

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Uddin MKM et al.</p> <p>Microbiol Spectr.</p> <p>Diagnostic Performance of Self-Collected Saliva Versus Nasopharyngeal Swab for the Molecular Detection of SARS-CoV-2 in the Clinical Setting.</p> <p>https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/Spectrum.00468-21</p>	<p>Abstract</p> <p>Coronavirus disease 19 (COVID-19)-caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-has spread rapidly around the world. The global shortage of equipment and health care professionals, diagnostic cost, and difficulty in collecting nasopharyngeal swabs (NPSs) necessitate the use of an alternative specimen type for SARS-CoV-2 diagnosis. In this study, we investigated the use of saliva as an alternative specimen type for SARS-CoV-2 detection. Participants presenting COVID-19 symptoms and their contacts were enrolled at the COVID-19 Screening Unit of Dhaka Hospital of the International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (icddr,b), from July to November 2020. Paired NPS and saliva specimens were collected from each participant. Reverse transcription-</p>	<p>Sempre più attenzione viene posta sul test salivare per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, per via della minor invasività e della facilità di raccolta del campione. In questo studio su 596 partecipanti è stata riscontrata una sensibilità dell'80.3% e una specificità del 99.4% del tampone molecolare su saliva rispetto al tampone molecolare nasofaringeo.</p> <p>Commento: Continuano ad essere pubblicati studi sulla potenzialità della saliva come campione biologico da utilizzare per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2. Questo studio rafforza l'idea che la saliva è un campione biologico affidabile per arrivare alla diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, quando utilizzato per l'indagine molecolare. Ha diversi</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

quantitative PCR (RT-qPCR) was performed to detect SARS-CoV-2. Of the 596 suspected COVID-19-positive participants, 231 (38.7%) were detected as COVID-19 positive by RT-qPCR from at least 1 specimen type. Among the positive cases, 184 (79.6%) patients were identified to be positive for SARS-CoV-2 based on NPS and saliva samples, whereas 45 (19.65%) patients were positive for SARS-CoV-2 based on NPS samples but negative for SARS-CoV-2 based on the saliva samples. Two (0.5%) patients were positive for SARS-CoV-2 based on saliva samples but negative for SARS-CoV-2 based on NPS samples. The sensitivity and specificity of the saliva samples were 80.3% and 99.4%, respectively. SARS-CoV-2 detection was higher in saliva (85.1%) among the patients who visited the clinic after 1 to 5 days of symptom onset. A lower median cycle threshold (C_T) value indicated a higher SARS-CoV-2 viral load in NPS than that in saliva for target genes among the positive specimens. The study findings suggest that saliva can be used accurately for diagnosis of SARS-CoV-2 early after symptom onset in clinical and community settings. **IMPORTANCE** As the COVID-19 pandemic erupted, the WHO recommended the use of nasopharyngeal or throat swabs for the detection of SARS-CoV-2 etiology of COVID-19. The collection of NPS causes discomfort because of its invasive collection procedure. There are considerable risks to health care workers during the collection of these specimens. Therefore, an alternative, noninvasive, reliable, and self-collected specimen was explored in this study. This study investigated the feasibility and suitability of saliva versus NPS for the detection of SARS-CoV-2. Here, we showed that the sensitivity of saliva specimens was 80.35%, which meets the WHO criteria. Saliva is an easy-to-get, convenient, and low-cost specimen

vantaggi rispetto al tampone nasofaringeo perché si ottiene tramite un prelievo non invasivo e non richiede operatori dedicati. Queste osservazioni potrebbero risultare molto importanti per la gestione della pandemia COVID-19.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>that yields better results if it is collected within the first 5 days of symptom onset. Our study findings suggest that saliva can be used in low-resource countries, community settings, and vulnerable groups, such as children and elderly people.</p>	
<p>Laferl H et al. Am J Infect Control. Evaluation of RT-qPCR of mouthwash and buccal swabs for detection of SARS-CoV-2 in children and adults. https://www.ajicjournal.org/action/showPdf?pii=S0196-6553%2821%2900681-7</p>	<p>Abstract</p> <p>Background: The use of nasopharyngeal (NP) swabs as a specimen collection method to diagnose SARS-CoV-2 infection is frequently perceived as uncomfortable by patients and requires trained personnel. In this study, detection rate of SARS-CoV-2 in mouthwash samples and buccal swabs were compared in both children and adults.</p> <p>Material and methods: In patients admitted to hospital with confirmed COVID-19 within the previous 72 hours, NP and buccal swabs as well as mouthwash samples were collected. RT-qPCR was performed on all samples.</p> <p>Results: In total, 170 samples were collected from 155 patients (137 adults and 18 children). Approximately 91.7% of the collected NP swabs were positive in RT-PCR compared to 63.1% of mouthwash samples and 42.4% of buccal swabs. Compared to NP swabs, the sensitivity of using mouthwash was 96.3% and 65.4% for buccal swabs in NP swab samples with a CT value <25. With increasing CT values, sensitivity decreased in both mouthwash and buccal swabs. The virus load was highest during the first week of infection, with a continuous decline observed in all three collection methods over time.</p>	<p>In questo studio viene analizzata la rilevazione molecolare di SARS-CoV-2 su due particolari campioni, il risciacquo della cavità orale e il tampone buccale, a confronto con il gold standard diagnostico (tampone nasofaringeo). Sono stati arruolati nello studio anche bambini, una speciale popolazione per la quale sarebbe estremamente interessante valutare campioni diagnostici alternativi, più semplici da raccogliere. Rispetto al gold standard, la sensibilità complessiva riscontrata del risciacquo della cavità orale e del tampone buccale è stata rispettivamente del 65.4% e del 42.4%.</p> <p>Commento : Questo lavoro si inserisce perfettamente su quanto soprariportato e commentato. Nella fattispecie mentre la saliva può essere considerata un campione biologico da utilizzare (vedi sopra), altri campioni prelevati dalla cavità orale (tampone buccale o lavaggio della cavità orale) hanno mostrato una bassa sensibilità se paragonati al classico tampone nasofaringeo. E' fondamentale che, prima dell'immissione sul mercato, tutti i test vengano validati dal punto di vista della sensibilità clinica oltre che analitica.</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>Discussion: Mouthwash presents an alternative collection method for detecting SARS-CoV-2 in the case of unfeasible NP swab sampling. Buccal swabs should not be used due to their low sensitivity.</p>	
<p>Turcato G et. Am J Emerg Med. Rapid antigen test to identify COVID-19 infected patients with and without symptoms admitted to the Emergency Department. https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735675721008573?token=7DE00EAAAD3CDA246F586C0A3ED858AD7B91B2E077DF21AC8AAF4850394F46E04D3725E464CD6D83811FC213ABA4469CD&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211105150126</p>	<p>Abstract</p> <p>Purpose: Early detection of SARS-CoV-2 patients is essential to contain the pandemic and keep the hospital secure. The rapid antigen test seems to be a quick and easy diagnostic test to identify patients infected with SARS-CoV-2. To assess the possible role of the antigen test in the Emergency Department (ED) assessment of potential SARS-CoV-2 infection in both symptomatic and asymptomatic patients.</p> <p>Methods: Between 1 July 2020 and 10 December 2020, all patients consecutively assessed in the ED for suspected COVID-19 symptoms or who required hospitalisation for a condition not associated with COVID-19 were subjected to a rapid antigen test and RT-PCR swab. The diagnostic accuracy of the antigen test was determined in comparison to the SARS-CoV-2 PCR test using contingency tables. The possible clinical benefit of the antigen test was globally evaluated through decision curve analysis (DCA).</p> <p>Results: A total of 3899 patients were subjected to antigen tests and PCR swabs. The sensitivity, specificity and accuracy of the antigen test were 82.9%, 99.1% and 97.4% (Cohen's K = 0.854, 95% CI 0.826-0.882, p < 0.001), respectively. In symptomatic patients, sensitivity was found to be 89.8%,</p>	<p>Studio con elevata numerosità campionaria (3899 pazienti), condotto in pronto soccorso, che valuta la sensibilità e la specificità del test antigenico rapido rispetto al tampone nasofaringeo molecolare. La sensibilità e la specificità del tampone antigenico rapido è risultata essere rispettivamente dell'82.9% e del 99.1%. La sensibilità è risultata essere più alta nei pazienti sintomatici (89.8%) e più bassa negli asintomatici (63.1%).</p> <p>Commento: Nel pronto soccorso di molti ospedali italiani nei pazienti in ingresso viene utilizzato il test antigenico come screening iniziale per cercare di individuare i potenziali trasmettitori dell'infezione da SARS-CoV-2 e adottare quindi le idonee misure di contenimento. Come atteso, i dati raccolti dimostrano che tale strategia è utile ma non garantisce il successo in maniera assoluta. In sostanza essa sembra funzionare bene nei pazienti sintomatici, ma non nei pazienti asintomatici dove la sensibilità è risultata essere pari a circa il 60%. Gli operatori del pronto soccorso debbono considerare con attenzione questo dato in modo da attuare nella maniera più idonea e completa le misure di contenimento.</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

while in asymptomatic patients, sensitivity was 63.1%. DCA appears to confirm a net clinical benefit for the preliminary use of antigen tests.

