questo studio sottolinea che gli stessi comportamenti sono anche associati a riduzione della salute mentale specie nei bambini più grandi. Questi risultati suggeriscono che l'incremento dell'attività fisica e il contenimento del tempo trascorso davanti allo schermo possono essere obiettivi per promuovere la salute mentale dei bambini certamente durante la pandemia di COVID-19, ma (perchè no ?) anche dopo.</p>
--	---	--

	<p>groups. After accounting for COVID-19 stressors, engaging in 7 d/wk (vs 0) of physical activity was associated with fewer externalizing symptoms in younger children (<math>\beta</math> coefficient, -2.0; 95% CI, -3.4 to -0.6). For older children, engaging in 1 to 6 and 7 d/wk (vs 0) of physical activity was associated with lower total difficulties (<math>\beta</math> coefficients, -3.5 [95% CI, -5.3 to -1.8] and -3.6 [95% CI, -5.8 to -1.4], respectively), fewer externalizing symptoms (<math>\beta</math> coefficients, -1.5 [95% CI, -2.5 to -0.4] and -1.3 [95% CI, -2.6 to 0], respectively), and fewer internalizing symptoms (<math>\beta</math> coefficients, -2.1 [95% CI, -3.0 to -1.1] and -2.3 [95% CI, -3.5 to -1.1], respectively). More screen time was correlated with higher total difficulties among younger (<math>\beta</math> coefficient, 0.3; 95% CI, 0.1-0.5) and older (<math>\beta</math> coefficient, 0.4; 95% CI, 0.2-0.6) children. There were no significant differences by sex.</p> <p>Conclusions and Relevance In this cross-sectional survey study, more physical activity and less screen time were associated with better mental health for children, accounting for pandemic stressors. Children engaged in suboptimal amounts of physical activity and screen time, making this a potentially important target for intervention.</p>	
<p>Eveline Y Wu et al Current Cardiology Reports Cardiac Manifestations</p>	<p>Purpose of review: To review the spectrum of cardiac manifestations and treatments of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19).</p> <p>Recent findings: Studies demonstrate that up to 80% of</p>	<p>Review degli studi pubblicati su MIS-C associata a infezione da SARS-CoV-2 nei bambini con l'obiettivo di analizzare lo spettro di manifestazioni cardiache e il trattamento di tale condizione. Più dell'80% dei bambini affetti da MIC-S hanno un coinvolgimento cardiaco (miocardite, aneurismi delle coronarie, anomalie della conduzione e aritmie). Il trattamento prevede supporto inotropo, terapia</p>

<p>of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19</p> <p><a href="https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11886-021-01602-3.pdf">https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11886-021-01602-3.pdf</a></p>	<p>children with MIS-C may have cardiac involvement on a spectrum of severity. Cardiac manifestations include myocarditis, coronary artery aneurysms, conduction abnormalities, and arrhythmias. Current treatments, including inotropic support, immunomodulatory therapy, and anti-coagulation, have been effective at resolving these cardiac findings in the majority of patients. COVID-19 can also cause myocarditis in the acute stage of illness and recent descriptions of COVID-19 vaccine myocarditis have occurred. Cardiac manifestations are common in MIS-C and should be assessed for at presentation and during the clinical course as indicated.</p>	<p>immunomodulatoria e anticoagulante. Rari casi di miocardite sono stati inoltre descritti in corso di infezione da Sars-CoV2 e successivamente alla vaccinazione contro Sars-CoV2.</p> <p>Commento : Il coinvolgimento cardiaco si verifica nel 67-80% dei bambini con MIS-C ed è più comune nella MIS-C che non nella Malattia di Kawasaki. Le manifestazioni cardiache della MIS-C includono disfunzione ventricolare, aneurismi delle arterie coronariche, anomalie di conduzione e aritmie, e si presentano con una ampio spettro di gravità clinica. Le attuali strategie di trattamento si sono dimostrate efficaci nel risolvere molti di questi quadri cardiaci di gravità estremamente variabile, ma c'è ancora tanto spazio per il miglioramento della prognosi di questi forme le cui sequele sono oggi oggetto di attento studio prospettico. Collaborazioni multicentriche e registri saranno fondamentali per comprendere la storia naturale, perfezionare i criteri diagnostici, sviluppare algoritmi di stratificazione del rischio e ottimizzare la gestione di questa rilevante manifestazione clinica.</p>
<p>James W Antoon et al.</p> <p>J Hosp Med</p> <p>Factors Associated With COVID-19 Disease Severity in US Children and Adolescents</p> <p><a href="https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-">https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-</a></p>	<p>Background: Little is known about the clinical factors associated with COVID-19 disease severity in children and adolescents.</p> <p>Methods: We conducted a retrospective cohort study across 45 US children's hospitals between April 2020 to September 2020 of pediatric patients discharged with a primary diagnosis of COVID-19. We assessed factors associated with hospitalization and factors associated with clinical severity (eg, admission to inpatient floor, admission to intensive care unit [ICU], admission to ICU with mechanical ventilation,</p>	<p>Studio retrospettivo di coorte condotto in 45 Ospedali Pediatrici che ha incluso circa 19mila pazienti ospedalizzati per infezione da SARS-CoV-2 negli Stati Uniti con l'obiettivo di determinare i fattori di rischio di ricovero e di infezione grave. Quasi il 10% dei casi ha manifestato una forma molto grave di infezione, circa il 20% è stato ricoverato in Terapia Intensiva. I fattori associati con l'ospedalizzazione sono la presenza di assicurazione sanitaria, l'obesità/diabete mellito, l'asma, le patologia cardiovascolari, lo stato di immunosoppressione, la patologie polmonari e neurologiche pregresse. I fattori associati allo sviluppo di infezione grave</p>

public/jhm01610603.P  
DF

shock, death) among those hospitalized.

