

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

VIROLOGIA E DIAGNOSTICA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO TACCARI

COMMENTO CRITICO : PROF. GUIDO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Mizrahi B et al. Sci Rep. Results of an early second PCR test performed on SARS-CoV-2 positive patients may support risk assessment for severe COVID-19. https://www.nature.com/articles/s41598-021-99671-5.pdf</p>	<p>Abstract Identifying patients at increased risk for severe COVID-19 is of high priority during the pandemic as it could affect clinical management and shape public health guidelines. In this study we assessed whether a second PCR test conducted 2-7 days after a SARS-CoV-2 positive test could identify patients at risk for severe illness. Analysis of a nationwide electronic health records data of 1683 SARS-CoV-2 positive individuals indicated that a second negative PCR test result was associated with lower risk for severe illness compared to a positive result. This association was seen across different age groups and clinical settings. More importantly, it was not limited to recovering patients but also observed in patients who still had evidence of COVID-19 as determined by a subsequent positive PCR test. Our study suggests that an early second PCR test may be used as a supportive risk-</p>	<p>Studio retrospettivo su 1683 pazienti che mira a valutare l'associazione fra il risultato di un secondo esame molecolare (effettuato entro 2-7 giorni dopo il primo esame molecolare risultato positivo) e la severità dell'outcome clinico. Gli autori concludono che un secondo esame molecolare con esito negativo, effettuato precocemente dopo il primo risultato positivo, possa associarsi a un minor rischio di deterioramento clinico.</p> <p>Commento: Lo studio suggerisce una nuova applicazione del cosiddetto tampone molecolare. Al momento esso viene utilizzato sostanzialmente per rilevare l'infezione da SARS-CoV-2 e indirizzare quindi la prosecuzione delle indagini cliniche di routine oltre che le misure di contenimento. Gli autori suggeriscono che la ripetizione del tampone entro 2-7 gg dal tampone iniziale può rappresentare uno strumento</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>assessment tool to improve disease management and patient care.</p>	<p>complementare per la valutazione del rischio di progressione. In effetti la persistenza della positività nel secondo tampone sembra essere predittiva del peggioramento della situazione clinica. Anche se l'interpretazione della persistenza del virus nelle alte vie respiratorie richiede ulteriori approfondimenti, tale procedura, se confermata, potrebbe facilmente essere adottata nei soggetti ospedalizzati in modo da dedicare preventivamente maggiore attenzione ai pazienti caratterizzati da un decorso grave della malattia.</p>
<p>Winkel B et al. BMJ Open Screening for SARS-CoV-2 infection in asymptomatic individuals using the Panbio COVID-19 antigen rapid test (Abbott) compared with RT-PCR: a prospective cohort study. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8520587/pdf/bmjopen-2020-048206.pdf</p>	<p>Abstract</p> <p>Background: Antigen-based point-of-care tests for identification of SARS-CoV-2 may markedly enhance effectiveness of population-based controlling strategies. Previous studies have demonstrated >70% sensitivity and high specificity compared with reverse transcriptase real-time PCR (RT-PCR) in symptomatic individuals, but test performance for asymptomatic individuals is unknown.</p> <p>Methods: Test performance of the Panbio COVID-19 Ag Rapid Test (Abbott) was compared with RT-PCR in a longitudinal cohort study of asymptomatic football players and staff members of professional football clubs. Based on timing of symptoms and prior and subsequent test results, positive RT-PCR tests were categorised as presymptomatic, early or late infection, or persistent RNA shedding.</p> <p>Findings: 2425 tests were performed in 824 individuals, of which 52 (6.3%) were SARS-CoV-2 positive based on RT-PCR. There were 2406 paired sets from asymptomatic subjects for</p>	<p>Studio prospettico che mira a valutare sensibilità e specificità di un test antigenico rapido « point-of-care » (Panbio COVID-19 Ag Rapid Test, Abbott) rispetto allo standar di riferimento, nelle varie fasi dell'infezione. In particolare, negli individui asintomatici, gli autori hanno riscontrato una buona sensibilità del test (80-86.67%) e un'ottima specificità (99.53-100%), sebbene il campione in esame, costituito principalmente da maschi atleti professionisti, non sia rappresentativo della popolazione generale.</p> <p>Commento : Si tratta della valutazione “real-life” di un test antigenico commercializzato da una grande azienda di diagnostica e per questo utilizzato ampiamente e in numerosi paesi. Considerando la popolazione esaminata, il saggio mostra una ottima sensibilità e specificità. Il lavoro rappresenta un ulteriore passo avanti nel percorso di evoluzione della diagnostica dell'infezione da SARS-CoV-2 che, come nelle altre infezioni, prevede che ogni saggio debba essere comunque utilizzato nel contesto giusto.</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>analysis. Sixteen Panbio tests were inconclusive, for which sensitivity analyses were performed (considering results as either positive or negative or being excluded). Sensitivity of Panbio for screening of asymptomatic individuals ranged from 80.0% (61.4-92.3) to 86.67% (69.2-96.2) and specificity from 99.53% (95% CI 99.2 to 99.8) to 100% (95% CI 99.8 to 100). Sensitivity of Panbio to detect subjects with presymptomatic/early infection (n=42) ranged from 81.82% (95% CI 67.3 to 91.8) to 90.91% (95% CI 78.3 to 97.5) with specificity always above 99%.</p> <p>Interpretation: The Panbio COVID-19 Ag rapid test identifies 81%-90% of presymptomatic and early asymptomatic SARS-CoV-2 infections with high specificity. This test may therefore be adopted in testing strategies such as targeted screening of specific populations where prevalence is low.</p>	
<p>Cristiano A et al. Int Immunopharmacol. Serological anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibodies association to live virus neutralizing test titers in COVID-19</p>	<p>Abstract</p> <p>A large number of immunoassays have been developed to detect specific anti-SARS-CoV-2 antibodies; however, not always they are functional to neutralize the virus. The reference test for the anti-spike neutralizing antibodies (nAbs) ability to counteract the viral infection is the virus neutralization test (VNT). Great interest is developing on reliable serological assays allowing antibodies concentration</p>	<p>Lo studio mette in correlazione la concentrazione degli anticorpi anti-spike neutralizzanti e il titolo del test di neutralizzazione virale in soggetti paucisintomatici, sintomatici e vaccinati, al fine di stabilire un valore cut-off di concentrazione anticorpale per individuare quei soggetti che potrebbero avere un basso rischio di infezione. Gli autori hanno riscontrato un'ottima correlazione fra la concentrazione degli anticorpi neutralizzanti e l'attività neutralizzante.</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

paucisymptomatic/symptomatic patients and vaccinated subjects.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8487771/pdf/main.pdf>

and antibody protective titer correlation. The aim of our study was to detect nAbs serum levels in paucisymptomatic, symptomatic and vaccinated subjects, to find a cut-off value able to protect from virus infection. nAbs serum levels were detected by a competitive automated immunoassay, in association to VNT with the SARS-CoV-2 original and British variant strains. The median nAbs concentrations were: 281.3 BAU/ml for paucisymptomatics; 769.4 BAU/ml for symptomatics; 351.65 BAU/ml for the vaccinated cohort; 983 BAU/ml considering only the second dose vaccinated individuals. The original strain VNT analysis showed 1:80 median neutralization titers in paucisymptomatic and vaccinated subjects; 1:160 in symptomatic patients; 1:160 in the second dose groups. The British variant VNT analysis showed lower neutralization titers in paucisymptomatic and vaccinated groups (1:40); the same titer in symptomatic patients (1:160); the second dose group confirmed the original strain titer (1:160). In conclusion, our data showed optimal correlations with a proportional increase between neutralizing activity and antibody concentration, making nAbs detection a good alternative to virus neutralization assays, difficult to carry out in routine laboratories. Finally, ROC curve analysis established a cut-off of 408.6 BAU/ml to identify subjects with a low risk of infection.

Commento: E' stato sviluppato un numero smisurato di saggi sierologici per rilevare anticorpi specifici anti-SARS-CoV-2. I saggi presentano diversi livelli di sensibilità e specificità analitica e clinica e molti sono dotati di grande affidabilità. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, essi non sono in grado di mettere in evidenza il potere neutralizzante degli anticorpi che rilevano.

Nel presente lavoro si mette in evidenza l'associazione tra titolo rilevato con uno specifico test in chemiluminescenza e il titolo neutralizzante rilevato in un sistema biologico virus-cellule. Gli autori affermano giustamente che non è possibile comunque stabilire un valore di cut-off in grado di predire la protezione dall'infezione da virus. Nella valutazione di tale parametro occorre tener presente, anche se nel lavoro non viene discusso abbastanza, che mentre cominciano ad essere pubblicati lavori importanti sulla produzione di anticorpi neutralizzanti come correlato della protezione dalla malattia indotta da vaccino, nella infezione naturale la presenza di anticorpi neutralizzanti non è sempre associata ad un decorso asintomatico.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

ASPETTI DI TERAPIA INTENSIVA

ESTENSORE : DOTT.SSA ELEONORA TADDEI

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>The COVID STEROID 2 Trial Group</p> <p>JAMA</p> <p>Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785529?utm_source=silverchair&utm_m</p>	<p>Importance A daily dose with 6 mg of dexamethasone is recommended for up to 10 days in patients with severe and critical COVID-19, but a higher dose may benefit those with more severe disease.</p> <p>Objective To assess the effects of 12 mg/d vs 6 mg/d of dexamethasone in patients with COVID-19 and severe hypoxemia.</p> <p>Design, Setting, and Participants A multicenter, randomized clinical trial was conducted between August 2020 and May 2021 at 26 hospitals in Europe and India and included 1000 adults with confirmed COVID-19 requiring at least 10 L/min of oxygen or mechanical ventilation. End of 90-day follow-up was on August 19, 2021.</p> <p>Interventions Patients were randomized 1:1 to 12 mg/d of intravenous dexamethasone (n=503) or 6 mg/d of intravenous dexamethasone (n=497) for up to 10 days.</p>	<p>Trial clinico randomizzato multicentrico condotto su 971 adulti ricoverati per polmonite da SARS-CoV-2 (escluse donne in gravidanza, persone già trattate con alte dosi di steroidi e con infezioni gravi di altra natura) sottoposti a ventilazione meccanica, ventilazione non invasiva o con fabbisogno di ossigeno molto elevato (> 10 litri/minuto). Si osserva che la somministrazione di 12 mg/die di desametasone (il doppio della dose di 6 mg indicata attualmente in base alle evidenze a nostra disposizione) non è correlata a una maggiore sopravvivenza senza necessità di cure intensive a 28 giorni.</p> <p>Commento : Lo studio rigoroso cerca di risolvere una domanda che aleggia sin dall'inizio della pandemia : usare precocemente nei malati critici colpiti dal COVID-19 dosi di steroide più alte o inferiori modifica l'outcome? Questo studio multicentrico dimostra che tra i due dosaggi non esiste differenza in termini di esito finale. L'incidenza di complicanze è stata simile nei 2 gruppi. Legittimo quindi poter scegliere individualmente e forse preferire i 6 mg al</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

[edium=email&utm_campaign=article_alert-jama&utm_content=olf&utm_term=102121](#)

Main Outcomes and Measures The primary outcome was the number of days alive without life support (invasive mechanical ventilation, circulatory support, or kidney replacement therapy) at 28 days and was adjusted for stratification variables. Of the 8 prespecified secondary outcomes, 5 are included in this analysis (the number of days alive without life support at 90 days, the number of days alive out of the hospital at 90 days, mortality at 28 days and at 90 days, and ≥ 1 serious adverse reactions at 28 days).

Results Of the 1000 randomized patients, 982 were included (median age, 65 [IQR, 55-73] years; 305 [31%] women) and primary outcome data were available for 971 (491 in the 12 mg of dexamethasone group and 480 in the 6 mg of dexamethasone group). The median number of days alive without life support was 22.0 days (IQR, 6.0-28.0 days) in the 12 mg of dexamethasone group and 20.5 days (IQR, 4.0-28.0 days) in the 6 mg of dexamethasone group (adjusted mean difference, 1.3 days [95% CI, 0-2.6 days]; $P=.07$). Mortality at 28 days was 27.1% in the 12 mg of dexamethasone group vs 32.3% in the 6 mg of dexamethasone group (adjusted relative risk, 0.86 [99% CI, 0.68-1.08]). Mortality at 90 days was 32.0% in the 12 mg of dexamethasone group vs 37.7% in the 6 mg of dexamethasone group (adjusted relative risk, 0.87 [99% CI, 0.70-1.07]). Serious adverse reactions, including septic shock and invasive fungal infections, occurred in 11.3% in the 12 mg of dexamethasone group vs 13.4% in the 6 mg of

giorno invece che i 12. Tuttavia gli autori riconoscono la possibilità che il campione di popolazione, sebbene ragguardevole potrebbe esser stata non pienamente sufficiente per una conclusione al 100% sicura.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>dexamethasone group (adjusted relative risk, 0.83 [99% CI, 0.54-1.29]).</p> <p>Conclusions and Relevance Among patients with COVID-19 and severe hypoxemia, 12 mg/d of dexamethasone compared with 6 mg/d of dexamethasone did not result in statistically significantly more days alive without life support at 28 days. However, the trial may have been underpowered to identify a significant difference.</p>	
<p>Bos LDJ et al</p> <p>The Lancet</p> <p>Longitudinal respiratory subphenotypes in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: results from three observational cohorts</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00365-9/fulltext</p>	<p>Introduction : Patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome (ARDS) have been postulated to present with distinct respiratory subphenotypes. However, most phenotyping schema have been limited by sample size, disregard for temporal dynamics, and insufficient validation. We aimed to identify respiratory subphenotypes of COVID-19-related ARDS using unbiased data-driven approaches.</p> <p>Methods : PRoVENT–COVID was an investigator-initiated, national, multicentre, prospective, observational cohort study at 22 intensive care units (ICUs) in the Netherlands. Consecutive patients who had received invasive mechanical ventilation for COVID-19 (aged 18 years or older) served as the derivation cohort, and similar patients from two ICUs in the USA served as the replication cohorts. COVID-19 was confirmed by positive RT-PCR. We used latent class analysis to identify subphenotypes using clinically available respiratory data cross-sectionally at baseline, and longitudinally using 8-hourly data from the first 4 days of</p>	<p>I pazienti con COVID-19 non sono, probabilmente, tutti uguali. In un ampio studio di coorte condotto in 22 Rianimazioni nei Paesi Bassi si sono osservati 1007 adulti sottoposti a ventilazione meccanica per COVID-19 (coorte di derivazione) alla ricerca di caratteristiche che consentano di individuare fenotipi distinti di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Si sono identificati due sub-fenotipi, che emergono nei primi 4 giorni di ventilazione. Essi differiscono soprattutto in termini di « mechanical power » (un indice associato all’aggressività della ventilazione meccanica e quindi anche al danno polmonare da ventilazione) e « ventilatory ratio » (altro indice di efficienza della ventilazione polmonare). L’appartenenza a uno dei due gruppi si associa all’outcome e allo sviluppo di specifiche complicanze, come la tromboembolia polmonare: se il modello fosse confermato, riuscire a individuare il gruppo di appartenenza di un paziente potrebbe essere utile per selezionare, in una certa misura, trattamenti più mirati.</p> <p>Commento : Lo studio propone l’identificazione di 2 diversi fenotipi di pazienti con insufficienza respiratoria acuta da COVID-19, onde meglio mirare la risposta ai trattamenti</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

invasive ventilation. We used group-based trajectory modelling to evaluate trajectories of individual variables and to facilitate potential clinical translation. The PRoVENT-COVID study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT04346342.