Conclusions: The antigen test performed in the ED, though not ideal, can improve the overall identification of infected patients. While it appears to perform well in symptomatic patients, in asymptomatic patients, although it improves their management, it seems not to be definitive.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

ASPETTI DI TERAPIA INTENSIVA

ESTENSORE : DOTT.SSA ELEONORA TADDEI

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial</p> <p>Declercq J et al</p> <p>The Lancet</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260021003775</p>	<p>Background: Infections with SARS-CoV-2 continue to cause significant morbidity and mortality. Interleukin (IL)-1 and IL-6 blockade have been proposed as therapeutic strategies in COVID-19, but study outcomes have been conflicting. We sought to study whether blockade of the IL-6 or IL-1 pathway shortened the time to clinical improvement in patients with COVID-19, hypoxic respiratory failure, and signs of systemic cytokine release syndrome.</p> <p>Methods: We did a prospective, multicentre, open-label, randomised, controlled trial, in hospitalised patients with COVID-19, hypoxia, and signs of a cytokine release syndrome across 16 hospitals in Belgium. Eligible patients had a proven diagnosis of COVID-19 with symptoms between 6 and 16 days, a ratio of the partial pressure of oxygen to the fraction of inspired oxygen (PaO₂:FiO₂) of less than 350 mm Hg on room air or less than 280 mm Hg on supplemental oxygen, and signs of a cytokine release syndrome in their serum</p>	<p>Trial clinico randomizzato condotto su 342 adulti ricoverati con insufficienza respiratoria associata a COVID-19 e segni di sindrome da rilascio di citochine, individuata sulla base di una serie di caratteristiche cliniche e laboratoristiche. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o meno un farmaco anti interleukina-1 (anakinra) e a ricevere o meno un farmaco anti interleukina-6 (siltuximab o tocilizumab): non si è osservato un beneficio di tali terapie in termini di tempo necessario per il miglioramento clinico o di mortalità intraospedaliera.</p> <p>Commento: Similmente a studi precedenti, il trial si riferisce al presupposto fisiopatologico di bloccare la cascata infiammatoria innescata dal COVID 19, attraverso il ricorso a molecole in grado di bloccare l'azione di due mediatori infiammatori come l'interleukina 1 e 6, implicati soprattutto nei casi più severi di SARS Cov 2.</p> <p>Il presente studio è sostanzialmente negativo, in quanto il ricorso ai farmaci contro le interleukine non si traduce in un periodo di ricovero ospedaliero più breve. Il commento</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

(either a single ferritin measurement of more than 2000 µg/L and immediately requiring high flow oxygen or mechanical ventilation, or a ferritin concentration of more than 1000 µg/L, which had been increasing over the previous 24 h, or lymphopenia below 800/mL with two of the following criteria: an increasing ferritin concentration of more than 700 µg/L, an increasing lactate dehydrogenase concentration of more than 300 international units per L, an increasing C-reactive protein concentration of more than 70 mg/L, or an increasing D-dimers concentration of more than 1000 ng/mL). The COV-AID trial has a 2 × 2 factorial design to evaluate IL-1 blockade versus no IL-1 blockade and IL-6 blockade versus no IL-6 blockade. Patients were randomly assigned by means of permuted block randomisation with varying block size and stratification by centre. In a first randomisation, patients were assigned to receive subcutaneous anakinra once daily (100 mg) for 28 days or until discharge, or to receive no IL-1 blockade (1:2). In a second randomisation step, patients were allocated to receive a single dose of siltuximab (11 mg/kg) intravenously, or a single dose of tocilizumab (8 mg/kg) intravenously, or to receive no IL-6 blockade (1:1:1). The primary outcome was the time to clinical improvement, defined as time from randomisation to an increase of at least two points on a 6-category ordinal scale or to discharge from hospital alive. The primary and supportive efficacy endpoints were assessed in the intention-to-treat population. Safety was assessed in the safety population. This study is registered

principale riguarda il fatto che la popolazione arruolata in questo studio è costituita da soggetti di minor gravità e insufficienze d'organo limitate. Gli studi concentrati su popolazioni più gravi hanno viceversa confermato l'utilità di questi farmaci

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

online with ClinicalTrials.gov (NCT04330638) and EudraCT (2020-001500-41) and is complete.

Findings: Between April 4, and Dec 6, 2020, 342 patients were randomly assigned to IL-1 blockade (n=112) or no IL-1 blockade (n=230) and simultaneously randomly assigned to IL-6 blockade (n=227; 114 for tocilizumab and 113 for siltuximab) or no IL-6 blockade (n=115). Most patients were male (265 [77%] of 342), median age was 65 years (IQR 54–73), and median Systematic Organ Failure Assessment (SOFA) score at randomisation was 3 (2–4). All 342 patients were included in the primary intention-to-treat analysis. The estimated median time to clinical improvement was 12 days (95% CI 10–16) in the IL-1 blockade group versus 12 days (10–15) in the no IL-1 blockade group (hazard ratio [HR] 0.94 [95% CI 0.73–1.21]). For the IL-6 blockade group, the estimated median time to clinical improvement was 11 days (95% CI 10–16) versus 12 days (11–16) in the no IL-6 blockade group (HR 1.00 [0.78–1.29]). 55 patients died during the study, but no evidence for differences in mortality between treatment groups was found. The incidence of serious adverse events and serious infections was similar across study groups.

Interpretation

Drugs targeting IL-1 or IL-6 did not shorten the time to clinical improvement in this sample of patients with COVID-19, hypoxic respiratory failure, low SOFA score, and low baseline mortality risk.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

<p>Aljuhani O et al</p> <p>BMC Infectious Diseases</p> <p>Association between tocilizumab and emerging multidrug-resistant organisms in critically ill patients with COVID-19: A multicenter, retrospective cohort study</p> <p>https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06813-1</p>	<p>Background</p> <p>Tocilizumab is an IgG1 class recombinant humanized monoclonal antibody that directly inhibits the IL-6 receptor. Several randomized clinical trials have evaluated its safety and efficacy in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), and these studies demonstrate conflicting results. Our study aimed to determine the association between tocilizumab treatment and microbial isolation and emergence of multidrug-resistant bacteria in critically ill patients with COVID-19.</p> <p>Methods</p> <p>A multicenter retrospective cohort study was conducted at two tertiary government hospitals in Saudi Arabia. All critically ill patients admitted to intensive care units with a positive COVID-19 PCR test between March 1 and December 31, 2020, who met study criteria were included. Patients who received tocilizumab were compared to those who did not receive it.</p> <p>Results</p> <p>A total of 738 patients who met our inclusion criteria were included in the analysis. Of these, 262 (35.5%) received tocilizumab, and 476 (64.5%) were included in the control group. Patients who received tocilizumab had higher odds for microbial isolation (OR 1.34; 95% CI 0.91–1.94, $p=0.13$); however, the difference was not statistically significant. Development of resistant organisms (OR 1.00; 95% CI 0.51–1.98, $p=0.99$) or detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) (OR 0.67; 95% CI 0.29–1.54,</p>	<p>Studio di coorte retrospettivo su 738 pazienti ricoverati in Rianimazione per COVID-19, di cui 262 trattati con l'immunomodulatore tocilizumab (anti interleukina-6): non si osserva una associazione indipendente fra l'uso del farmaco e l'isolamento di batteri dagli esami colturali dei pazienti, né in particolare di batteri resistenti agli antibiotici.</p> <p>Commento: l'utilizzo di molecole con capacità immunomodulante potrebbe esporre il malato a sviluppare più facilmente infezioni serie durante il ricovero ospedaliero, specie quelle sostenute da germi resistenti agli antibiotici. Questo studio, che ha il limite di essere retrospettivo e non randomizzato e controllato, non pone in relazione l'uso del Tocilizumab e la comparsa più frequente di complicanze infettive e l'emergenza di germi resistenti</p>
---	--	---

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>p=0.34) was not statistically significant between the two groups.</p> <p>Conclusions</p> <p>Tocilizumab use in critically ill patients with COVID-19 is not associated with higher microbial isolation, the emergence of resistant organisms, or the detection of CRE organisms.</p>	
<p>Grieco DL et al</p> <p>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</p> <p>Phenotypes of COVID-19 patients with positive clinical response to helmet noninvasive ventilation</p> <p>Article in press</p>	<p>In patients with COVID-19 and moderate-to-severe hypoxemic respiratory failure, these analyses suggest that high-flow oxygen is as effective as helmet noninvasive ventilation in patients who show PaO₂/[FiO₂*VAS dyspnea]≥30 and/or PaCO₂≥35 mmHg under conventional oxygen, while helmet noninvasive ventilation as applied in the HENIVOT trial may improve clinical outcome among subjects exhibiting PaO₂/[FiO₂*VAS dyspnea]<30 and/or PaCO₂<35 mmHg.</p>	<p>Analisi post-hoc del trial clinico HENIVOT in cui si osservava un minore tasso di intubazione e un maggior numero di giorni senza necessità di ventilazione invasiva nei soggetti trattati con ventilazione in pressione positiva tramite casco seguita da cannule nasali ad alto flusso (HFNC) rispetto ai trattati solo con HFNC.</p> <p>In questa ulteriore analisi si distinguono due sottogruppi di pazienti in base alla presenza o meno di ipocapnia (bassa pressione di anidride carbonica nel sangue) e al valore dell'indice PaO₂/[FiO₂*VAS dyspnea], parametri che rappresentano entrambi maggiore gravità dell'insufficienza respiratoria e dello sforzo respiratorio: i pazienti più gravi in base a questi due parametri sarebbero quello che traggono maggiore beneficio dall'utilizzo del casco.</p> <p>Commento: questa research letter di prossima pubblicazione e di cui abbiamo la pre stampa, è una analisi post-hoc di altro studio randomizzato e controllato pubblicato sul JAMA. L'analisi ha il pregio di evidenziare semplici parametri come la presenza della dispnea, della ipoossigenazione e dell'iperventilazione spontanea per identificare il gruppo di pazienti che meglio potrebbe rispondere alla ventilazione assistita con il casco</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2

Ferrer S et al

Respiratory Medicine

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34634500/>

Background: High-Flow Nasal Cannula (HFNC) therapy is useful treatment in patients with acute respiratory failure (ARF). The ROX index (ratio of pulse oximetry/fraction of inspired oxygen to respiratory rate) has been evaluated to predict success of HFNC in patients with pneumonia.