Results: Among 19,976 COVID-19 encounters, 15,913 (79.7%) patients were discharged from the emergency department (ED) and 4063 (20.3%) were hospitalized. The clinical severity distribution among those hospitalized was moderate (3222, 79.3%), severe (431, 11.3%), and very severe (380, 9.4%). Factors associated with hospitalization vs discharge from the ED included private payor insurance (adjusted odds ratio [aOR], 1.16; 95% CI, 1.1-1.3), obesity/type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) (aOR, 10.4; 95% CI, 8.9-13.3), asthma (aOR, 1.4; 95% CI, 1.3-1.6), cardiovascular disease, (aOR, 5.0; 95% CI, 4.3- 5.8), immunocompromised condition (aOR, 5.9; 95% CI, 5.0-6.7), pulmonary disease (aOR, 5.3; 95% CI, 3.4-8.2), and neurologic disease (aOR, 3.2; 95% CI, 2.7-5.8). Among children and adolescents hospitalized with COVID-19, greater disease severity was associated with Black or other non-White race; age greater than 4 years; and obesity/type 2 DM, cardiovascular, neuromuscular, and pulmonary conditions.

Conclusions: Among children and adolescents presenting to US children's hospital EDs with COVID-19, 20% were hospitalized; of these, 21% received care in the ICU. Older children and adolescents had a lower risk for hospitalization but more severe illness when hospitalized. There were differences in disease severity by race and ethnicity and the presence of selected comorbidities. These factors should be taken into consideration when prioritizing mitigation and vaccination strategies.

sono invece l'età maggiore di 4 anni, l'obesità e il diabete mellito, le patologie cardiovascolari, neuromuscolari e polmonari pregresse.

Commento: In questo studio condotto negli USA e dunque da interpretarsi in un setting assistenziale di un sistema sanitario non universalistico, tra i bambini con COVID-19 che hanno ricevuto cure presso gli ospedali pediatrici, ospedali generali, o dipartimenti di emergenza, il 20% è stato ricoverato, e di questi, il 21% ha necessitato di assistenza in terapia intensiva. I fattori di rischio rilevati come correlati ad una maggiore gravità del decorso di malattia vengono qui opportunamente riproposti come fattori che dovrebbero essere considerati come criteri di priorità di accesso alle strategie di prevenzione dell'infezione quali apprendimento a distanza, contenimento delle attività di gruppo, priorità di accesso al vaccino COVID-19 quando questo sarà approvato per i bambini di età <12 anni.



## CLINICA E TERAPIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Carlo Torti

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Spyropoulos AC et al JAMA Internal Medicine Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19 The HEP-COVID Randomized Clinical Trial  <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785004">https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785004</a></p>	<p>Importance: Hospitalized patients with COVID-19 are at risk for venous and arterial thromboembolism and death. Optimal thromboprophylaxis dosing in high-risk patients is unknown.</p> <p>Objective To evaluate the effects of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin (LMWH) vs institutional standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19.</p> <p>Design, Setting, and Participants The HEP-COVID multicenter randomized clinical trial recruited hospitalized adult patients with COVID-19 with D-dimer levels more than 4 times the upper limit of normal or sepsis-induced coagulopathy score of 4 or greater from May 8, 2020, through May 14, 2021, at 12 academic centers in the US.</p> <p>Interventions: Patients were randomized to institutional standard prophylactic or intermediate-dose LMWH or unfractionated heparin vs therapeutic-dose enoxaparin, 1</p>	<p>HEP-COVID, trial clinico multicentrico in cui pazienti adulti ospedalizzati per COVID-19 ed evidenza di coagulopatia (definita come un valore di D-dimero &gt;4 volte il limite superiore della norma o un <i>sepsis-induced coagulopathy score</i> &gt;=4) sono stati randomizzati a ricevere eparina a dosaggio profilattico o intermedio (1) oppure eparina a dosaggio terapeutico (2). Gli autori hanno dimostrato che gli <i>outcome</i> di efficacia primaria, ovvero tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterioso e mortalità, erano significativamente ridotti nei pazienti non in terapia intensiva che ricevevano eparina a dosaggio terapeutico, anche se questo beneficio non è stato dimostrato per i pazienti in terapia intensiva. Non sono state dimostrate differenze significative nei due gruppi per quanto riguarda il rischio di sanguinamento.</p> <p>Commento: Questo <i>trial</i> clinico considera un argomento ancora molto controverso: quale sia il dosaggio di eparina</p>

mg/kg subcutaneous, twice daily if creatinine clearance was 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or greater (0.5 mg/kg twice daily if creatinine clearance was 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) throughout hospitalization. Patients were stratified at the time of randomization based on intensive care unit (ICU) or non-ICU status.

Main Outcomes and Measures: The primary efficacy outcome was venous thromboembolism (VTE), arterial thromboembolism (ATE), or death from any cause, and the principal safety outcome was major bleeding at 30±2 days. Data were collected and adjudicated locally by blinded investigators via imaging, laboratory, and health record data.

Results: Of 257 patients randomized, 253 were included in the analysis (mean [SD] age, 66.7 [14.0] years; men, 136 [53.8%]; women, 117 [46.2%]); 249 patients (98.4%) met inclusion criteria based on D-dimer elevation and 83 patients (32.8%) were stratified as ICU-level care. There were 124 patients (49%) in the standard-dose vs 129 patients (51%) in the therapeutic-dose group. The primary efficacy outcome was met in 52 of 124 patients (41.9%) (28.2% VTE, 3.2% ATE, 25.0% death) with standard-dose heparins vs 37 of 129 patients (28.7%) (11.7% VTE, 3.2% ATE, 19.4% death) with therapeutic-dose LMWH (relative risk [RR], 0.68; 95% CI, 0.49-0.96; *P*=.03), including a reduction in thromboembolism (29.0% vs 10.9%; RR, 0.37; 95% CI, 0.21-0.66; *P*<.001). The incidence of major bleeding was 1.6% with standard-dose vs 4.7% with therapeutic-dose

adeguato ed in quale popolazione, nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.