Findings : Between March 1, 2020, and May 15, 2020, 1007 patients were admitted to participating ICUs in the Netherlands, and included in the derivation cohort. Data for 288 patients were included in replication cohort 1 and 326 in replication cohort 2. Cross-sectional latent class analysis did not identify any underlying subphenotypes. Longitudinal latent class analysis identified two distinct subphenotypes. Subphenotype 2 was characterised by higher mechanical power, minute ventilation, and ventilatory ratio over the first 4 days of invasive mechanical ventilation than subphenotype 1, but PaO₂/FiO₂, pH, and compliance of the respiratory system did not differ between the two subphenotypes. 185 (28%) of 671 patients with subphenotype 1 and 109 (32%) of 336 patients with subphenotype 2 had died at day 28 ($p=0.10$). However, patients with subphenotype 2 had fewer ventilator-free days at day 28 (median 0, IQR 0–15 vs 5, 0–17; $p=0.016$) and more frequent venous thrombotic events (109 [32%] of 336 patients vs 176 [26%] of 671 patients; $p=0.048$) compared with subphenotype 1. Group-based trajectory modelling revealed trajectories of ventilatory ratio and mechanical power with similar dynamics to those observed in latent class analysis-derived trajectory

ventilatori in termini di durata ed efficacia. I fenotipi inizialmente non distinguibili, tendono a differenziarsi entro i primi 4 giorni suggerendo modalità di intervento differenti. La proposta è quella di modellizzare i parametri per farne uno strumento predittivo utile.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>subphenotypes. The two trajectories were: a stable value for ventilatory ratio or mechanical power over the first 4 days of invasive mechanical ventilation (trajectory A) or an upward trajectory (trajectory B). However, upward trajectories were better independent prognosticators for 28-day mortality (OR 1.64, 95% CI 1.17–2.29 for ventilatory ratio; 1.82, 1.24–2.66 for mechanical power). The association between upward ventilatory ratio trajectories (trajectory B) and 28-day mortality was confirmed in the replication cohorts (OR 4.65, 95% CI 1.87–11.6 for ventilatory ratio in replication cohort 1; 1.89, 1.05–3.37 for ventilatory ratio in replication cohort 2). Interpretation : At baseline, COVID-19-related ARDS has no consistent respiratory subphenotype. Patients diverged from a fairly homogenous to a more heterogeneous population, with trajectories of ventilatory ratio and mechanical power being the most discriminatory. Modelling these parameters alone provided prognostic value for duration of mechanical ventilation and mortality.</p>	
<p>Camporota L et al Critical Care Medicine Prone Position in Coronavirus Disease 2019 and Noncoronavirus Disease 2019 Acute</p>	<p>Objectives: Prone position is used in acute respiratory distress syndrome and in coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome. However, it is unclear how responders may be identified and whether an oxygenation response improves outcome. The objective of this study was to quantify the response to prone position, describe the differences between coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome and acute respiratory distress syndrome, and explore variables associated with survival.</p>	<p>Studio osservazionale multicentrico condotto su 376 pazienti ricoverati in Rianimazione, di cui 220 per sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) da COVID-19 e 156 per ARDS da altre cause. Si osserva che porre i pazienti in posizione prona (in particolare se entro un giorno dall'inizio della ventilazione) è associato a miglioramento significativo degli scambi respiratori in entrambi i gruppi, il che si associa a maggiore sopravvivenza.</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

<p>Respiratory Distress Syndrome: An International Multicenter Observational Comparative Study</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34582426/</p>	<p>Design: Retrospective, observational, multicenter, international cohort study.</p> <p>Setting: Seven ICUs in Italy, United Kingdom, and France.</p> <p>Patients: Three hundred seventy-six adults (220 coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome and 156 acute respiratory distress syndrome).</p> <p>Intervention: None.</p> <p>Measurements and main results: Preproning, a greater proportion of coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome patients had severe disease (53% vs 40%), worse PaO₂/FIO₂ (13.0 kPa [interquartile range, 10.5-15.5 kPa] vs 14.1 kPa [interquartile range, 10.5-18.6 kPa]; p = 0.017) but greater compliance (38 mL/cm H₂O [interquartile range, 27-53 mL/cm H₂O] vs 31 mL/cm H₂O [interquartile range, 21-37 mL/cm H₂O]; p < 0.001). Patients with coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome had a longer median time from intubation to prone position (2.0 d [interquartile range, 0.7-5.0 d] vs 1.0 d [interquartile range, 0.5-2.9 d]; p = 0.03). The proportion of responders, defined by an increase in PaO₂/FIO₂ greater than or equal to 2.67 kPa (20 mm Hg), upon proning, was similar between acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome (79% vs 76%; p = 0.5). Responders had earlier prone position (1.4 d [interquartile range, 0.7-4.2 d] vs 2.5 d [interquartile range, 0.8-6.2 d]; p = 0.06)]. Prone position less than 24 hours from intubation achieved greater</p>	<p>Commento : Questo studio focalizzato sui pazienti COVID-19 con grave insufficienza respiratoria si inserisce nel solco di evidenze già note per le insufficienze respiratorie gravi di altra natura. In questi pazienti, la posizione prona entro le prime 24 ore dall'intubazione e adottata per cicli della durata di 14-16 ore si traduce in un miglioramento clinico con riduzione della mortalità come dimostrato per i pazienti con ARDS.</p> <p>Il porre i pazienti proni migliora la distribuzione della ventilazione e della perfusione con netto miglioramento dei parametri fisiologici, soprattutto dell'ossigenazione.</p>
---	---	--

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>improvement in oxygenation (11 kPa [interquartile range, 4-21 kPa] vs 7 kPa [interquartile range, 2-13 kPa]; $p = 0.002$). The variables independently associated with the "responder" category were PaO₂/FIO₂ preproning (odds ratio, 0.89 kPa-1 [95% CI, 0.85-0.93 kPa-1]; $p < 0.001$) and interval between intubation and proning (odds ratio, 0.94 d-1 [95% CI, 0.89-0.99 d-1]; $p = 0.019$). The overall mortality was 45%, with no significant difference observed between acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome. Variables independently associated with mortality included age (odds ratio, 1.03 yr-1 [95% CI, 1.01-1.05 yr-1]; $p < 0.001$); interval between hospital admission and proning (odds ratio, 1.04 d-1 [95% CI, 1.002-1.084 d-1]; $p = 0.047$); and change in PaO₂/FIO₂ on proning (odds ratio, 0.97 kPa-1 [95% CI, 0.95-0.99 kPa-1]; $p = 0.002$).</p> <p>Conclusions: Prone position, particularly when delivered early, achieved a significant oxygenation response in ~80% of coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome, similar to acute respiratory distress syndrome. This response was independently associated with improved survival.</p>	
<p>Tsonas AM et al Pulmonology Journal</p>	<p>Objective : Invasively ventilated patients with acute respiratory failure related to coronavirus disease 2019 (COVID-19) potentially benefit from tracheostomy. The aim of this study was to determine the practice of tracheostomy during the first wave of the pandemic in 2020 in the</p>	<p>In una coorte di 1023 pazienti ricoverati in Rianimazione nei Paesi Bassi durante la prima « ondata » di COVID-19 si osserva che circa 1 su 5 è stato sottoposto a tracheostomia e che l'esecuzione precoce di questo intervento (entro 21 giorni dall'inizio della ventilazione meccanica) è associato a minore durata della ventilazione meccanica ma anche a</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

Practice of Tracheostomy in Patients with Acute Respiratory Failure related to COVID–19 – insights from the PRoVENT–COVID study

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043721001896>

Netherlands, to ascertain whether timing of tracheostomy had an association with outcome, and to identify factors that had an association with timing.

Methods : Secondary analysis of the ‘PRactice of VENTilation in COVID–19’ (PRoVENT–COVID) study, a multicenter observational study, conducted from March 1, 2020 through June 1, 2020 in 22 Dutch intensive care units (ICU) in the Netherlands. The primary endpoint was the proportion of patients receiving tracheostomy; secondary endpoints were timing of tracheostomy, duration of ventilation, length of stay in ICU and hospital, mortality, and factors associated with timing.

Results : Of 1023 patients, 189 patients (18.5%) received a tracheostomy at median 21 [17 to 28] days from start of ventilation. Timing was similar before and after online publication of an amendment to the Dutch national guidelines on tracheostomy focusing on COVID–19 patients (21 [17–28] vs. 21 [17–26] days; P=NS). Tracheostomy performed \leq 21 days was independently associated with shorter duration of ventilation (median 26 [21 to 32] vs. 40 [34 to 47] days) and higher mortality in ICU (22.1% vs. 10.2%), hospital (26.1% vs. 11.9%) and at day 90 (27.6% vs. 14.6%). There were no patient demographics or ventilation characteristics that had an association with timing of tracheostomy.

Conclusions : Tracheostomy was performed late in COVID–19 patients during the first wave of the pandemic in the

maggior mortalità (intra-rianimazione, intraospedaliera e a 90 giorni); quest’ultimo risultato è attribuito dagli Autori a un immortal time bias.

Commento : Studio dedicato alla necessità della tracheostomia nei pazienti ventilati per diversi giorni in modo invasivo.

La tracheostomia effettuata dopo meno di 21 giorni di ventilazione determina uno svezzamento più rapido dalla ventilazione, ma si associa ad una più elevata mortalità.

L’interpretazione principale è che vengono tracheostomizzati i pazienti più gravi con maggior rischio di mortalità.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>Netherlands and timing of tracheostomy possibly had an association with outcome. However, prospective studies are needed to further explore these associations. It remains unknown which factors influenced timing of tracheostomy in COVID-19 patients.</p>	
<p>Buckley CT et al Nutrition in Clinical Practice Protein requirements for critically ill ventilator-dependent patients with COVID-19 https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncp.10763</p>	<p>Background: Recent studies indicate critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) are hypermetabolic; however, protein requirements in critically ill COVID-19 patients are unknown. Our intent was to evaluate the nitrogen accretion response to varying protein intakes for critically ill ventilator-dependent patients with COVID-19. Methods: Adult patients (age ≥ 18 years) with COVID-19, admitted to the intensive care unit (ICU) and who required mechanical ventilation were retrospectively evaluated. Patients received continuous enteral nutrition (EN), including supplemental protein boluses, and had a 24-h urine collection for determination of nitrogen balance (NBAL). Data are expressed as mean ± SD with a P-value < .05 as significant. Results: Twenty-two patients provided 29 NBAL determinations. Protein intake from EN and protein supplements was 0.9 ± 0.7 g/kg/day at the time of the NBAL with an NBAL of -12.1 ± 10.9 g/day at 7 ± 4 days in the ICU. Combined caloric intake from EN and propofol at the time of the NBAL was 12 ± 8 kcal/kg/day. Nitrogen equilibrium (NBAL of -4 g/day or better) occurred in five patients. Patients achieving nitrogen equilibrium received more</p>	<p>Studio del fabbisogno proteico di un piccolo gruppo di 22 pazienti ricoverati in Rianimazione e sottoposti a ventilazione meccanica per COVID-19 : si dimostra una ampia variabilità individuale ma una tendenza al dispendio proteico elevato.</p> <p>Commento : Come per tutti gli ammalati critici in rianimazione e terapia intensiva gli autori sottolineano la necessità di un sostenuto apporto proteico nella dieta enterale dei pazienti critici affetti da malattia da COVID-19. La variabilità delle necessità individuali comporta un'attenta stima diagnostica dei fabbisogni</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

protein than those with a negative NBAL (1.2 ± 0.4 g/kg/day vs 0.8 ± 0.8 g/kg/day, $P = .046$). The linear regression for NBAL in response to graded increases in protein intake was as follows: $\text{NBAL} = 8.5 \times \text{protein intake (g/kg/day)} - 18.8$ ($r = 0.450$, $P < .001$).