Objective: The aim of this study was to determine whether the ROX Index could predict HFNC therapy success in patients with ARF due to SARS-CoV-2 pneumonia.

Methods: An observational, prospective study was performed including patients admitted with ARF secondary to SARS-CoV-2 pneumonia who met criteria for HFNC therapy initiation. Demographic, radiological, laboratory and clinical course data were collected. The ROX index was calculated at 1 h, 6 h, 12 h and 24 h after starting HFNC.

Results: In total 85 patients were included (age, 64.51 + 11.78 years; male, 69.4%). HFNC failed in 47 (55.3%) patients, of whom 45 (97.8%) were initially managed with noninvasive ventilation (NIV). ROX index at 24 h was the best predictor of HFNC success (AUC 0.826, 95%CI 0.593-1.00, $p = 0.015$) with a cut-off point of 5.35 (S 0.91, Sp 0.79, PPV 0.92, NPP 0.79). In multivariate logistic regression analysis ROX index at 24 h proved the best predictor of HFNC success.

Conclusions: ROX index at 24 h with a cut-off point of 5.35 predicts HFNC success in patients with SARS-Cov-2-induced ARF.

Studio osservazionale prospettico su 85 pazienti ricoverati con polmonite da SARS-CoV-2 e trattati con alti flussi di ossigeno: il ROX index (spO2/FiO2 diviso il numero di atti respiratori al minuto, un indice dello sforzo fatto dal paziente e del supporto di ossigeno necessario per mantenere una certa saturazione periferica) calcolato a 24 ore è il miglior predittore del fallimento degli alti flussi, per cui si dovrà passare a una gestione più avanzata della ventilazione.

Commento : Questo studio illustra la necessità dell'identificazione di indicatori di fallimento della terapia con alti flussi di O2 nei pazienti con il Covid 19. Viene compiuta un'analisi prospettica utilizzando il ROX index già identificato come buon marker precoce di fallimento nelle popolazioni ipossiemiche non Covid. I risultati dimostrano come questo parametro con un opportuno cut-off costituisce un buon indicatore di successo.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

<p>Changes in Oxygenation and Clinical Outcomes with Awake Prone Positioning in Patients with Suspected COVID-19 In Low-Resource Settings: A Retrospective Cohort Study</p> <p>Duenas-Castell C et al</p> <p>Journal of Intensive Care Medicine</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34591700/</p>	<p>Introduction: This study aimed to describe the use of awake prone positioning (APP) and conventional oxygen therapy (COT) in patients with suspected coronavirus disease (COVID-19) and respiratory failure in a limited-resource setting.</p> <p>Methods: This was a retrospective cohort study of hospitalized patients aged ≥ 18 years old who were placed in an awake prone position due to hypoxemic respiratory failure and suspected COVID-19. The patients were selected from a tertiary center in Cartagena, Colombia, between March 1, 2020, and August 31, 2020. Demographic, clinical, and laboratory variables were collated, and all the variables were compared between the groups.</p> <p>Results: The median age of the participants was 63 (IQR, 48.8-73) years (survivors: 59 [IQR, 43.568] years vs. non-survivors: 70 [IQR, 63-78] years, $P \leq .001$). Of the 1470 patients admitted for respiratory symptoms, 732 (49.8%) were hospitalized for more than 24 h, and 212 patients developed respiratory failure and required COT and APP (overall hospital mortality, 34% [73/212]). The mean rank difference in PaO₂/FiO₂ before and after APP was higher in the survivors than in the non-survivors (201.1-252.6, mean rank difference = 51.5, $P = .001$ vs. 134.1-172.4, mean rank difference = 38.28, $P = .24$, respectively).</p> <p>Conclusion: While using COT in conjunction with APP can improve respiratory failure in patients with suspected COVID-19 in low-resource settings, persistent hypoxemia after APP can identify patients with higher mortality risk.</p>	<p>Studio di coorte retrospettivo condotto su 212 pazienti ricoverati in un contesto a basse risorse (Colombia) per insufficienza respiratoria e sottoposti a pronazione da svegli (mentre la manovra è nata per i pazienti sedati in rianimazione). Sono inclusi pazienti con diagnosi certa e sospetta di COVID-19. I pazienti sopravvissuti mostravano una risposta significativamente migliore alla pronazione in termini di scambi respiratori rispetto ai pazienti deceduti.</p> <p>Commento : Lo studio retrospettivo pone l'accento su due importanti elementi</p> <ul style="list-style-type: none">a) In contesti con scarse risorse è importante adottare strategie semplici e a basso costo per coadiuvare il trattamento dei pazienti ipossiemicici critici con COVID 19: il porre questi pazienti svegli e collaboranti in posizione prona rappresenta un vantaggio in termini di miglioramento dell'esito, rispetto al trattamento convenzionale con O₂ terapiab) Una tecnica nata per malati intubati e ventilati invasivamente si sta dimostrando sempre più utile nelle fasi precoci del COVID 19, per contrastare il progredire della malattia, unitamente al trattamento farmacologico. Lo studio attuale conferma quanto già registrato in studi simili. Purtroppo resta non facile discriminare precocemente i pazienti che verranno trattati con successo da quelli che poi falliranno.
--	--	--

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	More evidence is needed to establish the role of this strategy.	
--	---	--

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

ASPETTI MEDICO-LEGALI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO

COMMENTO CRITICO : PROF. PAOLO ARBARELLO

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Heinrich F., et al. Emerg Infect Dis. Postmortem Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Tests to Predict Infectivity of SARS-CoV-2-Associated Deaths. https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/1/21-1749_article</p>	<p>We investigated the infectivity of 128 severe acute respiratory disease coronavirus 2-associated deaths and evaluated predictive values of standard diagnostic procedures. Maintained infectivity (20%) did not correlate with viral RNA loads but correlated well with anti-S antibody levels. Sensitivity >90% for antigen-detecting rapid diagnostic tests supports their usefulness for assessment.</p>	<p>In questo studio prospettico è stato dimostrato che il 20% delle salme di pazienti deceduti per COVID-19 restavano contagiose a lungo (l'RNA di SARS-CoV-2 è stato rilevato fino a 325 ore post mortem), ma la carica virale che è risultata relativamente elevata e in alcuni casi superava quella della fase acuta della malattia, non correlava con l'intervallo post mortem. È inoltre emerso che l'infettività non era correlata con la carica virale ma correlava bene con i livelli di anticorpi anti-S nel senso di un'associazione inversa dei livelli di anticorpi specifici per SARS-CoV-2 con l'infettività. È stata inoltre valutata l'affidabilità dei test diagnostici antigenici (dei quali se ne fa un largo uso ma per i pazienti in vita), rilevandone una eccellente performance anche in ambito post mortem (sensibilità >90%); peraltro è stata rilevata una correlazione tra la carica virale e la positività del test antigenico, confermandone il valore predittivo.</p>

COVID-19 REPORT – VII 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>Wei J,et al. Nat Commun. Anti-spike antibody response to natural SARS-CoV-2 infection in the general population https://www.nature.com/articles/s41467-021-26479-2</p>	<p>Understanding the trajectory, duration, and determinants of antibody responses after SARS-CoV-2 infection can inform subsequent protection and risk of reinfection, however large-scale representative studies are limited. Here we estimated antibody response after SARS-CoV-2 infection in the general population using representative data from 7,256 United Kingdom COVID-19 infection survey participants who had positive swab SARS-CoV-2 PCR tests from 26-April-2020 to 14-June-2021. A latent class model classified 24% of participants as 'non-responders' not developing anti-spike antibodies, who were older, had higher SARS-CoV-2 cycle threshold values during infection (i.e. lower viral burden), and less frequently reported any symptoms. Among those who seroconverted, using Bayesian linear mixed models, the</p>	<p>In questo lavoro è stata fatta una valutazione della risposta anticorpale dopo infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione generale utilizzando i dati di 7.256 partecipanti con infezione documentata mediante tampone molecolare. Il 24% non aveva sviluppato Ac anti spike (non responders) ed erano i più anziani, con una minore carica virale e con una minor frequenza di sintomi riferiti. Tra coloro che sviluppavano risposta anticorpale il livello di picco stimato degli Ac anti spike era 7,3 volte superiore al livello che in precedenza era stato associato al 50% di protezione dalla reinfezione. L'emivita stimata delle IgG anti spike era di 184 giorni, più lunga nelle donne e nell'etnia non bianca. E' emerso inoltre come i livelli anticorpali associati a protezione nei confronti di reinfezione durino probabilmente in media 1,5-2 anni, con protezione dalle infezioni severe per diversi anni. Tali dati possono risultare utili per la pianificazione delle strategie di</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

estimated anti-spike IgG peak level was 7.3-fold higher than the level previously associated with 50% protection against reinfection, with higher peak levels in older participants and those of non-white ethnicity. The estimated anti-spike IgG half-life was 184 days, being longer in females and those of white ethnicity. We estimated antibody levels associated with protection against reinfection likely last 1.5-2 years on average, with levels associated with protection from severe infection present for several years. These estimates could inform planning for vaccination booster strategies.

richiamo vaccinale.