Infatti ad oggi, anche come mostrato da alcune meta-analisi, non vi è una chiara indicazione su quale sia il dosaggio più sicuro e più efficace di eparina e in quale sottogruppo di pazienti, anche perché gli studi attualmente disponibili a riguardo sono di scarsa qualità o con diversi *bias* (ridotti numeri di pazienti, non omogeneità nella popolazione del dosaggio di eparina, diverse strategie terapeutiche, eterogeneità nella selezione della popolazione e nella gravità della malattia) che rendono difficilmente intellegibili le interpretazioni e per cui risulta difficilmente estrapolabile una indicazione definitiva.

Per tale motivo, questo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di un dosaggio di eparina a dose terapeutica in una popolazione selezionata di pazienti ricoverati con COVID-19 in stadio non critico ma ad alto rischio di sviluppo di complicanze o critico comparandola con la dose profilattica o intermedia di eparina.

Di 11.649 pazienti ne sono stati arruolati solamente un gruppo di 257 (130 sono stati sottoposti a dose terapeutica e 127 a dose profilattica), quasi tutti (98,4%) con valori di d-dimero di almeno 4 volte superiori ai valori normali, mentre solo il 33% erano pazienti critici. Lo studio ha evidenziato un vantaggio significativo di dosi

heparins (RR, 2.88; 95% CI, 0.59-14.02;  $P=.17$ ). The primary efficacy outcome was reduced in non-ICU patients (36.1% vs 16.7%; RR, 0.46; 95% CI, 0.27-0.81;  $P=.004$ ) but not ICU patients (55.3% vs 51.1%; RR, 0.92; 95% CI, 0.62-1.39;  $P=.71$ ).

Conclusions and Relevance: In this randomized clinical trial, therapeutic-dose LMWH reduced major thromboembolism and death compared with institutional standard heparin thromboprophylaxis among inpatients with COVID-19 with very elevated D-dimer levels. The treatment effect was not seen in ICU patients.

più elevate di eparina solamente nella popolazione non critica ad alto rischio. Questo potrebbe essere dovuto ad una serie di fattori:

1. La popolazione non critica ad alto rischio è stata selezionata secondo il criterio di valori di d-dimero molto elevati, presupponendo un effetto sul decorso di malattia.
2. Gli effetti del trattamento dell'eparina sono efficaci nella fase precoce di malattia come forma di prevenzione degli stati di trombosi microvascolare, prima che si verifichi uno stato di iperinfiammazione irreversibile e una tempesta citochinica che causa trombo-infiammazione.

Anche se il numero di pazienti ad alto rischio da trattare per prevenire un singolo evento trombo embolico è piccolo (8 nella popolazione generale e 5 nei pazienti non critici), suggerendo un effetto benefico del regime a dosaggio terapeutico, le evidenze dello studio dovranno venire rivalutate su una popolazione maggiore di pazienti con caratteristiche più eterogenee, così da consentire una maggiore generalizzazione dei risultati (in questo caso la popolazione era prevalentemente affetta da malattie cardiovascolari, pertanto l'effetto dell'eparina ha influito sull'*outcome* anche interagendo con i meccanismi fisiopatologici delle comorbidità del paziente).

Infine, sebbene questo studio non abbia evidenziato differenze statisticamente significative nel rischio di

		<p>sanguinamenti maggiori, in altri studi (oggetto di commento nelle settimane precedenti) tale rischio è apparso non trascurabile nei pazienti trattati con dosaggi rinforzati di eparina, soprattutto nei pazienti più critici.</p> <p>Sorge quindi il sospetto che il basso numero di pazienti critici in questo studio abbia condizionato l'impossibilità di mettere in luce differenze statisticamente significative tra i bracci sia per l'<i>outcome</i> dell'efficacia che per quello della sicurezza.</p>
<p>Dougan M et al New England Journal of Medicine Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19 <a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2102685">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2102685</a></p>	<p>BACKGROUND: Patients with underlying medical conditions are at increased risk for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). Whereas vaccine-derived immunity develops over time, neutralizing monoclonal-antibody treatment provides immediate, passive immunity and may limit disease progression and complications.</p> <p>METHODS: In this phase 3 trial, we randomly assigned, in a 1:1 ratio, a cohort of ambulatory patients with mild or moderate Covid-19 who were at high risk for progression to severe disease to receive a single intravenous infusion of either a neutralizing monoclonal-antibody combination agent (2800 mg of bamlanivimab and 2800 mg of etesevimab, administered together) or placebo within 3 days after a laboratory diagnosis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. The primary outcome was the overall clinical status of the patients, defined as Covid-19–related hospitalization or</p>	<p>Trial clinico di fase 3 in cui pazienti ambulatoriali con COVID-19 lieve o moderato ad alto rischio di progressione venivano randomizzati a ricevere una singola infusione di una combinazione di anticorpi monoclonali neutralizzanti (2800 mg di bamlanivimab e 2800 mg di etesevimab) oppure placebo entro 3 giorni dalla diagnosi laboratoristica di infezione da SARS-CoV-2. I pazienti che ricevevano la combinazione di bamlanivimab ed etesevimab avevano un'incidenza di ospedalizzazione COVID-19-relata e di morte significativamente minore rispetto ai pazienti che ricevevano placebo, oltre ad una riduzione molto più rapida della carica virale di SARS-CoV-2.</p> <p>Commento: In questo studio randomizzato di fase 3 in pazienti con COVID-19 lieve o moderato trattati in ambiente extraospedaliero si evidenzia come pazienti trattati con la combinazione di anticorpi monoclonali</p>

death from any cause by day 29.