Conclusion: Critically ill ventilator-dependent patients with COVID-19 exhibit significant variability in nitrogen accretion response to increases in protein intake and often have a markedly negative NBAL.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

ASPETTI MEDICO-LEGALI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO

COMMENTO CRITICO : PROF. PAOLO ARBARELLO

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Bräuning H, et al. Cardiovasc Res. Cardiac SARS-CoV-2 infection is associated with pro-inflammatory transcriptomic alterations within the heart. https://academic.oup.com/circres/advance-</p>	<p>Aims: Cardiac involvement in COVID-19 is associated with adverse outcome. However, it is unclear whether cell specific consequences are associated with cardiac SARS-CoV-2 infection. Therefore, we investigated heart tissue utilizing in situ hybridization, immunohistochemistry and RNA-sequencing in consecutive autopsy cases to quantify virus load and characterize cardiac involvement in COVID-19. Methods and results: In this study, 95 SARS-CoV-2-positive autopsy cases were included. A relevant SARS-CoV-2 virus load in the cardiac tissue was detected in 41/95 deceased (43%). MACE-RNA-sequencing was performed to identify molecular pathomechanisms caused by the infection of the heart. A signature matrix was generated based on the single-cell dataset "Heart Cell Atlas" and used for digital cytometry</p>	<p>In questo studio sono stati analizzati campioni autopsici di tessuto miocardico di 95 pazienti affetti da infezione da SARS-CoV-2 deceduti in oltre il 90% dei casi per polmonite, al fine di valutare il coinvolgimento cardiaco in corso di COVID-19 e come esso si correli ad un esito sfavorevole. In 46 casi non è stata rilevata la presenza virale nel tessuto cardiaco, mentre nel 43% dei casi è stata rilevata un'elevata carica virale nel tessuto analizzato. Mediante tecniche molecolari è stata stimata la frazione di cellule immunitarie nel tessuto, anche se non sono emerse differenze nel loro numero nei casi con e senza infezione cardiaca. È emersa inoltre una sovraregolazione genica originata prevalentemente dalle cellule endoteliali, correlata alla via dell'interferone e una downregolazione originata dalle cellule miocardiche. Le proteine virali inoltre sono state rinvenute in cellule che esprimevano marker endoteliali, nell'area peri-miocardociti.</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

[article/doi/10.1093/cvr/cvab322/6396864](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab322/6396864)

on the MACE-RNA-sequencing data. Thus, immune cell fractions were estimated and revealed no difference in immune cell numbers in cases with and without cardiac infection. This result was confirmed by quantitative immunohistological diagnosis. MACE-RNA-sequencing revealed 19 differentially expressed genes (DEGs) with a q-value <0.05 (e.g. up: IFI44L, IFT3, TRIM25; down: NPPB, MB, MYPN). The upregulated DEGs were linked to interferon pathways and originate predominantly from endothelial cells. In contrast, the downregulated DEGs originate predominately from cardiomyocytes. Immunofluorescent staining showed viral protein in cells positive for the endothelial marker ICAM1 but rarely in cardiomyocytes. The GO term analysis revealed that downregulated GO terms were linked to cardiomyocyte structure, whereas upregulated GO terms were linked to anti-virus immune response.

Conclusion: This study reveals, that cardiac infection induced transcriptomic alterations mainly linked to immune response and destruction of cardiomyocytes. While endothelial cells are primarily targeted by the virus, we suggest cardiomyocyte-destruction by paracrine effects. Increased pro-inflammatory gene expression was detected in SARS-CoV-2-infected cardiac tissue but no increased SARS-CoV-2 associated immune cell infiltration was observed.

Translational perspective: Cardiac injury can be documented in COVID-19, regardless the direct cardiac virus infection and

In questo lavoro si evidenzia pertanto che l'infezione del tessuto cardiaco ha indotto principalmente alterazioni trascrittomiche legate alla risposta immunitaria e alla distruzione dei miocardiociti; e mentre le cellule endoteliali sono il target principale dell'infezione virale, probabilmente il danno dei miocardiociti avviene come effetto paracrino. Nel tessuto cardiaco infettato da SARS-CoV-2 è stato rivelato un incremento dell'espressione dei geni pro-infiammatori, ma non è stata osservata un'aumentata infiltrazione di cellule immunitarie. Pertanto in conclusione il danno cardiaco documentato, indipendentemente dall'associazione con un danno virale diretto, e considerando le alterazioni trascrittomiche indotte che possono contribuire ai processi fisiopatologici del COVID-19, si correla con l'evoluzione clinica.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>is known to be associated with outcome. However, the direct virus infection of the myocardium leads to transcriptomic alterations and might therefore additionally contribute to pathophysiological processes in COVID-19. Therefore, consequences of cardiac virus infection need to be investigated in future studies, since they might also contribute to long-term effects in case of survival.</p>	
--	--	--

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

IMMUNOLOGIA E IMMUNOPATOGENESI

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

COMMENTO CRITICO : PROF. VINCENZO BARNABA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Ravichandran S, et al. Sci Adv. Systemic and mucosal immune profiling in asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2-infected individuals reveal unlinked immune signatures.</p>	<p>Mucosal immunity plays a key role in prevention of SARS-CoV-2 virus spread to the lungs. In this study, we evaluated systemic and mucosal immune signatures in asymptomatic SARS-CoV-2-infected versus symptomatic COVID-19 adults compared with RSV-infected adults. Matched serum and nasal wash pairs were subjected to cytokine/chemokine analyses and comprehensive antibody profiling including epitope repertoire analyses, antibody kinetics to SARS-CoV-2 prefusion spike and spike RBD mutants, and neutralization of SARS-CoV-2 variants of concern. The data suggest independent evolution of antibody responses in the mucosal sites as reflected in differential IgM/IgG/IgA epitope repertoire compared with serum. Antibody affinity against SARS-CoV-2 prefusion spike for both serum and nasal</p>	<p>L'immunità mucosale svolge un ruolo chiave nel controllo della diffusione a livello polmonare delle infezioni virali. In questo studio, è stata effettuata una valutazione completa della risposta immunitaria umorale in campioni appaiati di siero e lavaggio nasale ottenuti da pazienti con infezione da SARS-CoV-2 asintomatici e sintomatici (15 e 11 rispettivamente), confrontati con un gruppo di controllo di 15 adulti con infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV). I dati suggeriscono un'evoluzione indipendente delle risposte anticorpali nei siti mucosali, come emerge dalle differenti tipologie di epitopi IgM/IgG/IgA rispetto al siero. L'affinità anticorpale nei confronti della proteina spike di SARS-CoV-2 pre-fusione sia nei campioni sierici sia nasali era significativamente più alta negli adulti asintomatici rispetto ai sintomatici con COVID-19. Infine, la risposta citochinica/chemochinica nei campioni nasali era più</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abi6533?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

washes was significantly higher in asymptomatic adults compared with symptomatic COVID-19 patients. Last, the cytokine/chemokine responses in the nasal washes were more robust than in serum. These data underscore the importance of evaluating mucosal immune responses for better therapeutics and vaccines against SARS-CoV-2.

consistente rispetto al siero. Questi dati sottolineano l'importanza della risposta immunitaria mucosale per considerare migliori opzioni terapeutiche e vaccini contro SARS-CoV-2.

Commento: Lavoro molto interessante ed informativo, il quale conferma che l'immunità mucosale rappresenta la più importante "linea di frontiera" del sistema immunitario per combattere i patogeni come SARS-CoV-2 che arrivano attraverso le vie aeree ed infettano le cellule mucosali (attraverso il recettore ACE-2). Questo è evidenziato da più forti risposte anticorpali antivirali (delle varie classi IgM/IgG/IgA), più alta affinità anticorpale per il virus (anticorpi potenzialmente capaci quindi di neutralizzare meglio il virus), più alti livelli di citochine infiammatorie a livello mucosale (lavaggio nasale) rispetto al siero, soprattutto nei pazienti asintomatici rispetto ai sintomatici, suggerendo che l'immunità mucosale è più protettiva e limita la patologia. L'importanza di questi dati è soprattutto rivolta a suggerire l'allestimento di vaccini cosiddetti mucosali che possono essere somministrati attraverso tale via. Tali vaccini sarebbero potenzialmente più efficaci dei correnti vaccini anti-SARS-CoV-2, che come si sta dimostrando proprio in questi mesi non forniscono una immunità a lungo termine. Il motivo di questo è molto probabilmente determinato dal fatto che i vaccini somministrati per via s.c. non generano risposte elevate a livello mucosale, che sarebbe il sito di ingresso di virus come SARS-CoV-2 o dell'influenza, mentre i vaccini mucosali potrebbero instaurare una più efficiente risposta immunitaria protettiva ed a lungo termine.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

<p>Konik M, et al. J Clin Med. Long-Term SARS-CoV-2 Specific Immunity Is Affected by the Severity of Initial COVID-19 and Patient Age. https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4606/htm</p>	<p>The coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is currently the greatest medical challenge. Although crucial to the future management of the pandemic, the factors affecting the persistence of long-term SARS-CoV-2 immunity are not well understood. Therefore, we determined the extent of important correlates of SARS-CoV-2 specific protection in 200 unvaccinated convalescents after COVID-19. To investigate the effective memory response against the virus, SARS-CoV-2 specific T cell and humoral immunity (including virus-neutralizing antibodies) was determined over a period of one to eleven months. SARS-CoV-2 specific immune responses were present in 90% of individual patients. Notably, immunosuppressed patients did not have long-term SARS-CoV-2 specific T cell immunity. In our cohort, the severity of the initial illness influenced SARS-CoV-2 specific T cell immune responses and patients' humoral immune responses to Spike (S) protein over the long-term, whereas the patients' age influenced Membrane (M) protein-specific T cell responses. Thus, our study not only demonstrated the long-term persistence of SARS-CoV-2 specific immunity, it also determined COVID-19 severity and patient age as significant factors affecting long-term immunity.</p>	<p>Questo studio prospettico cross-sectional si pone l'obiettivo di determinare i fattori che correlano con la protezione specifica nei confronti di SARS-CoV-2 in 200 pazienti convalescenti dopo COVID-19 non vaccinati, nei quali è stata analizzata l'immunità cellulare specifica T e umorale in un periodo fino a undici mesi dopo la risoluzione dell'infezione acuta. Seppur l'immunità specifica era presente nel 90% degli individui, l'immunosoppressione emergeva quale fattore di rischio indipendente per la mancanza di risposta alla stimolazione specifica e conseguente assenza di immunità T cellulare. In questa coorte la severità della fase iniziale della malattia influenzava la risposta immunitaria T cellulare, oltre che la risposta umorale alla proteina S nel lungo termine, mentre l'età più avanzata del paziente si è rivelata predittiva di una risposta più importante delle cellule T specifiche per la proteina di membrana (M). Pertanto emerge che la severità della malattia e l'età del paziente influenzano l'immunità nel lungo termine.</p> <p>Commento: Lavoro che presenta risultati inconcludenti e contraddittori. La definizione di immunosoppressione è basata sulla mancata risposta a lungo termine delle risposte T cellulari (determinate con ELISPOT) verso le proteine Spike o Membrane del virus rispettivamente in soggetti o che avevano avuto malattia severa o più anziani, oltre alla ridotta risposta anticorpale antivirale. Questo dato è in contrasto con dati generali già pubblicati che evidenziano il contrario per i soggetti che avevano avuto malattia severa, in cui si dimostra che questi ultimi correlano direttamente con la potenza della risposta dei linfociti T, una volta guariti: anzi chi ha avuto la malattia severa diventa "iperimmune" quando vaccinato! Inoltre, sarebbe stato utile che le risposte</p>
--	---	--

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

		<p>T cellulari fossero state determinate anche con altri marcatori e metodi, come la determinazione di altre citochine (oltre IFNγ anche TNFα) intracitoplasmatiche (al citofluorimetro).</p>
<p>Bonnet B, et al. EBioMedicine Severe COVID-19 is characterized by the co-occurrence of moderate cytokine inflammation and severe monocyte dysregulation https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00415-1/fulltext</p>	<p>In a prospective observational monocentric study of 134 patients, we analysed a panel of plasma inflammatory and anti-inflammatory cytokines and measured monocyte dysregulation via their membrane expression of HLA-DR. We first compared the results of patients with moderate forms hospitalized in an infectious disease unit with those of patients with severe forms hospitalized in an intensive care unit. In the latter group of patients, we then analysed the differences between the surviving and non-surviving groups and between the groups with or without secondary infections.</p> <p>Higher blood IL-6 levels, lower quantitative expression of HLA-DR on blood monocytes and higher IL-6/mHLA-DR ratios were statistically associated with the risk of severe forms of the disease and among the latter with death and the early onset of secondary infections.</p>	<p>Studio monocentrico osservazionale condotto su 134 pazienti esplorante lo stato di disfunzione immunologica nei pazienti affetti da COVID-19. In questo lavoro, la malattia severa è risultata significativamente associata, più che al quadro di « tempesta citochinica » ad un'alterata funzione dei monociti, possibilmente in parte correlata con meccanismi di <i>cell exhaustion</i>.</p> <p>Commento : Il cosiddetto « cytokine storm » comporta un severo quadro iperinflammatorio che può essere letale e che si accompagna soprattutto ad alcune patologie come le sepsi da infezioni batteriche, l'infusione da CAR-T o trapianto di midollo. E' noto che può presentarsi anche in pazienti con COVID severa, ma con livelli immunopatologici e clinici significativamente ridotti rispetto alle forme prima menzionate. Gli autori confermano questo scenario. Un aspetto interessante è la definizione di alcuni biomarcatori predittivi di COVID severa: cioè la presenza di alti livelli sierici di IL-6 (citochina proinfiammatoria) e riduzione dell'espressione di HLA-DR (marcatore di attivazione) sui monociti. Disporre di biomarcatori predittivi è quanto mai importante nella medicina moderna per allestire preventivamente appropriate terapie anche innovative. Questi biomarcatori andrebbero valutati su un numero significativamente più elevato di pazienti.</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

CLINICA E EPIDEMIOLOGIA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA

COMMENTO CRITICO : PROF. GIAMPIERO CAROSI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Bergwerk M et al. NEJM Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109072</p>	<p>At the largest medical center in Israel, we identified breakthrough infections by performing extensive evaluations of health care workers who were symptomatic (including mild symptoms) or had known infection exposure. These evaluations included epidemiologic investigations, repeat reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assays, antigen-detecting rapid diagnostic testing (Ag-RDT), serologic assays, and genomic sequencing. Correlates of breakthrough infection were assessed in a case–control analysis. We matched patients with breakthrough infection who had antibody titers obtained within a week before SARS-CoV-2 detection (peri-infection period) with four to five uninfected controls and used generalized estimating equations to predict the geometric mean titers among cases</p>	<p>Studio prospettico di incidenza di infezioni “breakthrough” tra gli operatori sanitari del più grande ospedale israeliano. Su 1497 operatori sanitari vaccinati, sono state documentate 39 infezioni. In tali soggetti, la quantità di anticorpi neutralizzanti presenti nel periodo peri-infezione è risultata significativamente minore rispetto ai controlli non infetti e, anche tra chi è andato incontro a infezione “breakthrough”, la quantità di anticorpi neutralizzanti peri-infezione è risultata inversamente correlata con l’infettività. Dal punto di vista clinico, tutte le infezioni sono risultate paucisintomatiche.</p> <p>Commento: Questo studio retrospettivo condotto su operatori sanitari vaccinati evidenzia alcuni punti di sicuro interesse: 1) un rapporto di proporzionalità inversa fra alti titoli di anticorpi neutralizzanti e elevato carico virale con i</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>and controls and the ratio between the titers in the two groups. We also assessed the correlation between neutralizing antibody titers and N gene cycle threshold (Ct) values with respect to infectivity.</p> <p>Among 1497 fully vaccinated health care workers for whom RT-PCR data were available, 39 SARS-CoV-2 breakthrough infections were documented. Neutralizing antibody titers in case patients during the peri-infection period were lower than those in matched uninfected controls (case-to-control ratio, 0.361; 95% confidence interval, 0.165 to 0.787). Higher peri-infection neutralizing antibody titers were associated with lower infectivity (higher Ct values). Most breakthrough cases were mild or asymptomatic, although 19% had persistent symptoms (>6 weeks). The B.1.1.7 (alpha) variant was found in 85% of samples tested. A total of 74% of case patients had a high viral load (Ct value, <30) at some point during their infection; however, of these patients, only 17 (59%) had a positive result on concurrent Ag-RDT. No secondary infections were documented.</p>	<p>casi di recidive (39 su 1.497 vaccinati); 2) la presenza di malattia lieve o di infezione asintomatica in questi soggetti; 3) l'assenza di infezioni secondarie.</p> <p>In sostanza mentre non è tuttora chiaramente definito il ruolo dei test virologici, lo studio prospetta l'importanza di correlare il titolo anticorpale con la protezione di fronte a recidive o reinfezioni.</p>
<p>Abu-Raddad LJ, et al. Clinical Infectious Diseases</p>	<p>Beta (B.1.351) variant COVID-19 disease was investigated in Qatar. Compared to Alpha (B.1.1.7) variant, odds of progressing to severe disease were 1.24-fold (95% CI: 1.11-1.39) higher for Beta. Odds of progressing to critical disease were 1.49-fold (95% CI: 1.13-1.97) higher. Odds of COVID-19 death were 1.57-fold (95% CI: 1.03-2.43) higher.</p>	<p>Studio caso controllo condotto in Qatar, paese che ha assistito, a inizio 2021, alla compresenza di variante Alpha e variante Beta. In questo lavoro, la variante Alpha è risultata il 48% più contagiosa delle varianti "wild type" ma, sorprendentemente, la variante Beta è risultata associata ad un rischio aggiuntivo del 24% di contrarre una malattia</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