Commento : questo lavoro fornisce importanti messaggi riguardo la cinetica delle risposte immunitarie anticorpali anti-SARS-CoV-2 che proteggono da una possibile reinfezione in soggetti guariti da una precedente infezione. La potenza e la durata delle risposte anticorpali protettive (stimata sulla base dei livelli sierici di anticorpi anti-spike IgG) sono direttamente proporzionali ad una più alta carica virale durante l'infezione, a una maggiore entità dei sintomi, all'età meno avanzata dei « responders ». Analisi di predizione stimano che la protezione in questi individui potrebbe durare per diversi anni. In definitiva, chi ha contratto l'infezione ed è guarito sviluppa una risposta anticorpale più potente. Tutto questo ci fa riflettere sulle strategie da considerare nelle campagne vaccinali, come la necessità di terza dose soprattutto negli anziani e comunque in tutti quelli che non hanno contratto una precedente infezione (che sono la maggioranza degli individui). Recentemente diversi lavori hanno dimostrato che la risposta anti-spike più potente nei convalescenti viene ulteriormente rafforzata (probabilmente per sempre o comunque per moltissimi anni) da un booster con una unica dose di vaccino. Tale strategia in questi individui è stata definita « hybrid immunity », che conferisce una super-immunità nei soggetti convalescenti e poi vaccinati. E' ragionevole pensare che la terza dose nei soggetti che non hanno contratto una precedente infezione possa mimare il comportamento immunologico anti-SARS-CoV-2 che si instaura in corso di « hybrid immunity ».

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

Hsieh WC,, et al.

J Clin Invest.

NK cell receptor and ligand composition influences the clearance of SARS-CoV-2.

<https://www.jci.org/articles/view/146408>

To explore how the immune system controls clearance of SARS-CoV-2, we used a single-cell, mass cytometry-based proteomics platform to profile the immune systems of 21 patients who had recovered from SARS-CoV-2 infection without need for admission to an intensive care unit or for mechanical ventilation. We focused on receptors involved in interactions between immune cells and virus-infected cells. We found that the diversity of receptor repertoires on natural killer (NK) cells was negatively correlated with the viral clearance rate. In addition, NK subsets expressing the receptor DNAM1 were increased in patients who more rapidly recovered from infection. Ex vivo functional studies revealed that NK subpopulations with high DNAM1 expression had cytolytic activities in response to target cell stimulation. We also found that SARS-CoV-2 infection induced the expression of CD155 and nectin-4, ligands of DNAM1 and its paired coinhibitory receptor TIGIT, which counterbalanced the cytolytic activities of NK cells. Collectively, our results link the cytolytic immune responses of NK cells to the clearance of SARS-CoV-2 and show that the DNAM1 pathway modulates host-pathogen interactions during SARS-CoV-2 infection.

In questo studio si è valutata la capacità del sistema immunitario nei confronti di SARS-CoV-2 in 21 pazienti guariti che non avevano necessitato di ricovero in terapia intensiva né di ventilazione meccanica, focalizzando sui recettori coinvolti nell'interazione tra cellule del sistema immunitario e cellule infettate dal virus. È emerso che la diversità della tipologia di recettori delle cellule NK impattava sulla capacità di clearance del virus. In particolare le sottopopolazioni di cellule NK che esprimevano il recettore DNAM1 erano aumentate nei pazienti che erano guariti più rapidamente. Ciò era dovuto ad una aumentata attività citolitica di tali sottopopolazioni NK stimulate dalle cellule bersaglio. È stato inoltre rilevato che l'infezione da SARS-CoV-2 induce l'espressione di ligandi di DNAM1, controbilanciando l'attività citolitica delle cellule NK. Pertanto la risposta immunitaria citolitica delle cellule NK si correla alla clearance di SARS-CoV-2 e la via DNAM1 regola l'interazione dell'ospite con il patogeno durante l'infezione.

Commento: È noto che le cellule natural killer (NK) sono cellule dell'immunità innata che intervengono immediatamente (entro meno di 1 ora) per eliminare o controllare eventuali patogeni che hanno infettato l'individuo, attraverso la sua capacità naturale di riconoscere ed uccidere le cellule infettate. DNAM1 è un recettore attivatorio espresso dalle cellule NK, il quale lega specifici ligandi che vengono upregolati dalle cellule infettate, ed invia a livello intracellulare una serie di segnali molecolari che "accendono" il programma citolitico delle cellule NK stesse. In questo lavoro, si dimostra che SARS-CoV-2 induce sulle cellule infettate la espressione di CD155 e nectin-4, che sono ligandi di DNAM1, per cui le cellule NK possono

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

		<p>uccidere le cellule infettate. E' interessante il fatto che gli stessi ligandi di DNAM1, cioè CD155 e nectin-4, leghino parallelamente un recettore inibitorio sulle cellule NK, cioè TIGIT, allo scopo di modulare un eccessivo effetto citotossico che potrebbe causare effetti dannosi collaterali nell'individuo. Comunque, potremmo ipotizzare, che nelle fasi precoci del COVID-19 (quando i sintomi infiammatori sono poco rappresentati o assenti), il trattamento con anticorpi monoclonali che inibiscono l'interazione tra TIGIT ed i suoi ligandi, possa spostare il bilanciamento che favorisce l'interazione tra DNAM1 e gli stessi ligandi e di conseguenza la eliminazione dell'infezione.</p>
<p>Atyeo C, et al. Science Transl Med. COVID-19 mRNA vaccines drive differential antibody Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and nonpregnant women https://www.science.org/doi/10.1126/scitransl</p>	<p>Substantial immunological changes occur throughout pregnancy to render the mother immunologically tolerant to the fetus and allow fetal growth. However, additional local and systemic immunological adaptations also occur, allowing the maternal immune system to continue to protect the dyad against pathogens both during pregnancy and after birth through lactation. This fine balance of tolerance and immunity, along with physiological and hormonal changes, contributes to increased susceptibility to particular infections in pregnancy, including more severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Whether these changes also make pregnant women less responsive to vaccination or induce altered immune responses to vaccination remains incompletely understood. To define potential changes in vaccine response during pregnancy and lactation, we undertook deep sequencing of the humoral vaccine response in a group of pregnant and lactating women and</p>	<p>Studio di esplorante la risposta immunitaria ai vaccini a mRNA (Moderna e Pfizer) di una coorte di donne gravide (n= 84), non gravide (n= 16) e in corso di allattamento (n = 31). Confrontando le caratteristiche della risposta umorale di queste tre categorie lo studio mette in luce che, sebbene il titolo anticorpale finale fosse paragonabile, la funzione anticorpale si è manifestata con ritardo sia nelle donne gravide che in corso di allattamento rispetto alle donne non gravide. Tale differenza non veniva più riscontrata dopo la seconda dose. Questi risultati sottolineano la cruciale importanza di completare il ciclo vaccinale per donne gravide e in corso di allattamento.</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

med.abi8631

nonpregnant age-matched controls. Vaccine-specific titers were comparable between pregnant women, lactating women, and nonpregnant controls. However, Fc receptor (FcR) binding and antibody effector functions were induced with delayed kinetics in both pregnant and lactating women compared with nonpregnant women after the first vaccine dose, which normalized after the second dose. Vaccine boosting resulted in high FcR-binding titers in breastmilk. These data suggest that pregnancy promotes resistance to generating proinflammatory antibodies and indicates that there is a critical need to follow prime-boost timelines in this vulnerable population to ensure full immunity is attained.

Commento: Un importante lavoro che suggerisce l'importanza del vaccino anti-SARS-CoV-2 e dei vaccini in generale in un ulteriore coorte di soggetti, come le donne in gravidanza o in corso di allattamento, in cui è noto che la risposta immunitaria è transitoriamente meno efficace, come nel caso delle funzioni anticorpali effetrici dei vaccini anti-SARS-CoV-2.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

CLINICA E EPIDEMIOLOGIA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA

COMMENTO CRITICO : PROF. GIAMPIERO CAROSI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Yang B et al. Clinical Infectious Diseases Universal community nucleic acid testing for COVID-19 in Hong Kong reveals insights into transmission dynamics: a cross-sectional and modelling study https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid</p>	<p>In Hong Kong, a universal community testing programme (UCTP) was implemented at the fadeout phase of a community epidemic in July to September 2020. We described the utility of the UCTP in finding unrecognised infections, and analysed data from the UCTP and other sources to characterise transmission dynamics. We described the characteristics of people participating in the UCTP and compared the clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 cases detected by the UCTP versus those detected by clinical diagnosis and public health surveillance (CDPHS).</p> <p>1.77 million people, 24% of the Hong Kong population, participated in the UCTP from 1 to 14 September 2020. The UCTP identified 32 new infections (1.8 per 100,000 samples</p>	<p>Studio esponente i risultati di un programma di screening universale messo in atto ad Hong Kong tra giugno e settembre 2020. Degli 1.8 milioni di soggetti coinvolti (il 24% dell'intera popolazione di Hong Kong) il programma di screening universale ha identificato una quota significativamente più alta di casi sporadici rispetto al più classico approccio di sorveglianza pubblica (62% vs 27%). Tale approccio, per quanto sicuramente più impegnativo, dimostra in questo studio di essere più efficiente nell'identificazione di casi e cluster occulti.</p> <p>Commento: Nella fase calante della terza ondata dell'epidemia a Hong Kong, il sistema di sorveglianza pubblica condotto sulla base dei dati clinici, ha evidenziato il 27% di tutti i casi di infezione occorsi nel periodo dello studio da Luglio a Settembre 2020. Parallelamente una quota significativamente più elevata di casi sporadici e di</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