RESULTS: A total of 1035 patients underwent randomization and received an infusion of bamlanivimab–etesevimab or placebo. The mean ( $\pm$ SD) age of the patients was 53.8 $\pm$ 16.8 years, and 52.0% were adolescent girls or women. By day 29, a total of 11 of 518 patients (2.1%) in the bamlanivimab–etesevimab group had a Covid-19–related hospitalization or death from any cause, as compared with 36 of 517 patients (7.0%) in the placebo group (absolute risk difference, –4.8 percentage points; 95% confidence interval [CI], –7.4 to –2.3; relative risk difference, 70%;  $P < 0.001$ ). No deaths occurred in the bamlanivimab–etesevimab group; in the placebo group, 10 deaths occurred, 9 of which were designated by the trial investigators as Covid-19–related. At day 7, a greater reduction from baseline in the log viral load was observed among patients who received bamlanivimab plus etesevimab than among those who received placebo (difference from placebo in the change from baseline, –1.20; 95% CI, –1.46 to –0.94;  $P < 0.001$ ).

CONCLUSIONS: Among high-risk ambulatory patients, bamlanivimab plus etesevimab led to a lower incidence of Covid-19–related hospitalization and death than did placebo and accelerated the decline in the SARS-CoV-2 viral load.

Bamlanivimab- Etesevimab avevano un rischio del 4.8% in meno rispetto al gruppo placebo di essere ospedalizzati o di andare incontro al decesso (per qualsiasi causa occorsa) al 29° giorno di osservazione e in aggiunta nessun decesso occorreva nel gruppo sperimentale mentre 9 decessi correlabili a COVID-19 venivano registrati nel gruppo *placebo*. Inoltre, analizzando gli *outcomes* secondari dello studio si può evidenziare come i pazienti inclusi nel gruppo sperimentale avessero impiegato un tempo significativamente minore per raggiungere la riduzione della carica virale di SARS-CoV-2 su tampone (nel gruppo sperimentale si aveva una riduzione della carica virale di circa 16 volte superiore a quella registrata nel gruppo placebo al 7° giorno di osservazione), mentre non c’era una significativa differenza tra i due gruppi in osservazione sulla risoluzione dei sintomi della malattia (nel gruppo sperimentale si registrava una durata dei sintomi di 1 solo giorno inferiore a quella osservata nel gruppo *placebo*).

Tra i risultati non propriamente esplicitati come *outcomes* primari o secondari dagli autori dello studio vi è anche l’evidenza di come la combinazione di anticorpi monoclonali possa ridurre sia il rischio di ospedalizzazione (2.1% gruppo sperimentale vs 6.4% gruppo placebo), che la durata dell’ospedalizzazione (7.3 giorni gruppo sperimentale vs 11.2 giorni gruppo placebo).

E' importante rimarcare come la randomizzazione dei pazienti fosse avvenuta con una mediana che cadeva al 4° giorno dall'insorgenza dei sintomi e come solo circa il 5% dei pazienti avessero riportato sintomi per più di 8 giorni prima di ricevere l'infusione. Questi risultati sono quindi ottenibili solo a patto che il trattamento venga iniziato tanto precocemente.

Volendo analizzare in maniera critica i risultati del *trial* possiamo evidenziare anche alcuni altri aspetti: **(a)** la popolazione studiata aveva nella maggior parte dei casi una malattia lieve e non moderata (i pazienti con COVID-19 lieve nel gruppo sperimentale erano il 76.6% e nel gruppo placebo erano il 77.9 %); **(b)** solo il 30% circa dei pazienti aveva un'età maggiore o uguale a 65 anni; **(c)** lo studio non teneva conto dell'emergenza delle varianti di SARS-CoV-2 che come noto da studi *in vitro* riducono l'efficacia della combinazione Bamlanivimab-Etesevimab; **(d)** i pazienti con condizioni cliniche patologiche pre-esistenti (insufficienza renale cronica, malattie cardiovascolari, BPCO, immunosoppressi o in terapia immunosoppressiva) hanno rappresentato una parte molto minoritaria del campione studiato; **(e)** lo studio è stato condotto solo negli Stati Uniti per cui non è certo se i risultati dello stesso siano riproducibili in contesti demografici e socio-sanitari diversi.

In conclusione, i risultati del *trial* sono sicuramente importanti e costituiscono un punto di partenza per

		<p>ulteriori studi magari focalizzati su categorie di pazienti definibili più a rischio di progredire verso forme severe di COVID-19, ovvero quelli di età più avanzata e con condizioni patologiche pre-esistenti che li rendono appunto più fragili e i pazienti con malattia non lieve. Sarebbe altresì opportuno avviare studi su scala globale in modo da rendere i risultati riproducibili in popolazioni diverse per differenti caratteristiche demografiche e socio-sanitarie, tenendo contemporaneamente in debita considerazione l'emergenza di varianti virali che possono ridurre l'efficacia degli anticorpi monoclonali.</p>
--	--	--