<p>Severity, criticality, and fatality of the SARS-CoV-2 Beta variant</p> <p>https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab909/6398699</p>		<p>severa, del 49% di essere ricoverati in terapia intensiva e del 57% di morire.</p> <p>Commento: Lo studio, che compara l’impatto clinico della variante Beta rispetto alla variante Alfa, evidenzia come caratteristiche fenotipiche di espressività, la maggiore severità della variante Beta in termini di malattia grave, di ricovero in terapia intensiva e di letalità. Viene sottolineata l’importanza di valutare queste caratteristiche cliniche, oltre che la trasmissibilità, nella caratterizzazione delle VOC.</p>
<p>Lalwani P, et al.</p> <p>The Lancet Global Health</p> <p>High anti-SARS-CoV-2 antibody seroconversion rates before the second wave in Manaus, Brazil, and the protective effect of social behaviour measures: results from the prospective DETECTCoV-19 cohort</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/langlo/art</p>	<p>A convenience sample of adult (aged ≥ 18 years) residents of Manaus was recruited through online and university website advertising into the DETECTCoV-19 study cohort. The current analysis of seroconversion included a subgroup of DETECTCoV-19 participants who had at least two serum sample collections separated by at least 4 weeks between Aug 19 and Oct 2, 2020 (visit 1), and Oct 19 and Nov 27, 2020 (visit 2). We calculated the incidence of seroconversion (defined as RI values ≤ 1.5 at visit 1 and ≥ 1.5 at visit 2, and a ratio > 2 between the visit 2 and visit 1 RI values) during the study period, as well as incidence rate ratios (IRRs) through cluster-corrected and adjusted Poisson regression models to analyse associations between seroconversion and variables related to sociodemographic characteristics, health access, comorbidities, COVID-19 exposure, protective behaviours, and symptoms.</p>	<p>Grosso studio di coorte esplorante il tasso di sieroconversione per SARS-CoV2 prima della grande ondata epidemica che ha colpito Manaus, in Brasile. In un intervallo di tempo di 4 settimane, il tasso di sieroprevalenza è aumentato dal 27.7% al 34.3%, con una prevalenza di infezioni asintomatiche del 48%. I Fattori di rischio per la sieroconversione identificati dallo studio sono stati una scarsa compliance con il distanziamento fisico e l’indossare la mascherina, e avere un familiare positivo per SARS-CoV2. Lo smartworking si è invece dimostrato un fattore protettivo.</p> <p>Commento: L’importanza di questo studio, condotto on-line in Manaus (Brasile), consiste nell’aver correlato positivamente l’incidenza pre-epidemica dei tassi di sieroconversione per SARS-CoV-2 con le co-variate socio demografiche e la compliance alle misure di mitigazione adottate e negativamente con lo smartworking. Questo offre un dato a sostegno della validità delle strategie individuali e</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

icle/PIIS2214-109X(21)00355-7/fulltext

2496 DETECTCoV-19 cohort participants returned for a follow-up visit between Oct 19 and Nov 27, 2020, of whom 204 reported having COVID-19 before the first visit and 24 had no data regarding previous disease status. 559 participants were seropositive for anti-SARS-CoV-2 nucleocapsid IgG antibodies at baseline. Of the remaining 1709 participants who were seronegative at baseline, 71 did not meet the criteria for seroconversion and were excluded from the analyses. Among the remaining 1638 participants who were seronegative at baseline, 214 showed seroconversion at visit 2. The seroconversion incidence was 13.06% (95% CI 11.52–14.79) overall and 6.78% (5.61–8.10) for symptomatic seroconversion, over a median follow-up period of 57 days (IQR 54–61). 48.1% of seroconversion events were estimated to be asymptomatic. The sample had higher proportions of affluent and higher-educated people than those reported for the Manaus city population. In the fully adjusted and corrected model, risk factors for seroconversion before visit 2 were having a COVID-19 case in the household (IRR 1.49 [95% CI 1.21–1.83]), not wearing a mask during contact with a person with COVID-19 (1.25 [1.09–1.45]), relaxation of physical distancing (1.31 [1.05–1.64]), and having flu-like symptoms (1.79 [1.23–2.59]) or a COVID-19 diagnosis (3.57 [2.27–5.63]) between the first and second visits, whereas working remotely was associated with lower incidence (0.74 [0.56–0.97]).

sociali di protezione anche in ambienti “difficili” nei confronti del contrasto all’epidemia.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

<p>Nielsen J, et al.</p> <p>Scientific reports</p> <p>Sex-differences in COVID-19 associated excess mortality is not exceptional for the COVID-19 pandemic</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41598-021-00213-w</p>	<p>Europe experienced excess mortality from February through June, 2020 due to the COVID-19 pandemic, with more COVID-19-associated deaths in males compared to females. However, a difference in excess mortality among females compared to among males may be a more general phenomenon, and should be investigated in none-COVID-19 situations as well. Based on death counts from Eurostat, separate excess mortalities were estimated for each of the sexes using the EuroMOMO model. Sex-differential excess mortality were expressed as differences in excess mortality incidence rates between the sexes. A general relation between sex-differential and overall excess mortality both during the COVID-19 pandemic and in preceding seasons were investigated. Data from 27 European countries were included, covering the seasons 2016/17 to 2019/20. In periods with increased excess mortality, excess was consistently highest among males. From February through May 2020 male excess mortality was 52.7 (95% PI: 56.29; 49.05) deaths per 100,000 person years higher than for females. Increased male excess mortality compared to female was also observed in the seasons 2016/17 to 2018/19. We found a linear relation between sex-differences in excess mortality and overall excess mortality, i.e., 40 additional deaths among males per 100 excess deaths per 100,000 population. This corresponds to an overall female/male mortality incidence ratio of 0.7. In situations with overall excess mortality, excess mortality increases</p>	<p>Studio utilizzante i dati provenienti dal registro ufficiale dell'Unione Europea, relativi a 27 paesi europei, dimostrante che la mortalità per COVID-19 è significativamente aumentata per il sesso maschile.</p> <p>Commento: Con riferimento alla prima ondata di COVID-19 in Europa fra febbraio e maggio 2020 rispetto alla stagione pre-COVID 2016/2017 e 2018/2019, si evidenzia un eccesso di mortalità nel sesso maschile di 52.7 per 100.000 persone/anno rispetto al sesso femminile. Questo dato veromilmente può essere riferito a una più elevata prevalenza di co-morbidità nel sesso maschile, che condiziona una maggiore severità della malattia.</p>
---	--	--

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>more for males than females. We suggest that the sex-differences observed during the COVID-19 pandemic reflects a general sex-disparity in excess mortality.</p>	
--	---	--

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

VACCINI

ESTENSORE : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO

COMMENTO CRITICO : PROF. ANTONIO CASSONE

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Siddle K. J. et al MedRxiv Evidence of transmission from fully vaccinated individuals in a large outbreak of the SARS-CoV-2 Delta variant in Provincetown, Massachusetts</p>	<p>Multiple summer events, including large indoor gatherings, in Provincetown, Massachusetts (MA), in July 2021 contributed to an outbreak of over one thousand COVID-19 cases among residents and visitors. Most cases were fully vaccinated, many of whom were also symptomatic, prompting a comprehensive public health response, motivating changes to national masking recommendations, and raising questions about infection and transmission among vaccinated individuals. To characterize the outbreak and the viral population underlying it, we combined genomic and epidemiological data from 467 individuals, including 40% of known outbreak-associated cases. The Delta variant accounted for 99% of sequenced outbreak-associated cases. Phylogenetic analysis suggests over 40 sources of Delta in</p>	<p>Contenuto : Studio preprint finalizzato ad esplorare gli aspetti epidemiologici, sfruttando anche il sequenziamento genomico (outbreak investigation) di SARS-CoV2 di 467 persone (ed il ruolo tra essi dei vaccinati), del cluster di più di 1000 casi a Provincetown, in Massachusetts, nel Luglio 2021. Dal 3 all'11 luglio in tale zona si è osservato un passaggio da 0 a 456casi/100.000 persone al giorno. In particolare il 74% dei casi riportati erano individui che avevano completato il ciclo vaccinale (di cui 79% con sintomi lievi e moderati), rappresentando il primo vero cluster di COVID-19 in una popolazione ad alto tasso di vaccinati. Sono stati analizzati i genomi di SARS-CoV2 dai campioni raccolti tra il 9 luglio ed il 2 agosto a Princetown dei suddetti 467 soggetti. Di questi 439 sono stati epidemiologicamente correlati all'outbreak, con il riscontro di un 99% di genomi appartenenti alla variante Delta del virus, con una carica</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

<p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.20.21265137v1.full.pdf</p>	<p>the dataset, with one responsible for a single cluster containing 83% of outbreak-associated genomes. This cluster was likely not the result of extensive spread at a single site, but rather transmission from a common source across multiple settings over a short time. Genomic and epidemiological data combined provide strong support for 25 transmission events from, including many between, fully vaccinated individuals; genomic data alone provides evidence for an additional 64. Together, genomic epidemiology provides a high-resolution picture of the Provincetown outbreak, revealing multiple cases of transmission of Delta from fully vaccinated individuals. However, despite its magnitude, the outbreak was restricted in its onward impact in MA and the US, likely due to high vaccination rates and a robust public health response.</p>	<p>virale ai tamponi nasali pressochè uguale tra individui vaccinati e non. Tra gli individui vaccinati il 48% aveva ricevuto il vaccino Pfizer-BioNTech, il 37% Moderna e il 14% Janseen. Ruolo rilevante nella trasmissione del virus è stato imputato a individui vaccinati, evidenza che ha attirato l'attenzione su tale cluster, portando i CDC a reintrodurre la raccomandazione dell'utilizzo della mascherina in ambienti chiusi anche per individui vaccinati. La velocità di insorgenza e il numero di casi di questo outbreak dimostrano che eventi ad alta densità di popolazione, in luoghi chiusi, possono scatenare una ampia trasmissione di infezione da SARS-CoV2 variante delta, anche in individui vaccinati.</p> <p>Commento : Combinando genomica e classica epidemiologia investigativa, gli Autori di questo interessante studio mostrano quanto condizioni di alta trasmissibilità del virus delta possano comportare multipli distinti clusters epidemici con un ruolo attivo anche di soggetti perfettamente vaccinati (due dosi) i quali si infettano e diventano casi indice di altri secondari clusters. Notare che si tratti comunque di casi COVID-19 lievi o moderati e per capire il perchè leggete il commento al paper sottostante</p>
<p>Collier A. Y. et al MedRxiv Immune Responses in Fully Vaccinated Individuals Following Breakthrough Infection</p>	<p>Background: A cluster of over a thousand infections with the SARS-CoV-2 delta variant was identified in a predominantly fully vaccinated population in Provincetown, Massachusetts in July 2021. Immune responses in breakthrough infections with the SARS-CoV-2 delta variant remain to be defined. Methods: Humoral and cellular immune responses were assessed in 35 vaccinated individuals who were tested for SARS-CoV-2 in the Massachusetts Department of Public</p>	<p>Contenuto : Studio in vitro della risposta anticorpale di 35 individui vaccinati e testati (di cui 14 risultati positivi e 21 negativi) per lo screening associato al cluster di Provincetown, Massachusetts, descritto nello studio di cui sopra. Dei 14 risultati positivi il 100% ha manifestato sintomi, quali tosse, febbre, anosmia e ageusia, senza necessità di ospedalizzazione. Sono poi stati raccolti campioni ematici e tamponi nasofaringei (con una mediana di circa 34 giorni da quelli eseguiti per l'investigazione del cluster). Lo studio ha</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