<p>/ciab925/6413763</p>	<p>tested), consisting of 29% of all local cases reported during the two-week UCTP period. Compared with the CDPHS, the UCTP detected a higher proportion of sporadic cases (62% versus 27%, $p < 0.01$) and identified 6 (out of 18) additional clusters during that period. We estimated that 27% (95% credible interval: 22%, 34%) of all infections were detected by the CDPHS in the third wave.</p>	<p>cluster è stata rilevata da un esperimento di screening universale di popolazione. Il dato fa riflettere su quanto siano sottostimati i casi notificati dalla sorveglianza pubblica. Lo screening universale è estremamente più efficace ma comporta un tale dispendio di mezzi che ne limita l'impiego eventuale solo alle fasi calanti dell'ondata epidemica quando l'obiettivo non è solo il controllo ma l'eliminazione dell'epidemia.</p>
<p>Bosch W et al. Clinical Infectious Diseases COVID-19 Vaccine-Breakthrough Infections Requiring Hospitalization in Mayo Clinic Florida through August 2021 https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab932/6415962</p>	<p>We characterized COVID-19 breakthrough cases admitted to a single center in Florida. With the emergence of delta variant, an increased number of hospitalizations was seen due to breakthrough infections. These patients were older and more likely to have comorbidities. Preventive measures should be maintained even after vaccination.</p>	<p>Studio retrospettivo analizzante i dati dei pazienti vaccinati ricoverati alla Mayo Clinic, Florida, entro il 28 agosto 2021. Su 6161 pazienti con COVID-19, le infezioni "breakthrough" sono state 1120 (18%), quasi tutte (97%) diagnosticate dopo l'avvento della variante Delta. La popolazione con infezione "breakthrough" è risultata essere significativamente più anziana e immunocompromessa. Questo studio mette in risalto come, assieme ai vaccini, non debbano essere trascurate altri interventi non-farmacologici come mascherine, distanziamento sociale e ventilazione degli spazi chiusi.</p> <p>Commento: Lo studio evidenzia come, con l'avvento della variante Delta, il vaccino non metta completamente al riparo anche dall'evenienza di casi di malattia grave ospedalizzata. La variante Delta infatti in una piccola percentuale "buca" la protezione vaccinale specie nei pazienti immunocompromessi e anziani. Anche per i vaccinati pertanto devono essere mantenuti i sistemi di contenimento di sanità pubblica. Aggiungiamo che l'avvento della variante Delta ha evidenziato l'utilità della terza dose, almeno per le popolazioni fragili e maggiormente esposte al rischio di contagio.</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

<p>Goldberg Y et al. NEJM Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114228</p>	<p>In December 2020, Israel began a mass vaccination campaign against coronavirus disease 2019 (Covid-19) by administering the BNT162b2 vaccine, which led to a sharp curtailing of the outbreak. After a period with almost no cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, a resurgent Covid-19 outbreak began in mid-June 2021.</p> <p>Among persons 60 years of age or older, the rate of infection in the July 11–31 period was higher among persons who became fully vaccinated in January 2021 (when they were first eligible) than among those fully vaccinated 2 months later, in March (rate ratio, 1.6; 95% confidence interval [CI], 1.3 to 2.0). Among persons 40 to 59 years of age, the rate ratio for infection among those fully vaccinated in February (when they were first eligible), as compared with 2 months later, in April, was 1.7 (95% CI, 1.4 to 2.1). Among persons 16 to 39 years of age, the rate ratio for infection among those fully vaccinated in March (when they were first eligible), as compared with 2 months later, in May, was 1.6 (95% CI, 1.3 to 2.0). The rate ratio for severe disease among persons fully vaccinated in the month when they were first eligible, as compared with those fully vaccinated in March, was 1.8 (95% CI, 1.1 to 2.9) among persons 60 years of age or older and 2.2 (95% CI, 0.6 to 7.7) among those 40 to 59 years of age; owing to small numbers, the rate ratio could not be calculated among persons 16 to 39 years of age.</p>	<p>Studio esplorante le ragioni del recente aumento di casi di COVID-19 in Israele, paese che ha implementato un'efficace campagna di vaccinazione di massa a partire da dicembre 2020. Analizzando i dati di quasi 5 milioni di soggetti, nel periodo compreso tra l'11 e il 31 luglio, si è visto che il rischio di contrarre un'infezione "breakthrough" aumenta significativamente già a distanza di due mesi dalla vaccinazione, e tale riscontro è risultato valido per tutte le fasce d'età. Secondo gli autori, una possibile spiegazione di questo fenomeno può essere l'avvento della variante Delta.</p> <p>Commento: Israele, mediante una collaborazione attuata con Pfizer, ha ottenuto per primo una quantità di vaccini sufficiente ad effettuare una vaccinazione di massa della popolazione, già a partire da dicembre 2020. In questo modo ha dominato l'epidemia praticamente azzerando i casi, il che ha consentito il ritorno a una "vita normale". Ma a seguito dell'avvento della variante Delta è stata riscontrata la riemergenza di infezioni e di malattia grave in un numero consistente di soggetti completamente vaccinati. Il dato è stato riscontrato in percentuali significative anche nella fascia di età 40-59 anni, oltre che nei soggetti con più di 60 anni. Questo studio è stato lo studio più significativo che raccomanda l'adozione della terza dose non solo per i soggetti più fragili e anziani.</p>
--	---	--

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

VACCINI

ESTENSORE : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO

COMMENTO CRITICO : PROF. ANTONIO CASSONE

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Naam Barda et al. The Lancet Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study</p>	<p>Background: Many countries are experiencing a resurgence of COVID-19, driven predominantly by the delta (B.1.617.2) variant of SARS-CoV-2. In response, these countries are considering the administration of a third dose of mRNA COVID-19 vaccine as a booster dose to address potential waning immunity over time and reduced effectiveness against the delta variant. We aimed to use the data repositories of Israel's largest health-care organisation to evaluate the effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA vaccine for preventing severe COVID-19 outcomes. Methods: Using data from Clalit Health Services, which provides mandatory health-care coverage for over half of</p>	<p>CONTENUTO : Studio osservazionale, condotto in Israele, al fine di valutare l'efficacia della terza dose di vaccino per Sars-CoV2 BNT162b2 nel prevenire gli outcomes del COVID-19 severo. A tale scopo sono stati utilizzati i dati raccolti dalla più vasta organizzazione sanitaria di Israele (Clalit Health Services), prendendo in considerazione la popolazione ricevente la terza dose dal 30 luglio 2020 al 23 settembre 2021. La popolazione eleggibile doveva aver ricevuto la seconda dose di vaccino almeno 5 mesi prima del reclutamento, non doveva aver avuto infezioni pregresse da Sars-CoV2 documentate e nessun accesso in strutture sanitarie nei tre giorni precedenti il reclutamento. Outcome primari : ricoveri ospedalieri COVID-19-relati, la malattia severa e l'exitus dovuto al COVID-19. La popolazione</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902249-2>

the Israeli population, individuals receiving a third vaccine dose between July 30, 2020, and Sept 23, 2021, were matched (1:1) to demographically and clinically similar controls who did not receive a third dose. Eligible participants had received the second vaccine dose at least 5 months before the recruitment date, had no previous documented SARS-CoV-2 infection, and had no contact with the health-care system in the 3 days before recruitment. Individuals who are health-care workers, live in long-term care facilities, or are medically confined to their homes were excluded. Primary outcomes were COVID-19-related admission to hospital, severe disease, and COVID-19-related death. The third dose effectiveness for each outcome was estimated as 1 –risk ratio using the Kaplan-Meier estimator. Findings: 1 158269 individuals were eligible to be included in the third dose group. Following matching, the third dose and control groups each included 728321 individuals. Participants had a median age of 52 years (IQR 37–68) and 51% were female. The median follow-up time was 13 days (IQR 6–21) in both groups. Vaccine effectiveness evaluated at least 7 days after receipt of the third dose, compared with receiving only two doses at least 5 months ago, was estimated to be 93% (231 events for two doses vs 29 events for three doses; 95% CI 88–97) for admission to hospital, 92% (157 vs 17 events; 82–97) for severe disease, and 81% (44 vs seven events; 59–97) for COVID-19-related death. Interpretation: Our findings suggest that a third dose of the BNT162b2 mRNA vaccine is effective in protecting

ricevente la terza dose ed eleggibile è stata comparata ad una popolazione di controllo, demograficamente e clinicamente simile, che non ha ricevuto la terza dose (728.321 persone per gruppo, 51% di sesso femminile, mediana di 52 aa). I risultati ottenuti, dopo un follow-up medio di 13 giorni per entrambi i gruppi, hanno mostrato una efficacia della terza dose di vaccino, comparata con le due dosi, del 93% contro il ricovero ospedaliero (231 nel gruppo delle due dosi vs. 29 nel gruppo con tre dosi), del 92% contro lo sviluppo di una malattia severa (157 vs. 17 casi) e dell'81% contro il decesso COVID-19 relato (44 vs. 7 casi). Tali evidenze suggeriscono una protezione efficace e maggiore delle tre somministrazioni del vaccino BNT162b2 nei confronti degli outcomes presi in considerazione nello studio.