<p>Papamanoli A et al JAMA</p> <p>Association of Serum Ferritin Levels and Methylprednisolone Treatment With Outcomes in Nonintubated Patients With Severe COVID-19 Pneumonia</p> <p><a href="https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784632">https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784632</a></p>	<p>Importance: Serum ferritin, an acute phase marker of inflammation, has several physiologic functions, including limiting intracellular oxidative stress. Whether the effectiveness of corticosteroids differs according to serum ferritin level in COVID-19 has not been reported.</p> <p>Objective: To examine the association between admission serum ferritin level and methylprednisolone treatment outcomes in nonintubated patients with severe COVID-19.</p> <p>Design, Setting, and Participants: This retrospective cohort study included patients with severe COVID-19 admitted to an academic referral center in Stony Brook, New York, from March 1 to April 15, 2020, receiving high-flow oxygen therapy (fraction of inspired oxygen, <math>\geq 50\%</math>). The outcomes of treatment with methylprednisolone were estimated using inverse probability of treatment weights, based on a propensity score comprised of clinical and laboratory variables. Patients were followed up for 28 days. Data were analyzed from December 19, 2020, to July 22, 2021.</p> <p>Exposures: Systemic methylprednisolone administered per the discretion of the treating physician.</p> <p>Main Outcomes and Measures: The primary outcome was mortality, and the secondary outcome was a composite of death or mechanical ventilation at 28 days.</p> <p>Results: Among 380 patients with available ferritin data (median [IQR] age, 60 years [49-72] years; 130 [34.2%] women; 250 [65.8%] men; 310 White patients [81.6%]; 47 Black patients [12.4%]; 23 Asian patients [6.1%]), 142 patients (37.4%) received methylprednisolone (median</p>	<p>Studio retrospettivo monocentrico di coorte su pazienti ospedalizzati con COVID-19 grave in ossigeno-terapia ad alti flussi (<math>FiO_2 &gt; 50\%</math>) non intubati, con l'obiettivo di esaminare l'associazione tra livelli di ferritina sierica (marker infiammatorio di fase acuta) ed efficacia del trattamento con metilprednisolone in termini di mortalità (outcome primario) e di mortalità o necessità di ventilazione meccanica a 28 giorni (outcome composito secondario). Il metilprednisolone si è dimostrato essere associato a migliori outcome clinici soltanto nel gruppo di pazienti con livelli di ferritina nel terzile più alto (1322-13 418 ng/mL).</p> <p>Commento: Nell'interessante tentativo di identificare un biomarcatore predittivo di risposta al trattamento, i ricercatori di un centro universitario newyorkese hanno effettuato la revisione sistematica delle cartelle cliniche dei loro pazienti associando la terapia con metilprednisolone ad un vantaggio clinico anche in termini di sopravvivenza nei soggetti adulti affetti da polmonite grave da SARS-CoV-2 non sottoposti a intubazione orotracheale ma solo in coloro che presentavano i livelli più elevati di ferritina sierica.</p> <p>In questi termini, la ferritina rappresenta un candidato interessante in quanto è già utilizzata come biomarcatore in alcune patologie infiammatorie. Infatti, essa viene rilasciata in grandi quantità dal fegato in diverse infezioni</p>
--	--	---



[IQR] daily dose, 160 [120-240] mg). Ferritin levels were similar in patients who received methylprednisolone vs those who did not (median [IQR], 992 [509-1610] ng/mL vs 893 [474-1467] ng/mL;  $P=.32$ ). In weighted analyses using tertiles of ferritin values (lower: 29-619 ng/mL; middle: 623-1316 ng/mL; upper: 1322-13 418 ng/mL), methylprednisolone was associated with lower mortality in patients with ferritin in the upper tertile (HR, 0.16; 95% CI, 0.06-0.45) and higher mortality in those with ferritin in the middle (HR, 2.46; 95% CI, 1.15-5.28) and lower (HR, 2.43; 95% CI, 1.13-5.22) tertiles ( $P$  for interaction $<.001$ ). Composite end point rates were lower with methylprednisolone in patients with ferritin in the upper tertile (HR, 0.45; 95% CI, 0.25-0.80) but not in those with ferritin in the middle (HR, 0.83; 95% CI, 0.50-1.39) and lower (HR, 0.89; 95% CI, 0.51-1.55) tertiles ( $P$  for interaction $=.11$ ).

Conclusions and Relevance: In this cohort study of nonintubated patients with severe COVID-19, methylprednisolone was associated with improved clinical outcomes only among patients with admission ferritin in the upper tertile of values.

allo scopo di ridurre la biodisponibilità di ferro, metallo essenziale per la crescita e lo sviluppo di molti microrganismi patogeni (plausibilità biologica).

Purtroppo, poiché in questo studio nessuno dei pazienti della coorte riceveva desametasone, non è possibile concludere formalmente che vi sia la stessa associazione tra gli elevati livelli di ferritina sierica e la risposta clinica anche per questo farmaco che è attualmente lo *standard* di cura. Tuttavia, è noto come, anche per desametasone, il massimo beneficio si riscontri in pazienti che necessitano di supporto d'ossigeno, una condizione in cui lo stato di iper-infiammazione dei pazienti è maggiore.

Lo stato di iper-infiammazione viene identificato in base ai valori di ferritina sierica ( $\geq 900$  ng/ml) ma anche in accordo ai valori anormali di lattato deidrogenasi, PCR ( $\geq 100$  mg/L), IL-6 ( $\geq 40$  pg/ml) e XDP ( $>20$  mcg/ml). Sarà quindi interessante valutare la predittività dei valori di ferritina in confronto a quella di altri bio-marcatori, da soli o in associazione tra loro.

In effetti, la ricerca di nuovi biomarcatori e *score* prognostici e predittivi della risposta terapeutica è di sicuro interesse. In tal senso, sebbene l'analisi sia stata condotta utilizzando una metodologia statistica appropriata nell'intento di minimizzare eventuali distorsioni nei risultati (*propensity score*, *inverse probability of treatment weights*), lo studio rimane

retrospettivo e basato su un numero limitato di pazienti.