<p>with the SARS-CoV-2 Delta Variant in Provincetown, Massachusetts</p> <p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.18.21265113v1.full.pdf</p>	<p>Health outbreak investigation. Results: Vaccinated individuals who tested positive for SARS-CoV-2 demonstrated substantially higher antibody responses than vaccinated individuals who tested negative for SARS-CoV-2, including 28-fold higher binding antibody titers and 34-fold higher neutralizing antibody titers against the SARS-CoV-2 delta variant. Vaccinated individuals who tested positive also showed 4.4-fold higher Spike-specific CD8+ T cell responses against the SARS-CoV-2 delta variant than vaccinated individuals who tested negative. Conclusions: Fully vaccinated individuals developed robust anamnestic antibody and T cell responses following infection with the SARS-CoV-2 delta variant. These data suggest important immunologic benefits of vaccination in the context of breakthrough infections.</p>	<p>evidenziato nei soggetti vaccinati, con infezione da SARS-CoV2, una presenza marcatamente più elevata di anticorpi neutralizzanti rispetto ai vaccinati non infetti, suggerendo che l'evento infettivo abbia scatenato una robusta risposta immunitaria. Inoltre una marcata risposta immunitaria cellulare e umorale cross-reattiva, anche nei confronti della variante delta, è stata evidenziata in tutti i soggetti infetti coinvolti, a circa sei mesi dalla prima dose di vaccino, evidenziando una possibile protezione anche dopo un periodo prolungato dalla somministrazione. Tali evidenze portano gli autori dello studio ad ipotizzare che l'elevato titolo anticorpale successivo all'infezione nei vaccinati possa poi portare ad una protezione long-term in questi individui nei confronti del SARS-CoV2.</p> <p>Commento : Le infezioni erano lievi e moderate perchè i vaccinati montavano una forte risposta immune di richiamo all'infezione, una risposta che si mantiene molto elevata ed ha tutte le caratteristiche di espansione della memoria immunitaria per mantenersi protettiva (almeno contro l'ospedalizzazione) per molti mesi. Questo paper, dopo peer review e pubblicazione conterà parecchio nella corrente discussione su chi, oltre gli immunodepressi, fragili e superesposti, e quando dovrà fare la terza dose.</p>
<p>Goel R. R. et al</p> <p>Science</p> <p>mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-</p>	<p>Abstract non disponibile</p>	<p>Contenuto : Studio longitudinale della durata di 6 mesi, condotto dalla University of Pennsylvania, su campioni di siero di 61 pazienti (45 SARS-CoV2 naive e 16 pazienti guariti dall'infezione, campioni raccolti in 6 momenti: baseline, ~2 settimane post-primary immunization, day of secondary immunization, ~1 settimana post-secondary immunization, ~3 mesi post-primary immunization, e ~6 mesi post-primary</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

2 and variants of concern

<https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.abm0829>

immunization) vaccinati con BNT162b2 o mRNA-1273, per valutare l'evoluzione nel corso dei mesi di studio della risposta immunitaria al vaccino. In particolare, la continua crescita di cellule B specifiche per SARS-CoV2 tra 3 e 6 mesi, nonostante una riduzione negli stessi individui dei livelli anticorpali, suggerisce che reazioni prolungate del centro germinativo sostengono la produzione di cellule B circolanti per molti mesi dopo la somministrazione vaccinale. Una maggioranza di queste cellule, erano cross-reattive con le principali variants of concern di SARS-CoV2 (Alpha, Beta e Delta). Come mostrato nello studio tali cellule sono in grado di riattivare una rapida risposta immunitaria con nuova produzione anticorpale in seguito all'infezione da SARS-CoV2 o dopo una dose booster di vaccino. L'immunità cellulo mediata legata alla vaccinazione, dai dati raccolti nello studio, appare duratura per almeno sei mesi dopo la somministrazione.

Commento : Questo studio aggiunge un importante tassello sulla durata, attività e cross-reattività delle risposte immuni contro le principali varianti di SARS-CoV-2. Dimostra che pur in una situazione di caduta progressiva del titolo anticorpale, i soggetti vaccinati conservano una lunga e funzionale risposta cellulo-mediata, in grado di proteggere almeno dalle forme gravi di malattia. Anche questi risultati vanno considerati nella discussione sull'opportunità di uso della terza dose in tutti i soggetti.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

Harder T. et al.

Eurosurveillance

Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with the Delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021

<https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/26/41/eurosurv-26-41-2.pdf?expires=1634748943&id=id&accname=guest&checksum=482288F5FBD5BBCA720A19FA33DC25B8>

Abstract non disponibile

Contenuto : Seconda analisi ad interim dei risultati su di una revisione sistematica e metanalisi di 17 studi aventi come end-point l'efficacia vaccinale e la durata della protezione (1 gennaio 2021, 25 agosto 2021), in particolare dei vaccini approvati in ambito europeo con un focus sulla protezione nei confronti dell'infezione dovuta alla variante Delta, maggiormente rappresentata nel periodo oggetto di studio. L'efficacia vaccinale aggregata nei confronti di quest'ultima variante è risultata essere del 63.1% (95% CI) : 40.9–76.9) contro l'infezione asintomatica, 75.7% (95% CI: 69.3–80.8) contro l'infezione sintomatica e del 90.9% (95% CI: 84.5–94.7) nei confronti dell'ospedalizzazione. Comparati ai dati riguardanti la variante Alpha, l'efficacia vaccinale contro l'infezione moderata è ridotta del 10–20%, mentre è totalmente invariata nei confronti dell'infezione severa da SARS-CoV2.

Commento : Si tratta di una rassegna con metanalisi degli studi fatti per valutare l'effettività della vaccinazione con i correnti vaccini, in particolare i due vaccini ad mRNA, contro l'infezione e la malattia causata dalla variante delta. La rassegna è stata eseguita dai colleghi del Robert Koch Institute (Berlino). Nonostante la marcata eterogeneità degli asset studiati ed i piuttosto ampi intervalli di credibilità statistica, gli Autori concludono che nell'insieme la protezione vaccinale contro la malattia severa è tanto alta contro delta quanto lo è contro alfa, mentre la protezione contro l'infezione da delta è notevolmente bassa. Gli studi con esame della durata della protezione sono solo due e non contribuiscono significativamente alla tematica della caduta di immunità nel tempo.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

CLINICA E FISIOPATOLOGIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Roberto Cauda

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Batil A et al Scientific Reports Brain MRI in SARS-CoV-2 pneumonia patients with newly developed neurological manifestations suggestive of brain involvement https://www.nature.com/articles/s41598-021-00064-5</p>	<p>The increased frequency of neurological manifestations, including central nervous system (CNS) manifestations, in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is consistent with the virus's neurotropic nature. In most patients, brain magnetic resonance imaging (MRI) is a sensitive imaging modality in the diagnosis of viral encephalitides in the brain. The purpose of this study was to determine the frequency of brain lesion patterns on brain MRI in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia patients who developed focal and non-focal neurological manifestations. In addition, it will compare the impact of the Glasgow Coma Scale (GCS) as an index of deteriorating cerebral function on positive brain MRIs in both neurological manifestations. This retrospective study included an examination of SARS-CoV-2 pneumonia patients with real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) confirmation, admitted with clinicoradiologic evidence of COVID-19 pneumonia, and who were candidates for brain MRI due to</p>	<p>Nel corso della pandemia da SARS-CoV-2 si è assistito ad un aumento della frequenza di manifestazioni neurologiche, incluse quelle del sistema nervoso centrale, nei pazienti con COVID-19, a testimonianza della natura neurotrofica di questo virus. In questo studio retrospettivo sono stati inclusi pazienti ricoverati con diagnosi clinico-radiologica di polmonite ed infezione da SARS-CoV-2 confermata con RT-PCR e che avessero effettuato una RM per sintomi neurologici sia focali (63%) che non focali (37%). La RM cerebrale ha mostrato la presenza di lesioni nell'82% dei casi.</p> <p>Commento: Si tratta di uno studio molto interessante anche se l'elevata percentuale di lesioni alla risonanza magnetica cerebrale deriva</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>neurological manifestations suggesting brain involvement. Brain imaging acquired on a 3.0 T MRI system (Skyra; Siemens, Erlangen, Germany) with a 20-channel receive head coil. Brain MRI revealed lesions in 38 (82.6%) of the total 46 patients for analysis and was negative in the remaining eight (17.4%) of all finally enclosed patients with RT-PCR confirmed SARS-CoV-2 pneumonia. Twenty-nine (63%) patients had focal neurological manifestations, while the remaining 17 (37%) patients had non-focal neurological manifestations. The patients had a highly significant difference ($p=0.0006$) in GCS, but no significant difference ($p=0.4$) in the number of comorbidities they had. Brain MRI is a feasible and important imaging modality in patients with SARS-CoV-2 pneumonia who develop neurological manifestations suggestive of brain involvement, particularly in patients with non-focal manifestations and a decline in GCS.</p>	<p>dalla selezione della casistica che ha riguardato pazienti con manifestazioni neurologiche. Questo nulla inficia la rilevanza dell'osservazione che conferma come SARS-Cov-2 presenta un tropismo per il sistema nervoso centrale che si palesa in maniera clinicamente evidente nelle forme più gravi di malattia.</p>
<p>Fiore G et al European Heart Journal – Case reports Case report of cardiogenic shock in COVID-19 myocarditis: peculiarities on diagnosis, histology, and treatment</p>	<p>Background: The year 2020 was dramatically characterized by SARS-CoV-2 pandemic outbreak. COVID-19-related heart diseases and myocarditis have been reported. Case summary: A 45-year-old healthy male was admitted to the intensive care unit of our hospital because of cardiogenic shock. A diagnosis of COVID-19 infection and myocarditis was done. We present here several peculiarities about diagnostic workup, myocardial histological findings, choice of treatment, and the patient clinical course at 3 and 8 months of follow-up. Discussion: COVID-19 myocardial damage and myocarditis are mainly linked to the cytokine storm with mild myocardial inflammatory infiltrate and very unusual platelet microclots in the setting of the microvascular obstructive</p>	<p>Caso clinico di un uomo di 45 anni con miocardite COVID-19 relata, ricoverato in terapia intensiva per shock cardiogeno e trattato con inibitore dell'IL-1 (Anakinra) per 6 mesi, con guarigione e recupero completo della funzionalità biventricolare al follow-up a 8 mesi. Il danno miocardico COVID-19 relato risulta principalmente dovuto alla tempesta citochinica, con lieve infiltrato infiammatorio miocardico e con la formazione di microtrombi di piastrine,</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

<p>https://academic.oup.com/ehjcr/article/5/10/ytab357/6367777</p>	<p>thrombo-inflammatory syndrome. Counteracting the inflammatory burden with an interleukine-1 inhibitor appeared safe and led to a dramatic and stable improvement of cardiac function.</p>	<p>nel contesto di una sindrome trombo-infiammatoria ostruttiva del microcircolo.</p> <p>Commento: Caso clinico di un paziente giovane con miocardite e shock cardiogeno trattato con successo con Anakinra (inibitore IL1) e seguito a lungo termine. Da questa singola segnalazione emerge che: 1) lo shock cardiogeno può insorgere come evento che segue lo sviluppo di miocardite; 2) la miocardite è a sua volta dovuta alla tempesta citochimica che la causa; la Anakinra, che riduce la tempesta citochinica, rappresenta una efficace terapia.</p>
<p>Brousseau LM et al <i>Clinical Infectious Diseases</i> SARS-CoV-2 Dose, Infection, and Disease Outcomes for COVID-19 – A Review https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab903/6397523</p>	<p>The relationship between SARS-CoV-2 dose, infection, and COVID-19 outcomes remains poorly understood. This review summarizes the existing literature regarding this issue, identifies gaps in current knowledge, and suggests opportunities for future research. In humans, host characteristics including age, sex, comorbidities, smoking, and pregnancy are associated with severe COVID-19. Similarly in animals, host factors are strong determinants of disease severity although most animal infection models manifest clinically with mild to moderate respiratory disease. The influence of variants of concern as it relates to minimal infectious dose, consequence of overall pathogenicity, and disease outcome in dose-response remain unknown. Epidemiologic data suggest a dose-response relationship for infection contrasting with limited and inconsistent surrogate-based evidence between dose and</p>	<p>Review sulla relazione tra dose di SARS-CoV-2, infezione e gravità della malattia COVID-19, sia nell'uomo che sul modello animale. Sia nell'animale che nell'uomo, la gravità della malattia è correlata a fattori legati all'ospite, quali età, sesso, comorbidità, fumo e gravidanza. I dati epidemiologici suggeriscono un'associazione tra dose di virus e capacità infettante, mentre i dati sull'associazione tra dose del virus e gravità della malattia sono scarsi.</p> <p>Commento: Questa revisione sistematica completa e molto ben redatta riguarda un</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

disease severity. Recommendations include the design of future infection studies in animal models to investigate inoculating dose on outcomes and the use of better proxies for dose in human epidemiology studies.

argomento che ha interessato il ruolo eventuale che ha, per condizionare trasmissione e gravità la presenza di una quantità minore o maggiore di virus. I dati al momento non sono ancora definitivi ma certamente questo rappresenta un aspetto non secondario sia sotto il profilo epidemiologico che clinico. Vengono peraltro raccomandati animali che potrebbero essere utilizzati per questo fine.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