COMMENTO :Questo importantissimo studio mostra che La terza dose del vaccino Pfizer-BT rialza il livello di protezione sia dall'ospedalizzazione che dalla malattia grave in una popolazione, quella israeliana, che aveva ricevuto le due dosi entro i primi mesi del 2021 e con una documentata perdita di livello anticorpale, in una situazione epidemica con la variante delta dominante . Il dato sembra chiaro, ma è interessante guardare le Tabelle in cui si notano differenze non piccole nella protezione per sesso e fasce di età. In particolare, nella fascia di età giovane, 16-39 anni, in cui il rischio di ospedalizzazione e malattia grave è molto piccolo, non ci sono apprezzabili differenze di rischio di ospedalizzazione/malattia grave fra chi ha ricevuto solo due dosi e chi ha fatto anche la terza dose. Sono dati importanti per stabilire a chi somministrare la terza dose oltre ai soggetti immunodepressi, fragili per anzianità ed esposizione

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>individuals against severe COVID-19-related outcomes, compared with receiving only two doses at least 5 months ago.</p>	<p>ripetute ad infezione, tenendo anche conto che in quella fascia di età i soggetti di sesso maschile, in particolare quelli fra 12 e 24 anni, hanno un rischio non trascurabile (1 :10000-1 :20000) di un evento avverso grave quale pericardite/miocardite. E' molto interessante come i colleghi israeliani hanno organizzato questo studio, in particolare le modalità del confronto fra casi (tre dosi) e controlli (due dosi) : per ogni dato giorno di reclutamento per la terza dose il soggetto veniva comparato, per ogni evento studiato, ad una altro soggetto con pari caratteristiche (età (entro due anni di differenza), sesso, fattore di rischio, etc) che aveva fatto solo le due dosi, quindi un controllo, ma quando quest'ultimo soggetto faceva la terza dose, era arruolato nei casi e veniva a sua volta paragonato ad un nuovo controllo di due dosi e così via : questo sistema ha richiesto una perfetta programmazione a monte perchè tutti i soggetti alla fine sono diventati dei casi e le differenze di protezione sono evidentemente limitate al breve periodo di follow-up dello studio.</p>
<p>McNamara L. A. et al. The Lancet Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccination programme on COVID-19 cases, emergency department visits,</p>	<p>Background: In the USA, COVID-19 vaccines became available in mid-December, 2020, with adults aged 65 years and older among the first groups prioritised for vaccination. We estimated the national-level impact of the initial phases of the US COVID-19 vaccination programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older. Methods: We analysed population-based data reported to US federal agencies on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 50 years and older during the period Nov 1, 2020, to April 10, 2021.</p>	<p>CONTENUTO : Studio osservazionale, condotto negli Stati Uniti, volto a valutare l'impatto della prima fase della campagna vaccinale contro Sars-CoV2, prendendo in considerazione come variabili i casi di COVID-19, gli accessi in Pronto Soccorso, i ricoveri ospedalieri e i decessi negli over 65, comparati inoltre ai dati inerenti la popolazione tra i 50-64 aa nello stesso periodo. Sono stati utilizzati i dati delle agenzie federali degli Stati Uniti, nel lasso di tempo tra il 1 novembre 2020 ed il 10 aprile 2021, riguardanti appunto i casi di COVID-19, accessi in PS, ricoveri e decessi COVID-relati nella popoazione over 50. Sono state valutate le variazioni relative nell'incidenza di tali eventi tra i due gruppi</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902226-1>

We calculated the relative change in incidence among older age groups compared with a younger reference group for pre-vaccination and post-vaccination periods, defined by the week when vaccination coverage in a given age group first exceeded coverage in the reference age group by at least 1%; time lags for immune response and time to outcome were incorporated. We assessed whether the ratio of these relative changes differed when comparing the pre-vaccination and post-vaccination periods. Findings: The ratio of relative changes comparing the change in the COVID-19 case incidence ratio over the post-vaccine versus pre-vaccine periods showed relative decreases of 53% (95% CI 50 to 55) and 62% (59 to 64) among adults aged 65 to 74 years and 75 years and older, respectively, compared with those aged 50 to 64 years. We found similar results for emergency department visits with relative decreases of 61% (52 to 68) for adults aged 65 to 74 years and 77% (71 to 78) for those aged 75 years and older compared with adults aged 50 to 64 years. Hospital admissions declined by 39% (29 to 48) among those aged 60 to 69 years, 60% (54 to 66) among those aged 70 to 79 years, and 68% (62 to 73), among those aged 80 years and older, compared with adults aged 50 to 59 years. COVID-19 deaths also declined (by 41%, 95% CI -14 to 69 among adults aged 65-74 years and by 30%, -47 to 66 among those aged ≥75 years, compared with adults aged 50 to 64 years), but the magnitude of the impact of vaccination roll-out on deaths was unclear. Interpretation: The initial roll-out of the US COVID-19 vaccination

divisi per età, pre-vaccinazione e post-vaccinazione. Il tasso di variazioni relative riguardanti l'incidenza dei casi tra il periodo pre e post vaccino ha mostrato una riduzione dei casi di COVID-19 del 53% tra i 65-74 aa e del 62% dai 75aa in su, rispetto al gruppo tra i 54-64 aa. Una riduzione del 61% (65-74aa) e del 77% (età > o = 75 aa) si è osservata anche per gli accessi in PS. I ricoveri ospedalieri si sono ridotti del 39% nella fascia di età 60-69, del 60% tra i 70-79 aa e del 68% dagli 80 aa in su, paragonati ad una popolazione adulta tra i 50-59 aa. Infine anche i decessi COVID-relati hanno dimostrato una riduzione, seppur meno chiara ed affidabile rispetto alle restanti variabili considerate.

COMMENTO : Il paper è interessante soprattutto nel riportare dati «reali» dell'impatto dei vaccini usati nella prima fase di vaccinazione (adulti a rischio, anziani ed operatori sanitari) nel contrastare le varie fasi di COVID-19 negli Stati Uniti. L'effetto protettivo della vaccinazione è stato maggiore per i soggetti più anziani e critici a dimostrazione della correttezza nella scelta di rendere prioritaria la vaccinazione per questi soggetti. Notare che l'impatto reale della vaccinazione, per esempio sull'ospedalizzazione, pur variabile nei vari gruppi di popolazione, è piuttosto lontano dalla relativa efficacia vaccinale come da trial clinico

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>programme was associated with reductions in COVID-19 cases, emergency department visits, and hospital admissions among older adults.</p>	
<p>Lucas C. et al. Nature Impact of circulating SARS-CoV-2 variants on mRNA vaccine-induced immunity https://www.nature.com/articles/s41586-021-04085-y_reference.pdf</p>	<p>The emergence of SARS-CoV-2 variants with mutations in major neutralizing antibody-binding sites can affect humoral immunity induced by infection or vaccination^{1–6}. We analysed the development of anti-SARS-CoV-2 antibody and T cell responses in previously infected (recovered) or uninfected (naive) individuals that received mRNA vaccines to SARS-CoV-2. While previously infected individuals sustained higher antibody titres than uninfected individuals post-vaccination, the latter reached comparable levels of neutralization responses to the ancestral strain after the second vaccine dose. T cell activation markers measured upon spike or nucleocapsid peptide in vitro stimulation showed a progressive increase after vaccination. Comprehensive analysis of plasma neutralization using 16 authentic isolates of distinct locally circulating SARS-CoV-2 variants revealed a range of reduction in the neutralization capacity associated with specific mutations in the spike gene: lineages with E484K and N501Y/T (e.g., B.1.351 and P.1) had the greatest reduction, followed by lineages with L452R (e.g., B.1.617.2). While both groups retained neutralization capacity against all variants, plasma from previously infected vaccinated individuals displayed overall better neutralization capacity when compared to plasma from uninfected individuals that also received two vaccine doses, pointing to</p>	<p>CONTENUTO: Studio in vitro, condotto presso la Yale University, al fine di valutare la produzione anticorpale e la risposta cellulo-mediata in due gruppi di pazienti (con pregressa infezione da Sars-CoV2 o naive) successivamente vaccinati con due dosi di vaccini a mRNA e l'impatto delle varianti del virus circolanti nel periodo di studio, sull'immunità vaccino-indotta. 40 lavoratori dello Yale-New Heaven Hospital sono stati arruolati tra il novembre 2020 al gennaio 2021, per un totale di 198 campioni di plasma. I campioni sono stati ottenuti al tempo 0, 7 e 28 giorni dopo la prima dose di vaccino e 7-28 e 70 giorni dopo la seconda dose. Così come già documentato in altri studi è stato riscontrato un titolo anticorpale di IgG virus-specifiche più elevato nei pazienti con pregressa infezione e vaccinati. Non sono state rilevate differenze sostanziali tra i due gruppi nell'attività neutralizzante nei confronti della variante SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 (lineage A). E' stata inoltre valutata la capacità neutralizzante dei campioni di plasma nei confronti di 18 differenti tipi di Sars-CoV2, geneticamente distinti tra loro. Il panel considerato includeva varianti attualmente classificate come variants of concern e variants of interest. Inoltre sono state considerate varianti con mutazioni del gene S come B.1.517 con N501T, e B.1 ed R.1 con E484K. 8 delle 11 mutazioni del gene S hanno mostrato effetti</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>vaccine boosters as a relevant future strategy to alleviate the impact of emerging variants on antibody neutralizing activity.</p>	<p>negativi sulla neutralizzazione da parte degli anticorpi indotti dal vaccino-, in particolare con un impatto maggiore tra tutti, dei ceppi sopracitati (E484K e N502Y/T) e della singola mutazione L452R. Dallo studio inoltre si evince che la presenza di anticorpi neutralizzanti nei pazienti con pregressa infezione e successivamente vaccinati, è risultata essere maggiore rispetto al gruppo dei non infetti, anche nei confronti delle varianti con mutazioni della regione del receptor binding domain.</p> <p>COMMENTO: Sembra del tutto ovvio che i soggetti vaccinati dopo una precedente infezione abbiano risposte anticorpali e cellulari più alte dei soggetti vaccinati ma naive per l'infezione, visto la dimostrata presenza nei convalescenti di cellule di memoria specifica assenti nei non infetti... Ciò detto, non si capisce perché , secondo gli Autori, questi dati dimostrano la necessità della terza dose su cui in realtà questo paper non dimostra né l'urgenza né l'ovvietà. Interessanti i dati sulla neutralizzazione delle varianti, ma sono pochi i soggetti studiati per una conclusione davvero significativa.</p>
<p>Shachor-Meyouhas Y. et al.</p> <p>Vaccine</p> <p>Single BNT162b2 vaccine dose produces</p>	<p>Introduction:The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has led to worldwide vaccinationdevelopment efforts. In December 2020 the Pfizer BNT162b2 vaccine was approved in the UnitedStates. This study describes the first BNT162b2 vaccine dose effect on a large cohort.</p> <p>Methods:This retrospective study examined first vaccine dose effect on serology and investigated the associations between seroconversion and age or sex.Results:Serological</p>	<p>CONTENUTO : Studio retrospettivo, condotto in Israele presso l'RHC, una struttura sanitaria con un bacino di utenza di 2.3 milioni di cittadini. Tale studio è finalizzato alla valutazione della sierconversione dopo la prima dose di vaccino BNT162b2 e l'associazione tra tale sierconversione ed età e sesso. 1898 membri del personale di tale struttura, dopo la prima dose di vaccino, sono stati sottoposti ad un test sierologico subito prima di ricevere la seconda dose, con il 68.7% della popolazione testata di sesso femminile ed una</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