Nello studio in oggetto, l'impatto del biomarcatore di interesse si è riscontrato nei pazienti più gravi in cui il numero di eventi (morte/ricorso a ventilazione meccanica) è un rischio maggiore e, quindi, la significatività statistica si può raggiungere con un più ridotto numero di pazienti in studio. Non è tuttavia da escludere come, aumentando il numero di pazienti con livelli di biomarcatore meno elevati, anche tra quest'ultimi si possa individuare un sottogruppo di pazienti in cui risulti evidente l'impatto clinico dello steroide grazie a un aumento del *power* dello studio. Peraltro, grazie a un incremento della numerosità casistica si potrà validare il reale *cut-off* di ferritina sierica associato ad un significativo beneficio clinico (nello studio in oggetto la stratificazione dei livelli del parametro è attuata in base alla sua distribuzione in terzili e questo rappresenta una mera convenzione statistica).

In conclusione, studi di più ampie dimensioni potranno meglio chiarire la natura e la forza della associazione tra impiego degli steroidi e *outcome* terapeutico in tutte le categorie di pazienti stratificati per gravità in base alla clinica e/o a uno o più marcatori -inclusa ferritina sierica- (eventualmente combinati in *score* compositi) per una terapia di COVID-19 sempre più "di precisione".

<p>Mahroum N et al</p> <p>European Review for Medical and Pharmacological Sciences</p> <p>Higher rates of COVID-19 but less severe infections reported for patients on Dupilumab: a Big Data analysis of the World Health Organization VigiBase</p> <p><a href="https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/5865-5870.pdf">https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/5865-5870.pdf</a></p>	<p>OBJECTIVE: Dupilumab (Dupixent®) is a monoclonal antibody that inhibits IL4 and IL-13 signaling used for the treatment of allergic diseases. Whilst biologic therapy is traditionally regarded as immunosuppressive and capable to increase the infectious risk, Dupilumab does not display these characteristics and may be even protective in certain cases. We investigated the link between Dupilumab therapy and SARS-CoV-2 infection. MATERIALS AND METHODS: We carried out a comprehensive data mining and disproportionality analysis of the WHO global pharmacovigilance database. One asymptomatic COVID-19 case, 106 cases of symptomatic COVID-19, and 2 cases of severe COVID-19 pneumonia were found. RESULTS: Dupilumab treated patients were at higher risk of COVID-19 (with an IC0.25 of 3.05), even though infections were less severe (IC0.25 of -1.71). The risk of developing COVID-19 was significant both among males and females (with an IC0.25 of 0.24 and 0.58, respectively). The risk of developing COVID-19 was significant in the age group of 45-64 years (with an IC0.25 of 0.17). CONCLUSIONS: Dupilumab use seems to reduce COVID-19 related severity. Further studies are needed to better understand the immunological mechanisms and clinical implications of these findings. Remarkably, the heterogenous nature of the reports and the database structure did not allow to establish a cause-effect link, but only an epidemiologically decreased risk in the patients subset treated with dupilumab.</p>	<p>Studio, mediante analisi di big data estratti dal database di farmacovigilanza dell'OMS, della correlazione tra l'utilizzo di Dupilumab (anticorpo monoclonale anti IL-4 e IL-13 utilizzato nel trattamento di patologie allergiche) e infezione da SARS-CoV-2. I pazienti in terapia con Dupilumab sembrano avere un rischio aumentato di COVID-19 ma un rischio minore di forme gravi. La natura del database e dei reports non permette di stabilire un nesso di casualità ma evidenzia esclusivamente da un punto di vista epidemiologico un ridotto rischio di COVID-19 grave nei pazienti in terapia con Dupilumab.</p> <p>Commento: Un nuovo candidato si aggiunge alla lista dei farmaci immuno-modulanti che sarebbero in grado di controllare la cascata di citochine infiammatorie alla base dei quadri più gravi di malattia.</p> <p>Il farmaco, già impiegato per la cura dell'asma e di malattie reumatologiche, non era sconsigliato dalle linee guida nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 per la mancanza di plausibilità a favore di un effetto dannoso del farmaco, che già non si era dimostrato associato al rischio di infezioni virali. Peraltro, poiché le infezioni virali possono indurre un peggioramento dell'asma, veniva consigliato di proseguirne l'assunzione per tale indicazione anche in presenza di infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>Ora questo studio fornisce una prova di un possibile</p>
--	---	--

beneficio del farmaco nel ridurre la gravità di COVID-19. Ma come interpretare tale evidenza?

Bisognerà in primo luogo chiarire se l'associazione riportata nello studio non sia un artefatto di una analisi che, per quanto sofisticata sul piano statistico e condotta su un *set* di dati di ampie dimensioni, non è scevra degli usuali limiti degli studi osservazionali condotti con differenti obiettivi iniziali. In sostanza, questo come gli altri studi osservazionali non sono in grado di determinare relazioni di causa effetto ma solamente associazioni statistiche che meritano di venire confermate da studi prospettici randomizzati e controllati. Peraltro, dai risultati di questa analisi non possiamo sapere se l'effetto del farmaco si possa replicare nella popolazione generale o solo nei pazienti inclusi in questa analisi, cioè coloro che erano affetti da malattie che hanno richiesto la prescrizione del farmaco stesso, come l'asma.

Esattamente con l'intento di confermare i risultati di questa analisi di VigiBase, è in corso un *trial* (SafeDrop) di fase IIa i cui risultati sono attesi nel dicembre 2022. Il *trial* è inteso a valutare la sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti ricoverati per COVID-19.

In attesa di più definitivi risultati, le evidenze dello studio in oggetto sono comunque importanti e supportano ulteriormente la raccomandazione secondo cui il farmaco

		non debba essere sospeso in coloro che lo hanno iniziato per diversa indicazione, nonostante una intercorrente infezione da SARS-CoV-2.
--	--	---

**GLOBAL HEALTH E ASPETTI REGOLATORI**

**ESTENSORE : DOTT. GIANMARIA BALDIN**

**COMMENTO CRITICO : PROF. STEFANO VELLA**

**ARTICOLO**

**ABSTRACT**

**CONTENUTO E COMMENTO**

OA. Adejumo.