ESTENSORE : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO CICCOZZI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Vöhringer, H. S. et al. Nature. Genomic reconstruction of the SARS-CoV-2 epidemic in England. https://www.nature.com/articles/s41586-021-04069-y_reference.pdf</p>	<p>The evolution of the SARS-CoV-2 pandemic continuously produces new variants, which warrant timely epidemiological characterisation. Here we use the dense genomic surveillance generated by the COVID-19 Genomics UK Consortium to reconstruct the dynamics of 71 different lineages in each of 315 English local authorities between September 2020 and June 2021. This analysis reveals a series of sub-epidemics that peaked in the early autumn of 2020, followed by a jump in transmissibility of the B.1.1.7/Alpha lineage. Alpha grew when other lineages declined during the second national</p>	<p>Questo lavoro descrive l'andamento epidemiologico delle varianti di SARS-CoV-2 in Inghilterra. Il fatto che la variante Delta abbia preso piede in aprile/maggio, quando i casi dovuti alla variante Alfa stavano diminuendo ha fortemente mascherato la reale portata dell'impatto della variante virale Delta. Ciò sottolinea la necessità di una sorveglianza genomica efficace per elaborare strategie di controllo tempestive.</p> <p>Commento : Questo articolo punta i riflettori sull'importanza oggettiva del consorzio inglese nato a marzo del 2020 per una sorveglianza genomica sequenziando random il 10% di tutti i tamponi covid positivi. Quindi si sottolinea la necessità di una sorveglianza epidemiologico molecolare che possa spiegare l'andamento evolutivo ed epidemiologico delle varianti.</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>lockdown and regionally tiered restrictions between November and December 2020. A third more stringent national lockdown suppressed Alpha and eliminated nearly all other lineages in early 2021. However, a series of variants (mostly containing the spike E484K mutation) defied these trends and persisted at moderately increasing proportions. Accounting for sustained introductions, however, indicates that their transmissibility is unlikely to have exceeded that of Alpha. Finally, B.1.617.2/Delta was repeatedly introduced to England and grew rapidly in the early summer of 2021, constituting approximately 98% of sampled SARS-CoV-2 genomes on 26 June.</p>	
<p>Robilotti E.V., et al. Clin Infect Dis Clinical and Genomic Characterization of SARS CoV-2 infections in mRNA Vaccinated Health Care Personnel in New York City https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab886/6396142?login=true</p>	<p>Background: Vaccine-induced clinical protection against SARS CoV-2 variants is an evolving target. There is limited genomic level data on SARS CoV-2 breakthrough infections and vaccine effectiveness (VE) since the global spread of the B.1.617.2 (Delta) variant.</p> <p>Methods: In a retrospective study from November 1st, 2020 - August 31st , 2021, divided as pre-Delta and Delta-dominant periods, laboratory-confirmed SARS CoV-2 infections among Healthcare personnel (HCP) at a large tertiary cancer center in New York City (NYC) were examined to compare the weekly infection rate-ratio in vaccinated, partially vaccinated, and unvaccinated HCP. We describe the clinical and genomic epidemiologic features of post-vaccine infections to assess for selection</p>	<p>Uno studio retrospettivo su >13000 operatori sanitari ha mostrato che l'efficacia dei vaccini a mRNA contro l'infezione da SARS-CoV-2 è stata del 94% durante i primi 5 mesi di follow-up, con una riduzione al 75% durante il successivo periodo di dominanza Delta. Non ci sono state variazioni dell'efficacia in termini di ospedalizzazioni.</p> <p>Commento : Articolo interessante che descrive uno studio retrospettivo su operatori sanitari in due periodi differenti caratterizzati da dominanza prima del virus Alfa (pre Delta) e poi dal virus Delta. Importante come gli autori descrivono come in una coorte di 13658 operatori sanitari con il 90% vaccinati con almeno una dose, l'efficacia vaccinale diminuisca dal 94.5% nel periodo pre Delta, al 75.6% nel periodo di circolazione prevalente del virus Delta. Durante tutto il periodo di studio si era poi evidenziata una forte</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>of VOC/VOI in the early post-vaccine period and impact of B.1.617.2 (Delta) variant domination on VE.</p> <p>Results: Among 13,658 HCP in our cohort, 12,379 received at least one dose of an mRNA vaccine. In the pre-Delta period overall VE was 94.5%. WGS of 369 isolates in the pre-Delta period did not reveal a clade bias for VOC/VOI specific to post-vaccine infections. VE in the Delta dominant phase was 75.6%. No hospitalizations occurred among vaccinated HCP in the entire study period, compared to 17 hospitalizations and one death among unvaccinated HCP.</p> <p>Conclusions: Findings show high VE among HCP in NYC in the pre-Delta phase, with moderate decline in VE post-Delta emergence. SARS CoV-2 clades were similarly distributed among vaccinated and unvaccinated infected HCP without apparent clustering during the pre-Delta period of diverse clade circulation. Strong vaccine protection against hospitalization was maintained through the entire study period.</p>	<p>protezione contro l'ospedalizzazione indipendentemente dalla fase pre Delta e Delta.</p>
<p>Nanduri S., et al. MMWR Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and</p>	<p>No abstract available</p>	<p>Questo lavoro è stato accostato al precedente poichè affronta lo stesso tema dalla prospettiva dell'altra popolazione sottoposta a vaccinazione con vaccini a mRNA : i residenti delle RSA in cui l'epidemiologia dell'infezione si è nuovamente modificata.</p> <p>Due dosi di vaccini mRNA erano efficaci per il 74,7% contro l'infezione da SARS-CoV-2 tra i residenti nelle case di cura all'inizio del programma di vaccinazione (marzo-maggio 2021). Da giugno a luglio 2021, quando la variante Delta è</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

<p>During Widespread Circulation of the SARS- CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant - National Healthcare Safety Network, March 1-August 1, 2021</p> <p>https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7034e3-H.pdf</p>		<p>diventata predominante, l'efficacia è scesa significativamente (53,1%).</p>
---	--	--

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

PEDIATRIA

ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI

COMMENTO CRITICO : PROF. ANDREA PESSION

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Lael M Yonker et al. The Journal of Infectious Diseases Virologic features of SARS-CoV-2 infection in children https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab509/6396772</p>	<p>Background Data on pediatric COVID-19 has lagged behind adults throughout the pandemic. An understanding of SARS-CoV-2 viral dynamics in children would enable data-driven public health guidance.</p> <p>Methods Respiratory swabs were collected from children with COVID-19. Viral load was quantified by RT-PCR; viral culture was assessed by direct observation of cytopathic effects and semiquantitative viral titers. Correlations with age, symptom duration, and disease severity were analyzed. SARS-CoV-2 whole genome sequences were compared with contemporaneous sequences.</p> <p>Results</p>	<p>CONTENUTO: Studio osservazionale condotto negli USA con l'obiettivo di analizzare le caratteristiche virologiche fondamentali di SARS-Cov-2 in una popolazione di 110 bambini con manifestazioni cliniche diverse. L'età non si è dimostrata influente sulla carica virale. La contagiosità era più elevata nei bambini nei primi cinque giorni di malattia, i bambini asintomatici e sintomatici possono avere elevate cariche virali di SARS-Cov-2 vivo, infettivo, indipendentemente dalla gravità della malattia.</p> <p>COMMENTO: L'impatto del virus sui bambini e il ruolo che i bambini giocano in questa pandemia è stato poco studiato ed è ancora poco noto. Inizialmente, i dati epidemiologici suggerivano che i bambini potessero essere relativamente risparmiati dall'infezione, tuttavia, quando il test COVID-19 è diventato più disponibile, è stato sempre più evidente che i</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

110 children with COVID-19 (median age 10 years, range 2 weeks-21 years) were included in this study. Age did not impact SARS-CoV-2 viral load. Children were most infectious within the first five days of illness, and severe disease did not correlate with increased viral loads. Pediatric SARS-CoV-2 sequences were representative of those in the community and novel variants were identified.

Conclusions

Symptomatic and asymptomatic children can carry high quantities of live, replicating SARS-CoV-2, creating a potential reservoir for transmission and evolution of genetic variants. As guidance around social distancing and masking evolves following vaccine uptake in older populations, a clear understanding of SARS-CoV-2 infection dynamics in children is critical for rational development of public health policies and vaccination strategies to mitigate the impact of COVID-19.

bambini possono essere infettati dalla SARS-CoV-2 a tassi paragonabili a quelli degli adulti. Ad oggi quella pediatrica è l'età con i più alti tassi di infezione, il che probabilmente riflette una combinazione di aumento del numero di infezioni tra i bambini combinato con l'aumento dei tassi di vaccinazione tra gli adulti. La maggior parte dei bambini ha generalmente sintomi più lievi quando infettati da SARS-CoV-2, anche se un piccolo sottoinsieme di individui sviluppa una malattia in forma grave. Questo lavoro riporta un dato preciso negli USA : oltre 300 decessi su oltre 16.000 bambini ricoverati per COVID-19 acuta. Una comprensione di base delle caratteristiche virali dell'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini è un prerequisito necessario per comprendere la patogenesi di gravi presentazioni di COVID-19.

Con l'emergere di varianti virali che aumentano il potenziale di trasmissione e/o riducono l'efficacia del vaccino, l'importanza di identificare i potenziali serbatoi di replicazione e trasmissione virale è quanto mai rilevante. Dunque definire le caratteristiche virologiche dell'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini e il loro potenziale di trasmissione del virus da parte dei bambini faciliterà il processo decisionale in materia di salute pubblica per le popolazioni pediatriche (frequenza scolastica, quarantena, vaccinazioni in età <12 anni).

I risultati di questo studio suggeriscono che le popolazioni pediatriche, specie perchè non vaccinate, hanno il potenziale per servire come serbatoio comunitario di virus che si replica attivamente, con implicazioni sia per le nuove ondate di infezione che per l'evoluzione delle varianti virali.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

<p>Rebecca C. Woodruff et al.</p> <p>Pediatrics</p> <p>Risk Factors for Severe COVID-19 in Children</p> <p>https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2021/10/21/peds.2021-053418.full.pdf</p>	<p>Objectives: Describe population-based rates and risk factors for severe COVID-19 (i.e., intensive care unit admission, invasive mechanical ventilation, or death) among hospitalized children. Methods: During March 2020–May 2021, the COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) identified 3,106 children with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection who were hospitalized in 14 states. Among a subset of 2,293 children primarily admitted for COVID-19, we used multivariable generalized estimating equations to generate adjusted risk ratios (aRRs) and 95% confidence intervals (CI) of the association between demographic and medical characteristics abstracted from patient electronic medical records and severe COVID-19. We calculated age-adjusted cumulative population-based rates of severe COVID-19 among all children.</p> <p>Results: Approximately 30% of hospitalized children had severe COVID-19 and 0.5% died during hospitalization. Among hospitalized children aged <2 years, chronic lung disease (aRR = 2.2, CI 1.1-4.3), neurologic disorders (aRR = 2.0, CI 1.5-2.6), cardiovascular disease (aRR = 1.7, CI 1.2-2.3), prematurity (aRR= 1.3, CI 1.1-2.2) and airway abnormality (aRR= 1.6, CI : 1.1-2.2) were associated with severe COVID-19. Among hospitalized children aged 2-17 years, feeding tube dependence (aRR= 2.0, CI : 1.5-2.5), diabetes mellitus (aRR=1.9, CI : 1.6-2.3) and obesity (aRR= 1.2, CI : 1.0-1.4) were associated with severe COVID-19. Severe COVID-19 occurred among 12.0 per 100,000 children aged <18 years, and was</p>	<p>CONTENUTO : Studio osservazionale condotto negli USA su circa 3000 bambini identificati tramite un network nazionale di sorveglianza con l'obiettivo di individuare i fattori di rischio di infezione severa da SARS-CoV2 (intesa come necessità di ricovero in terapia intensiva, ventilazione meccanica invasiva o decesso). Il 30% dei bambini ricoverati hanno avuto una forma grave e lo 0.5% è deceduta durante il ricovero. Tra i bambini <2 anni i fattori di rischio evidenziati erano la pregressa patologia polmonare cronica e cardiovascolare, alterazioni neurologiche, prematurità e le alterazioni delle vie respiratorie; fra i bambini fra i 2 e i 17 anni invece sono stati evidenziati la nutrizione artificiale, il diabete e l'obesità.</p> <p>COMMENTO : anche questo studio rafforza, con numeri quanto mai importanti e ottima metodologia d'indagine, il concetto che inevitabilmente, anche per l'età pediatrica e adolescenziale, la presenza di una o più comorbidità croniche, comporta un maggior rischio di infezione severa da SARS-CoV2. E' dunque lapalissiano come anche per queste fasce d'età ben si è fatto a promuovere una rapida, prioritaria e capillare copertura vaccinale per i soggetti fragili d'età >12 anni e ben si farà a seguire una simile strategia per i più piccoli tra cui spiccano sempre e comunque i grandi prematuri.</p>
--	--	--

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>highest among infants, Hispanic children, and non- Hispanic Black children.</p> <p>Conclusions : Results identify children at potentially higher risk of severe disease who may benefit from COVID-19 prevention efforts, including vaccination. Rates of severe COVID-19 establish a baseline for monitoring changes in pediatric illness severity following increased availability of COVID-19 vaccines and the emergence of new variants.</p>	
<p>Ulrike Ravens-Sieberer et al.</p> <p>European Child & Adolescent Psychiatry</p> <p>Quality of life and mental health in children and adolescents during the first year of the COVID-19 pandemic: results of a two-wave nationwide population-based study</p> <p>https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00787-021-01889-1.pdf</p>	<p>Background: The COVID-19 pandemic has disrupted the lives of children and adolescents worldwide. The German COPSYP study is among the first population-based longitudinal studies to examine the mental health impact of the pandemic. The objective of the study was to assess changes in health-related quality of life (HRQoL) and mental health in children and adolescents and to identify the associated risk and resource factors during the pandemic.</p> <p>Methods: A nationwide longitudinal survey was conducted with two waves during the pandemic (May/June 2020 and December 2020/January 2021). In total, n = 1923 children and adolescents aged 7 to 17 years and their parents participated (retention rate from wave 1 to wave 2: 85%). The self-report and parent-proxy surveys assessed HRQoL (KIDSCREEN-10), mental health problems (SDQ with the subscales emotional problems, conduct problems, hyperactivity, and peer problems), anxiety (SCARED), depressive symptoms (CES-DC, PHQ-2) and psychosomatic complaints (HBSC-SCL). Mixed model panel regression analyses were conducted to examine</p>	<p>CONTENUTO : Studio longitudinale nazionale (Germania) condotto durante le due ondate della pandemia da SARS-CoV2 (maggio/giugno 2020 e dicembre 2020/gennaio 2021) con l'obiettivo di valutare i cambiamenti nella qualità della vita e nella salute mentale dei bambini e degli adolescenti. Sono stati arruolati in totale circa 1900 bambini e adolescenti dai 7 ai 17 anni con i loro genitori. E' emerso che la qualità della vita dei bambini e adolescenti è peggiorata durante la pandemia, sono aumentati nel tempo i problemi emotivi, i problemi di salute mentale, l'ansia, i sintomi depressivi e psicosomatici; tuttavia il cambiamento dei problemi globali di salute mentale dalla prima alla seconda ondata non è stato significativo. I bambini socialmente svantaggiati e quelli con genitori mentalmente oppressi erano particolarmente a rischio di compromissione della salute mentale, mentre il sesso femminile, l'età più avanzata, un clima familiare positivo e un sostegno sociale erano associati a minore insorgenza di problemi di salute mentale.</p> <p>COMMENTO : l'interpretazione di questi studi deve essere attentamente valutata in considerazione delle realtà socio-culturali in cui sono stati condotti. E' ovvio infatti che i fattori</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