seroconversion in under 60 s cohort

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X2101327X?token=518D1B8C0FFA126D303B837155C367FC9F77D95D2C8F1787BF9E23EE14B7532C9BC2EB6901AEA987E6F94FEA3D750F80&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211105152040>

blood tests were performed on 1898 participants following first vaccine dose; 81% were tested on day 21, before receiving the second dose (mean age 47.5 ± 12.45 ; median 47.7, range 18–90). Positive serology was found in 92.7% of day 21 tests. Overall positivity was 86.8%, with rates increasing from 2.5% within 1–14 days to 89.8% (14–20 days), 92.7% (21 days), and 95.9% (>21 days). Mean antibody levels 21 days after first dose were 64.3 ± 33.01 AU/ml, (range 15–373 AU/ml, median 61 AU/ml). Seropositivity was greater in females than males (88.3% vs 83.3% respectively, $p < 0.001$; OR 1.515; 95% CI 1.152–1.994). Older age > 60 years was associated with decreased likelihood of seropositivity ($p < 0.001$; OR 0.926; 95% CI 0.911–0.940). Longer time between first vaccination and serology tests was associated with increased likelihood for seropositivity ($p < 0.001$; OR 1.350; 95% CI 1.298–1.404). Conclusions: The high seroconversion rate following first BNT162b2 dose among individuals < 60 may justify delayed delivery of the second dose, potentially help relieve the worldwide vaccination supply shortage, enable vaccination of twice this population within a shorter period, and ultimately reduce COVID-19 contagion.

mediana di età di 47.4 aa. Il tasso di positività delle sierologie è stato del 92.7% a 21 giorni dalla prima somministrazione, con una mediana dei livelli anticorpali di 61 AU/mL. I risultati inoltre hanno dimostrato una più frequente positività delle sierologie nei soggetti testati di sesso femminile, a qualsiasi intervallo di tempo dalla prima dose preso in considerazione nello studio. Inoltre i pazienti di età > di 60 anni hanno mostrato un tasso di sieropositività inferiore rispetto alle fasce di età più giovani. Lo studio è finalizzato a dimostrare che l'importante tasso di seroconversione dopo una singola dose di vaccino per Sars-CoV2 BNT162b2 può aprire nuovi scenari rispetto alla campagna vaccinale portata avanti a livello globale, giustificando un intervallo maggiore tra la somministrazione delle due dose (rispetto ai 21 giorni), riducendo comunque nel contempo i contagi legati al Sars-CoV2.

COMMENTO : E' un ampio survey retrospettivo della cinetica di produzione degli anticorpi anti spike a vari tempi dalla somministrazione del vaccino Pfizer-Biontech, con molti dati, in essenza, già noti. Mette in rilievo la più alta risposta anticorpale distanziando fra prima e seconda dose più di quanto stabilito nel trial clinico, e questo fa dire agli Autori che la strategia di questo distanziamento di dosi è stata utile per immunizzare più persone. In realtà, un distanziamento ragionevole /fino a 6 settimane, è quello consigliato dai CDC, mentre uno più lungo è costato in Inghilterra un certo numero di soggetti infetti ed alcuni decessi nel lungo tempo intercorrente fra prima e seconda dose. Assolutamente non consigliabile in periodi di elevata circolazione del virus, meno che mai se questo virus si chiama delta.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

CLINICA E FISIOPATOLOGIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Roberto Cauda

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Pinato DJ et al The Lancet Oncology Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00573-8/fulltext</p>	<p>Background The medium-term and long-term impact of COVID-19 in patients with cancer is not yet known. In this study, we aimed to describe the prevalence of COVID-19 sequelae and their impact on the survival of patients with cancer. We also aimed to describe patterns of resumption and modifications of systemic anti-cancer therapy following recovery from SARS-CoV-2 infection.</p> <p>Methods OnCovid is an active European registry study enrolling consecutive patients aged 18 years or older with a history of solid or haematological malignancy and who had a diagnosis of RT-PCR confirmed SARS-CoV-2 infection. For this retrospective study, patients were enrolled from 35 institutions across Belgium, France, Germany, Italy, Spain, and the UK. Patients who were diagnosed with SARS-CoV-2 infection between Feb 27, 2020, and Feb 14, 2021, and entered into the registry at the point of data lock (March 1, 2021), were eligible for analysis. The present analysis was focused on COVID-19 survivors who underwent clinical reassessment at each participating institution. We documented prevalence of COVID-19 sequelae and described factors associated with their</p>	<p>Studio retrospettivo multicentrico basato sul registro europeo OnCovid che include pazienti con età maggiore di 18 anni, storia di neoplasia di organo solido o ematologica e diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata all'esame RT-PCR, con l'obiettivo di descrivere l'impatto a medio e lungo termine del COVID-19 sulla sopravvivenza e sul trattamento dei pazienti oncologici. Su 2634 pazienti rivalutati post-COVID-19, il 15% ha riferito sequele COVID-relate, quali sintomi respiratori e astenia. Le sequele da COVID-19 sono inoltre risultate associate al rischio di mortalità ad un'analisi corretta per vari fattori tra cui sesso, età, comorbidità, caratteristiche del tumore, terapia antineoplastica e gravità del COVID-19 all'esordio. Tra i 466 pazienti in terapia antineoplastica sistemica, il 15% ha sospeso</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

development and their association with post-COVID-19 survival, which was defined as the interval from post-COVID-19 reassessment to the patients' death or last follow-up. We also evaluated resumption of systemic anti-cancer therapy in patients treated within 4 weeks of COVID-19 diagnosis. The OnCovid study is registered in [ClinicalTrials.gov, NCT04393974](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04393974).

Findings 2795 patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection between Feb 27, 2020, and Feb 14, 2021, were entered into the study by the time of the data lock on March 1, 2021. After the exclusion of ineligible patients, the final study population consisted of 2634 patients. 1557 COVID-19 survivors underwent a formal clinical reassessment after a median of 22.1 months (IQR 8.4–57.8) from cancer diagnosis and 44 days (28–329) from COVID-19 diagnosis. 234 (15.0%) patients reported COVID-19 sequelae, including respiratory symptoms (116 [49.6%]) and residual fatigue (96 [41.0%]). Sequelae were more common in men (*vs* women; $p=0.041$), patients aged 65 years or older (*vs* other age groups; $p=0.048$), patients with two or more comorbidities (*vs* one or none; $p=0.0006$), and patients with a history of smoking (*vs* no smoking history; $p=0.0004$). Sequelae were associated with hospitalisation for COVID-19 ($p<0.0001$), complicated COVID-19 ($p<0.0001$), and COVID-19 therapy ($p=0.0002$). With a median post-COVID-19 follow-up of 128 days (95% CI 113–148), COVID-19 sequelae were associated with an increased risk of death (hazard ratio [HR] 1.80 [95% CI 1.18–2.75]) after adjusting for time to post-COVID-19 reassessment, sex, age, comorbidity burden, tumour characteristics, anticancer therapy, and COVID-19 severity. Among 466 patients on systemic anti-cancer therapy, 70 (15.0%) permanently discontinued

definitivamente il trattamento ed il 38% lo ha ripreso con necessità di aggiustamento della dose o del regime terapeutico. La sospensione permanente del trattamento è risultata associata ad un maggior rischio di mortalità, ma non l'aggiustamento di dose o regime terapeutico.

In conclusione, le sequele da COVID-19 riguardano il 15% dei pazienti con cancro ed impattano in maniera negativa sull'outcome oncologico e sulla sopravvivenza.

Commento: Fin da subito si sono cercati di identificare delle popolazioni particolari nelle quali COVID-19 poteva avere un decorso differente e che per questo motivo necessitavano di particolare attenzione. In questo studio retrospettivo multicentrico basato sul Registro Europeo OnCovid, 2634 pazienti con storia di neoplasia, sia da organo solido o ematologica, sono stati rivalutati a distanza. E' interessante notare che il 15% di sequele COVID relate, quali sintomi respiratori e astenia, sono percentualmente non differenti da quelli della popolazione generale. Queste sequele però sono state associate ad un rischio di mortalità più elevata. Significativo è il rilievo che una quota parte importante di pazienti in terapia antineoplastica (466), ha sospeso nel 15% in