The Pan African Medical Journal

Recalling the universal health coverage vision and equity in the COVID-19 vaccine distribution plan

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464202/pdf/PAMJ-39-197.pdf>

The COVID-19 pandemic has changed the world in so many ways since 2019 when the first case was recorded. COVID-19 pandemic has impacted negatively on economy, health, education and infrastructure globally. COVID-19 vaccine was developed with the aim of stopping the pandemic and allowing the rebuilding of our societies and economies. The vaccine was rolled out in December 2020 and the distribution plan appears to be skewed in favour of high income countries. This paper highlights the need for consideration of the principles of equity and universal health coverage in the distribution plan of the vaccine. It emphasizes the need to ensure

L'articolo pubblicato si focalizza sull'importanza di una gestione equa della distribuzione dei vaccini per SARS-CoV-2 in particolare nei paesi in via di sviluppo.

COMMENTO: Per commentare questo articolo, riprendo qui alcuni suggerimenti emersi durante i lavori del T20 ai quali ho partecipato. Il G20 è un percorso parallelo al G20 ideato per fornire al G20 una serie di "policy recommendations" delle quali riassumo una parte:

La pandemia di COVID-19 ha avuto un tremendo impatto sulla salute globale, la sicurezza e la crescita economica, esacerbando le disuguaglianze ed esercitando una pressione senza precedenti sui sistemi sanitari e sui governi di tutto il

that the interests of citizens of developing and low income countries are well protected. The paper concludes that issues of disparity in economic status of countries entering agreement with the vaccine manufacturing companies, absence of logistic support among others should not be a barrier to ensuring equitable access to vaccine for all consistent with the sustainable development goal 3.7.

mondo. Il pedaggio sanitario effettivo della pandemia sarà molto più grande man mano che svilupperemo un conteggio più preciso dell'eccesso di mortalità per una serie di altre cause che sono state esacerbate durante anni di accesso limitato all'assistenza sanitaria per miliardi di persone in tutto il mondo; le conseguenze sanitarie della recessione economica continueranno a farsi sentire nei prossimi anni ben oltre la crisi attuale. I dati emergenti mostrano già flessioni globali nell'aspettativa di vita in molti paesi di tutto il mondo, invertendo tendenze di miglioramento durate decenni.

Cosa andrebbe quindi fatto:

- Sviluppare politiche sanitarie nazionali attraverso un modello equilibrato che incorpori approcci centrati sull'ospedale e decentralizzati, basati sul territorio, garantendo protocolli di routine per la diagnosi e il trattamento delle malattie croniche e di altre malattie durante una pandemia;
- Integrare l'approccio One Health in tutti i piani di prevenzione e preparazione a livello nazionale e internazionale e di preparazione e istituzionalizzarla attraverso una struttura di governance specifica
- Promuovere un accesso equo e la produzione locale di diagnostici, terapie e vaccini per affrontare COVID-19 a livello globale, specialmente attraverso una maggiore capacità di pianificazione e produzione a livello regionale nei paesi meno sviluppati e in particolare in Africa;

- |  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Integrare un accesso equo ai vaccini, alle terapie e alla diagnostica con obiettivi sanitari a lungo termine attraverso: sviluppo e trasferimento di tecnologia con distribuzione e produzione a lungo termine e una maggiore capacità di utilizzare gli strumenti politici esistenti e le flessibilità TRIPS (in particolare licenze, accordi di proprietà intellettuale, controllo dei prezzi, uso di accordi pubblici, non profit o pubblico-privati nella ricerca e sviluppo).</li><li>- Stabilire un nuovo rapporto indipendente e guidato da scienziati sugli agenti patogeni e altre minacce emergenti per la salute, che incentivi fortemente gli scienziati a condividere le informazioni;</li><li>- Incoraggiare la segnalazione di tutti i dati sulle emergenze sanitarie all'OMS in modo standardizzato e disaggregato anche per età e sesso, poiché i dati sanitari di alta qualità sono essenziali per risposte efficaci ed eque;</li><li>- Creare un Osservatorio sull'equità sanitaria globale che includa dati sull'ineguaglianza sanitaria all'interno dei paesi e tra i paesi, così come sui fattori alla base della disuguaglianza;</li><li>- Valutare l'impatto di genere delle politiche attraverso la produzione di dati di genere e affrontare le disuguaglianze nei sistemi sanitari e nella progettazione delle politiche;</li><li>- Costruire e sostenere la leadership regionale per la progettazione e il lancio di azioni coordinate nel settore</li></ul> |
|--|--|--|



		<p>sanitario che siano basate sui bisogni regionali;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mantenere aperte le scuole con adeguate misure di mitigazione, poiché l'interruzione dell'istruzione esacerba le disuguaglianze socio-economiche e di genere all'interno e tra i paesi e ha un impatto a lungo termine sulla salute mentale e sul benessere dei giovani;</li> <li>- Promuovere programmi di educazione sanitaria per le scuole e campagne di informazione pubblica, campagne volte a migliorare il livello di alfabetizzazione sanitaria della popolazione;</li> <li>- Creare un quadro normativo coerente a livello globale per i viaggi internazionali che stabilisca standard comuni che includano l'interoperabilità e il riconoscimento reciproco delle applicazioni digitali, i requisiti dei test, il riconoscimento dello stato di vaccinazione, e delle esenzioni, poiché la mobilità internazionale è fondamentale per la ripresa economica e sociale.</li> </ul>
<p>C. Branquinho et al. Child Indicators Research COVID-19 Pandemic and the Second Lockdown: The</p>	<p>Around the beginning of the 2021 new year, Europe's COVID-19 third wave led many leaders to implement a new lockdown period, with the teaching-learning system returning to the online method once more. The present study aimed to</p>	<p>Lo studio, con 592 partecipanti tra i 16 e 24 anni, valuta l'impatto delle misure di lockdown in Portogallo su diversi aspetti della vita dei giovani sia in termini di salute (comprese l'utilizzo di sostanze), di aspetti sociali e di rendimento scolastico/universitario evidenziando la necessità di un supporto psicologico che accompagni le misure di</p>