	<p>longitudinal changes in mental health and to identify risk and resource factors.</p> <p>Results: The HRQoL of children and adolescents decreased during the pandemic, and emotional problems, peer-related mental health problems, anxiety, depressive and psychosomatic symptoms increased over time, however the change in global mental health problems from wave 1 to wave 2 was not significant, and some changes were negligible. Socially disadvantaged children and children of mentally burdened parents were at particular risk of impaired mental health, while female gender and older age were associated with fewer mental health problems. A positive family climate and social support supported the mental health of children and adolescents during the pandemic.</p> <p>Discussion: Health promotion, prevention and intervention strategies could support children and adolescents in coping with the pandemic and protect and maintain their mental health.</p>	<p>socioculturali in cui la famiglia e tutti i sistemi di supporto ad essa si sono trovati ad affrontare la pandemia siano diversi nei diversi paesi anche d'Europa. Il lavoro, molto ben condotto sotto il profilo del metodo, rivela comunque quello che è stato evidenziato da altri studi e non poteva sfuggire, e non è sfuggito, a nessun operatore d'area pediatrica impegnato, a qualunque livello ed in qualunque ruolo, nell'assistenza al minore durante questi mesi pandemici. Quella pediatrica è un'età fragile che ha sofferto più di altre dei provvedimenti imposti per il controllo dell'infezione pandemica. La famiglia è il punto di forza della nostra società e dunque è su questo istituto che dovremmo indirizzare maggiori risorse perchè si riduca al minimo il prezzo che soprattutto i più fragili hanno pagato e pagheranno in termini di qualità di vita e salute mentale. A nessun lettore attento, sfuggirà comunque la domanda delle domande, ma quali e quanti di questi danni si rifletterà nello sviluppo delle future generazioni? Dovremmo porre attenzione per anni sulle cicatrici che questa piccola 'guerra mondiale' ha lasciato sul tessuto sociale della nostra civiltà.</p>
<p>Alana K. Otto et al.</p> <p>Pediatrics</p> <p>Medical Admissions Among Adolescents With Eating Disorders</p>	<p>BACKGROUND AND OBJECTIVES Emerging data suggest the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has been associated with worsening symptoms of eating disorders (EDs) among both adults and adolescents. With this study, we sought to determine if medical admission patterns among adolescents admitted to our institution for restrictive EDs changed during the pandemic, relative to prepandemic counts of admissions per month.</p>	<p>CONTENUTO : Studio retrospettivo osservazionale condotto in Michigan su pazienti tra i 10 e i 23 anni ricoverati per disturbi restrittivi del comportamento alimentare da Aprile 2020 a Marzo 2021, confrontati con i ricoveri pre-pandemia. L'analisi ha evidenziato che i ricoveri per disturbi del comportamento alimentare sono risultati significativamente aumentati durante la pandemia COVID-19. Le caratteristiche demografiche invece erano sovrapponibili fra i ricoveri pre-pandemia e quelli nel corso della pandemia, con un aumento</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

During the COVID-19 Pandemic

<https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/148/4/e2021052201.full.pdf>

METHODS We performed a chart review of patients aged 10 to 23 years admitted to our children's hospital for restrictive EDs from March 2017 through March 2021 and completed an interrupted time series analysis of admission counts per month. Demographic variables for admitted patients were compared by using χ^2 , Fisher's exact, and 2-sample t tests.

RESULTS ED-related medical admissions at our institution increased significantly during the COVID-19 pandemic. The total number of admissions during the first 12 months of the COVID-19 pandemic (April 1, 2020, through March 31, 2021, n = 125) was more than double the mean number of admissions per year for the same time frame (April 1 through March 31) for the previous 3 years (mean = 56). Patient demographics were similar before and during the pandemic, with the exception that patients admitted during the COVID-19 pandemic were less likely than those admitted before the pandemic to have public insurance.

CONCLUSIONS Medical admissions related to restrictive EDs among adolescents increased significantly during the COVID-19 pandemic. Pediatric providers in a variety of settings should be prepared to care for adolescents with restrictive EDs during the pandemic.

dei pazienti con assicurazione sanitaria privata rispetto all'era pre-COVID.

COMMENTO : ancora in linea con gli studi che misurano l'evidente fenomeno dei danni che la pandemia e le conseguenti misure restrittive imposte per un suo rapido controllo, anche questa ulteriore dimostrazione di incremento dei disturbi del comportamento alimentare (DCA). Anche in Italia il fenomeno è stato evidente durante e dopo il lockdown in entrambe le facce della stessa medaglia : anoressia e obesità. In estrema sintesi secondo i dati della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale tre i punti chiave :

- Le misure di contenimento dell'epidemia hanno costretto i bambini ad una maggiore sedentarietà ed in particolare il maggior tempo di utilizzo di computer, TV e videogiochi sia per le attività scolastiche che per la comunicazione sociale ha contribuito ad aumentare il numero degli spuntini, con conseguente aumento del peso.

- I bambini obesi hanno una più alta incidenza di forme severe di COVID-19: l'aumentata espressione di ACE2 nei soggetti obesi porta ad un aumento dell'ingresso del virus ed inoltre l'elevata adiposità viscerale può aumentare i livelli di citochine infiammatorie correlate alla gravità del COVID-19.

- L'aumentata esposizione ai social media dovuta alle restrizioni del lockdown ha amplificato l'importanza dell'immagine corporea inducendo in adolescenti predisposti un aumento dell'incidenza di DCA.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

CLINICA E TERAPIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Carlo Torti

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>RECOVERY Collaborative Group</p> <p>The Lancet Respiratory Medicine</p> <p>Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial</p> <p>https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2821%2900435-5</p>	<p>Background Colchicine has been proposed as a treatment for COVID-19 based on its anti-inflammatory actions. We aimed to evaluate the efficacy and safety of colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19.</p> <p>Methods In this streamlined, randomised, controlled, open-label trial, underway at 177 hospitals in the UK, two hospitals in Indonesia, and two hospitals in Nepal, several possible treatments were compared with usual care in patients hospitalised with COVID-19. Patients were eligible for inclusion in the study if they were admitted to hospital with clinically suspected or laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection and had no medical history that might, in the opinion of the attending clinician, put the patient at significant risk if they were to participate in the trial.</p> <p>Eligible and consenting adults were randomly assigned (1:1) to receive either usual standard of care alone (usual care group) or usual standard of care plus colchicine (colchicine group) using web-based simple (unstratified) randomisation with allocation concealment. Participants received colchicine 1 mg after randomisation followed by 500 µg 12 h later and then 500 µg twice a day by mouth or nasogastric tube for 10</p>	<p>In questo trial clinico randomizzato controllato open-label condotto da novembre 2020 a marzo 2021 in 177 centri in UK, 2 in Indonesia e 2 in Nepal, pazienti ricoverati con diagnosi di COVID-19 sono stati assegnati con un rapporto 1:1 a ricevere terapia standard oppure terapia standard più colchicina. I risultati hanno mostrato che non ci sono differenze significative tra i due gruppi in termini di mortalità a 28 giorni (outcome primario), durata di ricovero, percentuale di pazienti dimessi entro 28 giorni e rischio di progressione di malattie verso ventilazione meccanica o morte (outcome secondari).</p> <p>COMMENTO: Lo studio RECOVERY ha dimostrato come l'utilizzo di colchicina in pazienti ospedalizzati con COVID-19 non si associ a un significativo effetto sulla mortalità, durata di ospedalizzazione, rischio di progressione verso la ventilazione meccanica invasiva e morte.</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

days in total or until discharge. Dose frequency was halved for patients receiving a moderate CYP3A4 inhibitor (eg, diltiazem), patients with an estimated glomerular filtration rate of less than 30 mL/min per 1.73m², and those with an estimated bodyweight of less than 70 kg. The primary outcome was 28-day mortality, secondary endpoints included time to discharge, the proportion of patients discharged from hospital within 28 days, and, in patients not on invasive mechanical ventilation at randomisation, a composite endpoint of invasive mechanical ventilation or death. All analyses were by intention-to-treat. The trial is registered with ISRCTN, 50189673, and [ClinicalTrials.gov, NCT04381936](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04381936).

Findings Between Nov 27, 2020, and March 4, 2021, 11 340 (58%) of 19 423 patients enrolled into the RECOVERY trial were eligible to receive colchicine; 5610 (49%) patients were randomly assigned to the colchicine group and 5730 (51%) to the usual care group. Overall, 1173 (21%) patients in the colchicine group and 1190 (21%) patients in the usual care group died within 28 days (rate ratio 1.01 [95% CI 0.93 to 1.10]; p=0.77). Consistent results were seen in all prespecified subgroups of patients. Median time to discharge alive (10 days [IQR 5 to >28]) was the same in both groups, and there was no significant difference in the proportion of patients discharged from hospital alive within 28 days (3901 [70%] patients in the colchicine group and 4032 [70%] usual care group; rate ratio 0.98 [95% CI 0.94 to 1.03]; p=0.44). In those not on invasive mechanical ventilation at baseline, there was no significant difference in the proportion meeting the composite endpoint of invasive mechanical ventilation or death (1344 [25%] in the colchicine group vs 1343 [25%] patients in the usual care group; risk ratio 1.02 [95% CI 0.96 to 1.09]; p=0.47).

Interpretation In adults hospitalised with COVID-19, colchicine was not associated with reductions in 28-day mortality, duration of hospital stay, or risk of progressing to invasive mechanical ventilation or death.

Risulta essere, ad oggi, lo studio con la maggiore dimensione campionaria, considerando che sono stati condotti solo tre *trial* clinici randomizzati ma che non dispongono della potenza statistica, dato l'esiguo campione disponibile. Inoltre, i primi due *trial* hanno dimostrato una riduzione di due giorni di ospedalizzazione e un miglioramento del quadro polmonare ma i pazienti erano sottoposti a trattamento con idrossiclorochina in associazione a desametasone e, pertanto, non sono comparabili con i risultati ottenuti dallo studio RECOVERY oltre che non affidabili nel valutare gli effetti della colchicina sulla mortalità. Lo studio RECOVERY invece, con più di 11000 partecipanti e più di 2000 decessi, ha un eccellente potere statistico per identificare modesti benefici del trattamento.

E' però importante considerare come il protocollo abbia definito un massimo di 10 giorni di trattamento con colchicina per cui non possiamo escludere un possibile beneficio derivante da una durata maggiore di terapia. Peraltro, la maggior parte dei partecipanti ha terminato colchicina prima dei 10 giorni o per morte o per dimissione dall'ospedale o a discrezione del clinico e la maggior parte dei pazienti assumeva terapia corticosteroidica concomitante.

Riteniamo ancora oggetto di interesse condurre valutazioni sulla efficacia e sicurezza della colchicina nella prevenzione dell'ospedalizzazione, progressione di malattia e morte nei pazienti affetti da COVID-19 non ospedalizzati, dal momento che uno dei pochi

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

		<p>studi disponibili (COLCORONA) è stato interrotto prematuramente. Infatti, se nei pazienti ospedalizzati e con malattia moderata-severa da COVID-19 la colchicina non si è dimostrata efficace nella riduzione della mortalità e della durata dell'ospedalizzazione, dai pochi studi emergenti è stato dimostrato un effetto di riduzione della necessità di ospedalizzazione e del rischio di morte nei pazienti non ospedalizzati, facendo presupporre che l'effetto anti-infiammatorio di colchicina possa essere sufficiente a interferire positivamente con i <i>pathway</i> di infiammazione, almeno nelle forme lievi-moderate di COVID-19.</p>
<p>Izadi Z et al JAMA Network Open Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitors and the Risk of Hospitalization or Death Among Patients With Immune-Mediated Inflammatory Disease and COVID-19 https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785080</p>	<p>Importance Although tumor necrosis factor (TNF) inhibitors are widely prescribed globally because of their ability to ameliorate shared immune pathways across immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), the impact of COVID-19 among individuals with IMIDs who are receiving TNF inhibitors remains insufficiently understood. Objective To examine the association between the receipt of TNF inhibitor monotherapy and the risk of COVID-19–associated hospitalization or death compared with other commonly prescribed immunomodulatory treatment regimens among adult patients with IMIDs. Design, Setting, and Participants This cohort study was a pooled analysis of data from 3 international COVID-19 registries comprising individuals with rheumatic diseases, inflammatory bowel disease, and psoriasis from March 12, 2020, to February 1, 2021. Clinicians directly reported COVID-19 outcomes as well as demographic and clinical characteristics of individuals with IMIDs and confirmed or suspected COVID-19 using online data entry portals. Adults (age ≥18 years) with a diagnosis of</p>	<p>Studio di coorte volto a valutare l'associazione tra monoterapia con inibitori del tumor-necrosis factor (TNF) e rischio di ospedalizzazione o morte per COVID-19 in pazienti adulti affetti da malattia infiammatoria immuno-mediata (IMID). In particolare sono stati inclusi pazienti affetti da artriti infiammatorie, malattie infiammatorie croniche intestinali e psoriasi presenti su 3 registri internazionali dal 12 marzo 2020 al 1 febbraio 2021. I pazienti in terapia con inibitori del TNF sono stati posti a confronto con pazienti che ricevevano altri trattamenti immunomodulatori, quali metotrexate, azatioprina e inibitori di Jak. Lo studio ha dimostrato che i pazienti in monoterapia con farmaci anti-TNF avevano un rischio significativamente più basso di ospedalizzazione o morte per COVID-19 in confronto</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

inflammatory arthritis, inflammatory bowel disease, or psoriasis were included.

Exposures Treatment exposure categories included TNF inhibitor monotherapy (reference treatment), TNF inhibitors in combination with methotrexate therapy, TNF inhibitors in combination with azathioprine/6-mercaptopurine therapy, methotrexate monotherapy, azathioprine/6-mercaptopurine monotherapy, and Janus kinase (Jak) inhibitor monotherapy.

Main Outcomes and Measures The main outcome was COVID-19-associated hospitalization or death. Registry-level analyses and a pooled analysis of data across the 3 registries were conducted using multilevel multivariable logistic regression models, adjusting for demographic and clinical characteristics and accounting for country, calendar month, and registry-level correlations.

Results A total of 6077 patients from 74 countries were included in the analyses; of those, 3215 individuals (52.9%) were from Europe, 3563 individuals (58.6%) were female, and the mean (SD) age was 48.8 (16.5) years. The most common IMID diagnoses were rheumatoid arthritis (2146 patients [35.3%]) and Crohn disease (1537 patients [25.3%]). A total of 1297 patients (21.3%) were hospitalized, and 189 patients (3.1%) died. In the pooled analysis, compared with patients who received TNF inhibitor monotherapy, higher odds of hospitalization or death were observed among those who received a TNF inhibitor in combination with azathioprine/6-mercaptopurine therapy (odds ratio [OR], 1.74; 95% CI, 1.17-2.58; $P=.006$), azathioprine/6-mercaptopurine monotherapy (OR, 1.84; 95% CI, 1.30-2.61; $P=.001$), methotrexate monotherapy (OR, 2.00; 95% CI, 1.57-2.56; $P<.001$), and Jak inhibitor monotherapy (OR, 1.82; 95% CI, 1.21-2.73; $P=.004$) but not among those who received a TNF inhibitor in combination with methotrexate therapy (OR, 1.18; 95% CI, 0.85-1.63; $P=.33$). Similar findings were obtained in analyses that

a pazienti che ricevevano altri trattamenti immunomodulatori.

COMMENTO: COVID-19 è in grado di provocare una aberrante risposta infiammatoria nota come tempesta citochinica peggiorando la gravità di malattia del paziente che ne è affetto. Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) vengono utilizzati nei pazienti con malattie infiammatorie (reumatiche, IBD, psoriasiche) diminuendo i livelli della tale citochina ad attività pro-infiammatoria.

Questo studio ha cercato di chiarire se l'uso di inibitori del TNF in questa tipologia di pazienti con concomitante infezione da SARS-CoV-2 potesse ridurre o associarsi ad aumentato rischio di decesso o ospedalizzazione (*outcome* dello studio). Gli autori hanno quindi raccolto i dati di 6077 pazienti affetti da malattie infiammatorie da tre registri internazionali che raccoglievano i dati di pazienti con IBD, malattia reumatica e psoriasica ed erano altresì COVID-19 positivi.

Gli inibitori del TNF che venivano analizzati nello studio includevano adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab; questi venivano comparati in monoterapia rispetto alla combinazione degli stessi con metotrexato o azatioprina/6-mercaptopurina. Inoltre anche il metotrexato e l'azatioprina/6-mercaptopurina venivano valutati come monoterapia, così come gli inibitori della Janus

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

accounted for potential reporting bias and sensitivity analyses that excluded patients with a COVID-19 diagnosis based on symptoms alone. Conclusions and Relevance In this cohort study, TNF inhibitor monotherapy was associated with a lower risk of adverse COVID-19 outcomes compared with other commonly prescribed immunomodulatory treatment regimens among individuals with IMiDs.

chinasi (Jak) come tofacitinib, baricitinib e upadacitinib.

Dai risultati di tale studio si evince come:

- Il trattamento in monoterapia utilizzando gli inibitori del TNF sia associato ad un rischio inferiore di decesso o di ospedalizzazione rispetto al trattamento di combinazione anti-TNF con azatioprina/6-mercaptopurina.
- Il trattamento in monoterapia utilizzando gli inibitori del TNF sia associato ad un rischio inferiore di decesso o di ospedalizzazione rispetto al trattamento con le altre classi di farmaci utilizzati in monoterapia (metotrexato, azatioprina/6-mercaptopurina, inibitore di Jak).
- Il trattamento in monoterapia utilizzando gli inibitori del TNF non sia associato ad un rischio aumentato di decesso o di ospedalizzazione rispetto al trattamento di combinazione anti-TNF con metotrexato.

Tale studio sembra quindi suggerire un vantaggio in termini di riduzione del rischio di decesso e ospedalizzazione nei pazienti COVID-19 positivi e affetti da malattia infiammatoria nell'utilizzo della sola monoterapia con anti-TNF.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

Valutando attentamente il disegno del *trial* ed i criteri di selezione del campione si possono osservare punti di forza ma anche alcune limitazioni dello stesso:

- Tra i punti di forza si evidenzia la elevata numerosità del campione e la specifica nella compilazione di tali registri sull'attività o meno della malattia infiammatoria intestinale dei pazienti inclusi nella valutazione.
- Tra le limitazioni osserviamo:
 - o l'età media dei pazienti molto giovane (circa 50 anni);
 - o la non uniformità nella diagnosi di COVID-19 dei pazienti inclusi nello studio (gli autori specificano come in alcuni casi la diagnosi si basava su test molecolari, in altri sia su test sierologici piuttosto che indagini radiologiche ed in alcuni casi solo sulla presenza di sintomi sospetti per COVID-19;
 - o non vi è una specifica sulla tipologia dei trattamenti precedentemente utilizzati dai pazienti per la patologia infiammatoria di base né sulla loro durata;

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

		<ul style="list-style-type: none"> ○ i criteri di ospedalizzazione non sono ovviamente standardizzati dato che i dati dei pazienti in analisi derivava da registri internazionali; ○ i pazienti inclusi nella analisi non sono stati stratificati per gravità di malattia COVID-19 relata. <p>In conclusione, i risultati dello studio in oggetto possono costituire il punto di partenza per <i>trial</i> che siano randomizzati e controllati, che si basino su criteri diagnostici per COVID-19 uniformi e che utilizzino standardizzati criteri di ospedalizzazione dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2.</p>
<p>Maisonasse P et al Nature Communications COVA1-18 neutralizing antibody protects against SARS-CoV-2 in three preclinical models https://www.nature.com/articles/s41467-021-26354-0.pdf</p>	<p>Effective treatments against Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are urgently needed. Monoclonal antibodies have shown promising results in patients. Here, we evaluate the in vivo prophylactic and therapeutic effect of COVA1-18, a neutralizing antibody highly potent against the B.1.1.7 isolate. In both prophylactic and therapeutic settings, SARS-CoV-2 remains undetectable in the lungs of treated hACE2 mice. Therapeutic treatment also causes a reduction in viral loads in the lungs of Syrian hamsters. When administered at 10 mg kg⁻¹ one day prior to a high dose SARS-CoV-2 challenge in cynomolgus macaques, COVA1-18 shows very strong antiviral activity in the upper respiratory compartments. Using a mathematical model, we estimate that COVA1-18 reduces viral infectivity by more than 95% in these compartments, preventing lymphopenia and extensive lung lesions. Our findings demonstrate that COVA1-18 has a strong antiviral activity in</p>	<p>Studio pre-clinico in vivo su 3 modelli animali (topo, criceto e macaco) sull'effetto profilattico e terapeutico di COVA1-18, anticorpo monoclonale neutralizzante altamente efficace contro la variante B.1.1.7 di SARS-CoV-2. COVA1-18 si è dimostrato efficace su tutti e 3 i modelli animali nel ridurre di più del 95% l'infettività virale nelle alte vie respiratorie e nel prevenire l'insorgenza di linfopenia e di danno polmonare grave. La dimostrazione in questo studio preclinico della sua potente attività antivirale, rende COVA1-18 un buon candidato per successivi studi clinici.</p>

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

three preclinical models and could be a valuable candidate for further clinical evaluation.

COMMENTO: Nonostante lo sviluppo di vaccini efficaci, l'insorgenza di nuove varianti virali e la possibilità che alcuni soggetti risultino non responsivi all'immunizzazione rende centrale il ruolo degli anticorpi monoclonali neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 nella cura della malattia e nel controllo tempestivo dei focolai epidemici, questo studio sperimentale si inquadra in questo contesto.

Si dimostra l'efficacia del nuovo anticorpo COVA1-18:

- *in vitro* COVA1-18 inibisce fortemente la replicazione e l'efficacia non è inficiata da alcuni polimorfismi a singolo nucleotide del virus. Il risultato è reso più robusto dalla collaborazione tra più laboratori;
- nel topo, sia che l'infezione venga indotta il giorno prima o quello dopo la somministrazione di COVA1-18, non si osservano segni di replicazione virale nel polmone;
- nel criceto il siero acquisisce potere neutralizzante nei confronti del virus già a tre giorni dall'infezione nella maggior parte dei roditori trattati 24 ore dopo l'inoculo virale e la carica virale polmonare è significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo;
- nel macaco risulta efficace in profilassi pre-esposizione e mostra delle caratteristiche farmacocinetiche interessanti in quanto si distribuisce in tutti gli organi (tranne nel

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

cervello nel quale le concentrazioni potrebbero non essere adeguate a garantire un effettivo potere neutralizzante). Gli animali trattati sviluppano blande alterazioni obiettivamente con la tomografia computerizzata (TC) del polmone. La presenza del virus viene ridotta del 95-99% sia a livello nasofaringeo che tracheale ciò lascia sperare in una ridotta infettività degli animali trattati.

Non è tuttavia possibile, purtroppo, delineare un profilo di sicurezza dell'anticorpo nemmeno nel modello animale dato il numero esiguo degli animali trattati. Inoltre, l'utilizzo della variante inglese per testare l'efficacia del farmaco, in un momento storico nel quale la variante Delta risulta essere la principale causa di COVID-19, rappresenta un'importante limitazione dello studio. Infine, in tutti i modelli sperimentali nel quale l'anticorpo è impiegato a scopo terapeutico, il trattamento è talmente precoce (24 ore) da essere impraticabile in un contesto clinico quotidiano.

Questo nuovo anticorpo monoclonale potrebbe essere un candidato per gli studi clinici, ma è opportuno che ne venga meglio chiarita la sicurezza *in vivo* prima di proporlo per la sperimentazione umana.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

<p>Memel ZN et al</p> <p>The Journal of Infectious Diseases</p> <p>Association of Statins and 28-Day Mortality in Patients Hospitalized with SARS CoV-2 Infection</p> <p>https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jia539/6402971</p>	<p>Background Statins may be protective in SARS-CoV-2 infection. The aim of this study was to evaluate the effect of in-hospital statin use on 28-day mortality and ICU admission among patients with SARS-CoV-2 stratified into 4 groups: those who used statins prior to hospitalization (continued, discontinued) and those who did not (newly initiated, never).</p> <p>Methods In a cohort study of 1179 patients with SARS-CoV-2, chart review was used to assess demographics, laboratory measurements, comorbidities, and time from admission to death, ICU admission, or discharge. Using marginal structural Cox models, we estimated hazard ratios for mortality and ICU admission.</p> <p>Results Among 1179 patients, 676 (57 %) were male, 443 (37 %) were at least 65 years old, and 493 (46%) had a BMI ≥ 30. Inpatient statin use reduced the hazard of death (HR 0.566, P = 0.008). This association held among patients who did and did not use statins prior to hospitalization (HR 0.270, P=0.003; HR 0.493, P=0.038). Statin use was associated with improved time-to-death for patients >65 years, but not patients ≤ 65 years.</p> <p>Conclusion Statin use during hospitalization for SARS-CoV-2 infection was associated with reduced 28-day mortality. Well-designed randomized control trials are needed to better define this relationship.</p>	<p>Studio di coorte su 1179 pazienti ospedalizzati per infezione da SARS-CoV-2 con l'obiettivo di valutare l'associazione tra l'utilizzo intra-ospedaliero di statine e la mortalità a 28 giorni o il ricovero in Terapia Intensiva. I pazienti sono stati stratificati in 4 gruppi: quelli che assumevano statine prima del ricovero (continue o sospese al momento dell'ospedalizzazione) e quelli che non le assumevano (che le hanno iniziate de novo al momento del ricovero o che non le hanno mai assunte). Dall'analisi statistica è emerso che l'utilizzo di statine durante il ricovero per infezione da SARS-CoV-2 (sia come prosecuzione di una terapia domiciliare che come nuova prescrizione) era associato ad un ridotto rischio di mortalità a 28 giorni.</p> <p>COMMENTO: Questo studio conferma i risultati di una serie di osservazioni e di una recente meta-analisi (https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(21)00636-6/fulltext).</p> <p>L'originalità e l'importanza di questo studio deriva dal fatto che mentre negli studi precedenti la prescrizione di statine veniva analizzata in modo piuttosto approssimativo (cioè come farmaco in atto o meno al momento del ricovero), Memel e Collaboratori hanno diviso la popolazione in studio in modo da valutare separatamente coloro che hanno iniziato o sospeso le statine successivamente al ricovero, rispetto ai pazienti che già assumevano tali farmaci prima del</p>
--	---	---

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

ricovero. Questa distinzione è importante in quanto l'assunzione di statine già prima del ricovero potrebbe avere arrecato negli studi precedenti un errore sistematico (*bias*) dovuto al fatto che i pazienti già in terapia potrebbero essere stati quelli meglio seguiti e, quindi, il beneficio di questi farmaci potrebbe essere stato solo apparente, cioè da riferirsi a un migliore stato di salute generale, piuttosto che essere dovuto a un effetto farmacologico diretto.

Vi sono altresì motivi di plausibilità biologica che suggeriscono come la somministrazione di statine possa realmente arrecare benefici clinici ai pazienti: (i) le statine agiscono sull'enzima HMG-CoA reduttasi e con questo meccanismo riducono il rischio di morte nei pazienti con malattia aterosclerotica; (ii) si tratta di farmaci anti-infiammatori che stabilizzano e migliorano la funzione endoteliale compromessa dall'infezione da SARS-CoV-2; (iii) possono interagire in modo potenzialmente utile con Mpro (una proteasi di SARS-CoV-2) o con meccanismi di adesione del virus alla cellula bersaglio.

Anche questo studio, tuttavia, è gravato da alcuni limiti:

- 1) Il farmaco veniva somministrato dopo il ricovero non solo per compensare a una mancata somministrazione prima del ricovero nonostante chiare indicazioni pre-esistenti, ma anche a giudizio clinico. Per questa

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

ragione è possibile che, anche in questo studio, coloro che hanno ricevuto il farmaco siano stati meglio seguiti e, quindi, lo studio in oggetto potrebbe soffrire del *bias* insito anche nei precedenti studi.

- 2) Gli stessi autori ammettono che anche nel loro studio, in quanto osservazionale e nonostante approfonditi controlli, i dati potrebbero non essere completamente affidabili. In particolare, gli autori non sono stati in grado di valutare adeguatamente eventuali sospensioni temporanee delle statine in corso di ricovero.
- 3) I pazienti che hanno interrotto le statine durante il ricovero erano pazienti differenti dagli altri per valori di PCR, troponina, CPK e d-dimero più elevati. Pertanto, questa categoria di pazienti non appare confrontabile con gli altri e merita ulteriori indagini più approfondite.
- 4) I pazienti inviati a cure palliative venivano considerati come decessi scondo quanto pattuito nel disegno dello studio.
- 5) Lo studio offre una finestra di osservazione limitata a 28 giorni e, quindi, nulla si può dire su quanto sia avvenuto nel medio-lungo termine a questi pazienti.
- 6) I risultati non tengono in considerazione l'effetto terapeutico di farmaci importanti come i cortisonici.

COVID-19 REPORT – V SETTIMANA

		<p>In conclusione, sebbene questo studio offra a considerare importanti risultati e obblighi il clinico a valutare attentamente la prescrizione di statine almeno nei pazienti in cui vi sia indicazione per rischi cardio-metabolici in atto, anche in questo caso solo gli studi randomizzati in corso potranno confermare o smentire un reale effetto terapeutico delle statine per COVID-19 (Clinicaltrials.gov Identifiers: NCT04407273, NCT04390074, NCT04348695, NCT04426084, NCT04333407, NCT04380402, NCT04486508).</p>
--	--	--