3rd Wave of the Disease Through the Voice of Youth

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8479493/pdf/12187\\_2021\\_Article\\_9865.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8479493/pdf/12187_2021_Article_9865.pdf)

understand the health consequences for adolescents and young adults (AYA) during the third wave's lockdown. This mixed-method study included 592 participants between 16 and 24 years old ( $M=19.01$ ,  $SD=2.32$ ), with the majority being female (70.9%) and students (82.3%) at high school (55.1%) or university (44.9%). Negative impacts are highlighted in the categories: relationships, physical activity (as well as mental impacts), screen time and academic stress; and no impacts in health and well-being, leisure activities, sleep, diet, academic performance and relationships with teachers and peers. Overall, when compared to the opposite gender, girls report more negative impacts on leisure activities and diet, although more positive impacts on diet, as well as on academic stress; boys stand out in the negative consequences on substance use. At the academic level, students in higher education show more negative impacts on relationships, leisure activities, sleep, diet, screen time and relationships with teachers and peers. Enlightened about the impacts of the second lockdown on their lives, and showing signs of "pandemic fatigue", this study draws attention to the need to associate psychological support measures with those implemented to

contenimento dell'infezione.

Commento: Questo articolo approfondisce uno degli impatti più drammatici della pandemia, quello sui giovani adulti, colpiti indirettamente dalla crisi e dalle misure prese per il contenimento della circolazione di SARS-Cov-2. Si tratta dell'impatto psicologico in relazione alla scolarità interrotta, alla impossibilità di svolgere attività fisiche e ricreative, sulle abitudini alimentari, tra l'altro colpendo maggiormente il genere femminile.

	contain the COVID-19 pandemic.	
<p>LO Gostin et al.</p> <p>JAMA</p> <p>An International Agreement on Pandemic Prevention and Preparedness</p> <p><a href="https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784418?alert=article">https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784418?alert=article</a></p>	<p>ABSTRACT NON DISPONIBILE.</p> <p>SI RIPORTA IL PRIMO PARAGRAFO DELL'ARTICOLO:</p> <p>The response to the unfolding COVID-19 pandemic has exposed severe limitations in both the International Health Regulations (IHR) and the WHO's institutional capacities. The IHR, fundamentally revised in the aftermath of SARS-CoV-1, exposed gaps in global governance, including (1) the WHO's inability to independently verify state reports, as highlighted by China's failure to notify the WHO promptly of a widely circulating novel coronavirus in Wuhan; (2) weak WHO compliance mechanisms to enforce IHR obligations and its own recommendations; (3) the WHO's lack of power to monitor, investigate, and remediate harmful actions; (4) insufficient transparency and international exchange of scientific data; and (5) lack of global cooperation, especially in the equitable allocation of vaccines and other medical resources.</p> <p>Even the most basic investigations, such as to ascertain the origins of SARS-CoV-2, have thus far proved unsuccessful. Perhaps most important, two-thirds of countries do not have IHR core health</p>	<p>L'articolo, partendo dall'esperienza della pandemia da COVID-19, promuove alcuni stimoli per implementare una risposta globale e condivisa per prevenire e combattere eventuali nuove pandemie.</p> <p>Commento: La pandemia COVID-19 ha trovato il mondo drammaticamente impreparato a rispondere in modo coordinato. E' chiaro che c'è un bisogno di agire in modo coordinato non solo per rispondere alla pandemia in corso, ma anche per essere meglio posizionati per rispondere alle possibili future minacce sanitarie. Infine, COVID-19 ha fatto emergere drammaticamente come la spesa per la salute dovrebbe essere considerata un investimento piuttosto che un costo, e dovrebbe essere integrata con i programmi per combattere le attuali e future malattie infettive e rafforzare i sistemi sanitari nel mondo. Inoltre, l'impegno coordinato tra il mondo sanitario e quello finanziario è stato insufficiente, lasciandoci mal preparati ad affrontare una risposta efficace alla pandemia. Il G20 a Presidenza italiana ha effettivamente fatto circolare a tutti i membri del G20, integrati con altri Paesi ad economia avanzata, una proposta di istituire un <i>Global Finance and Health Board</i>, costruita attraverso un lavoro congiunto tra Presidenza del Consiglio, Ministero delle Finanze e Ministero della Salute. La proposta ha lo scopo di creare un nuovo meccanismo che coordini gli aspetti di salute globale e le politiche finanziarie. Con l'obiettivo di sostenere la prevenzione e la risposta alla pandemia in corso, e alle possibili pandemie future. Senza dimenticare le enormi</p>

systems capacities to detect and alert the global community about novel outbreaks, including communications, surveillance, and response.

disuguaglianze che si sono verificate nel mondo rispetto alle forniture di vaccini per i Paesi a basso reddito. Nella proposta italiana è chiaro che qualsiasi soluzione proposta deve avere un OMS al centro, rinforzato e rinnovato. Infine, nella proposta italiana è evidente la necessità di concentrarsi sul concetto di *One Health*, cioè sull'interdipendenza della salute umana, animale e ambientale, per raggiungere l'obiettivo di prevenire e di rafforzare la preparazione a futuri rischi sanitari pandemici.