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>therapy, and 178 (38.2%) resumed treatment with a dose or regimen adjustment. Permanent treatment discontinuations were independently associated with an increased risk of death (HR 3.53 [95% CI 1.45–8.59]), but dose or regimen adjustments were not (0.84 [0.35–2.02]).</p> <p>Interpretation Sequelae post-COVID-19 affect up to 15% of patients with cancer and adversely affect survival and oncological outcomes after recovery. Adjustments to systemic anti-cancer therapy can be safely pursued in treatment-eligible patients.</p>	<p>maniera definitiva il trattamento e nel 38% con la necessità con un aggiustamento della dose o cambio di regime terapeutico. Questi dati confermano che una quota parte di pazienti affetti da tumore o patologia neoplastica o ematologica hanno una prognosi più grave dopo COVID-19..</p>
<p>Tenforde MW et al JAMA Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2786039</p>	<p>Importance A comprehensive understanding of the benefits of COVID-19 vaccination requires consideration of disease attenuation, determined as whether people who develop COVID-19 despite vaccination have lower disease severity than unvaccinated people. Objective To evaluate the association between vaccination with mRNA COVID-19 vaccines—mRNA-1273 (Moderna) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)—and COVID-19 hospitalization, and, among patients hospitalized with COVID-19, the association with progression to critical disease.</p> <p>Design, Setting, and Participants A US 21-site case-control analysis of 4513 adults hospitalized between March 11 and August 15, 2021, with 28-day outcome data on death and mechanical ventilation available for patients enrolled through July 14, 2021. Date of final follow-up was August 8, 2021.</p> <p>Exposures COVID-19 vaccination.</p> <p>Main Outcomes and Measures Associations were evaluated between prior vaccination and (1) hospitalization for COVID-19, in which case patients were those hospitalized for COVID-19 and control patients were those hospitalized for an alternative</p>	<p>Studio retrospettivo caso-controllo condotto su 4513 pazienti ospedalizzati per COVID-19 con l'obiettivo di valutare l'associazione tra aver ricevuto un vaccino anti-COVID-19 a mRNA (sia Pfizer-BioNTech che Moderna) e l'ospedalizzazione per COVID-19 o la progressione di malattia (morte o ventilazione meccanica).</p> <p>L'ospedalizzazione per COVID-19, incluse le varianti Alfa e Delta, si è dimostrata associata in maniera significativa ad una ridotta probabilità di aver ricevuto la vaccinazione. Quest'associazione si è dimostrata più forte per i pazienti immunocompetenti che per gli immunocompromessi. Inoltre, anche la probabilità di morte o ventilazione meccanica al giorno 28 è risultata associata ad una ridotta</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

diagnosis; and (2) disease progression among patients hospitalized for COVID-19, in which cases and controls were COVID-19 patients with and without progression to death or mechanical ventilation, respectively. Associations were measured with multivariable logistic regression.

Results Among 4513 patients (median age, 59 years [IQR, 45-69]; 2202 [48.8%] women; 23.0% non-Hispanic Black individuals, 15.9% Hispanic individuals, and 20.1% with an immunocompromising condition), 1983 were case patients with COVID-19 and 2530 were controls without COVID-19. Unvaccinated patients accounted for 84.2% (1669/1983) of COVID-19 hospitalizations. Hospitalization for COVID-19 was significantly associated with decreased likelihood of vaccination (cases, 15.8%; controls, 54.8%; adjusted OR, 0.15; 95% CI, 0.13-0.18), including for sequenced SARS-CoV-2 Alpha (8.7% vs 51.7%; aOR, 0.10; 95% CI, 0.06-0.16) and Delta variants (21.9% vs 61.8%; aOR, 0.14; 95% CI, 0.10-0.21). This association was stronger for immunocompetent patients (11.2% vs 53.5%; aOR, 0.10; 95% CI, 0.09-0.13) than immunocompromised patients (40.1% vs 58.8%; aOR, 0.49; 95% CI, 0.35-0.69) ($P < .001$) and weaker at more than 120 days since vaccination with BNT162b2 (5.8% vs 11.5%; aOR, 0.36; 95% CI, 0.27-0.49) than with mRNA-1273 (1.9% vs 8.3%; aOR, 0.15; 95% CI, 0.09-0.23) ($P < .001$). Among 1197 patients hospitalized with COVID-19, death or invasive mechanical ventilation by day 28 was associated with decreased likelihood of vaccination (12.0% vs 24.7%; aOR, 0.33; 95% CI, 0.19-0.58).

Conclusions and Relevance Vaccination with an mRNA COVID-19 vaccine was significantly less likely among patients with COVID-19 hospitalization and disease progression to death or mechanical

probabilità di aver ricevuto il vaccino.

Questi risultati supportano una riduzione del rischio di infezioni gravi da SARS-CoV-2 e di outcome clinico sfavorevole nei pazienti vaccinati in confronto ai pazienti non vaccinati.

Commento: Questo studio conferma, su un numero significativo di soggetti vaccinati con vaccino a mRNA (sia Moderna che Pfizer) che il rischio di ospedalizzazione per infezioni da varianti Alfa e Delta, è molto maggiore nei soggetti non vaccinati rispetto a quelli vaccinati anche se questi ultimi possono essere non indenni dall'infezione.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>ventilation. These findings are consistent with risk reduction among vaccine breakthrough infections compared with absence of vaccination.</p>	
<p>Kukla M et al <i>Scientific Reports</i> Anti-inflammatory adipokines: chemerin, vaspin, omentin concentrations and SARS-CoV-2 outcomes https://www.nature.com/articles/s41598-021-00928-w.pdf</p>	<p>Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with systemic inflammation. A wide range of adipokines activities suggests they influence pathogenesis and infection course. The aim was to assess concentrations of chemerin, omentin, and vaspin among COVID-19 patients with an emphasis on adipokines relationship with COVID-19 severity, concomitant metabolic abnormalities and liver dysfunction. Serum chemerin, omentin and vaspin concentrations were measured in serum collected from 70 COVID-19 patients at the moment of admission to hospital, before any treatment was applied and 20 healthy controls. Serum chemerin and omentin concentrations were significantly decreased in COVID-19 patients compared to healthy volunteers (271.0 vs. 373.0 ng/ml; $p < 0.001$ and 482.1 vs. 814.3 ng/ml; $p = 0.01$, respectively). There were no correlations of analyzed adipokines with COVID-19 severity based on the presence of pneumonia, dyspnea, or necessity of Intensive Care Unit hospitalization (ICU). Liver test abnormalities did not influence adipokines levels. Elevated GGT activity was associated with ICU admission, presence of pneumonia and elevated concentrations of CRP, ferritin and interleukin 6. Chemerin and omentin depletion in COVID-19 patients suggests that this adipokines deficiency play influential role in disease pathogenesis. However, there was no relationship between lower adipokines level and frequency of COVID-19 symptoms as well as disease severity. The only predictive factor which could predispose to a more severe COVID-19 course, including the presence of pneumonia and ICU</p>	<p>Studio sull'associazione tra la concentrazione sierica di tre adipochine (chemerina, omentina e vaspina) e la gravità di COVID-19, concomitanti anomalie metaboliche e disfunzione epatica in 70 pazienti ricoverati per COVID-19 e 20 controlli sani. Le concentrazioni di chemerina e omentina erano significativamente ridotte in pazienti con COVID-19, facendo ipotizzare un loro ruolo nella patogenesi della malattia, ma non è stata dimostrata nessuna associazione tra livelli di adipochine e la gravità della COVID-19.</p> <p>Commento: Questo studio seppur preliminare, ipotizza che la concentrazione di 2 adipochine, in particolare chemerina e omentina, sono significativamente ridotte in pazienti con COVID-19. Questo dato fa ipotizzare che la deplezione di queste molecole possa giocare un ruolo nella patogenesi in termini di predittività delle forme più gravi di malattia (polmonite, ricovero in terapia intensiva e danno epatico). Si sottolinea però che questo basso livello di adipochine non si associava a una maggiore frequenza di sintomi clinici o di gravità di malattia. Per questo il risultato, seppur interessante, necessita di</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	hospitalization, was GGT activity.	ulteriori conferme.
<p>Nilles EJ et al</p> <p>Viruses</p> <p>Epidemiological and Immunological Features of Obesity and SARS-CoV-2</p> <p>https://www.mdpi.com/1999-4915/13/11/2235/htm</p>	<p>Obesity is a key correlate of severe SARS-CoV-2 outcomes while the role of obesity on risk of SARS-CoV-2 infection, symptom phenotype, and immune response remain poorly defined. We examined data from a prospective SARS-CoV-2 cohort study to address these questions. Serostatus, body mass index, demographics, comorbidities, and prior COVID-19 compatible symptoms were assessed at baseline and serostatus and symptoms monthly thereafter. SARS-CoV-2 immunoassays included an IgG ELISA targeting the spike RBD, multiarray Luminex targeting 20 viral antigens, pseudovirus neutralization, and T cell ELISPOT assays. Our results from a large prospective SARS-CoV-2 cohort study indicate symptom phenotype is strongly influenced by obesity among younger but not older age groups; we did not identify evidence to suggest obese individuals are at higher risk of SARS-CoV-2 infection; and remarkably homogenous immune activity across BMI categories suggests immune protection across these groups may be similar.</p>	<p>Studio prospettico di coorte con l'obiettivo di valutare se l'obesità influenzi il rischio di infezione da SARS-CoV-2, la tipologia dei sintomi clinici e la risposta immunitaria al virus. I risultati indicano che la sintomatologia, ovvero il numero di sintomi riferiti, è fortemente influenzata dall'obesità nei pazienti giovani ma non nei più anziani. Non è stata invece dimostrata alcuna correlazione tra obesità e rischio di infezione da SARS-CoV-2 e, soprattutto, l'attivazione del sistema immunitario si è dimostrata sostanzialmente la stessa nelle varie categorie di BMI, suggerendo uno stato simile di immunoprotezione tra questi gruppi.</p> <p>Commento: L'obesità fin da subito è risultata un fattore che influenza negativamente l'infezione da SARS-CoV-2 sia in termini di sintomi che di gravità clinica. Questo studio, indica che la sintomatologia valutata in numero di sintomi riferiti è maggiormente influenzata dalla presenza di obesità nei pazienti più giovani ma non in quelli più anziani. E' significativa l'osservazione che la presenza di obesità non si correla al rischio di infettarsi con SARS-CoV-2 e che l'attivazione del</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

		sistema immunitario è sostanzialmente la stessa dei soggetti non obesi.
--	--	---

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

ESTENSORE : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO CICOZZI

ARTICOLO

ABSTRACT

CONTENUTO E COMMENTO

O. M. Manda S., et al.

International Journal of Environmental
Research and Public Health

A Spatial Analysis of COVID-19 in
African Countries: Evaluating the
Effects of Socio-Economic
Vulnerabilities and Neighbouring

Abstract: The ongoing highly contagious coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, which started in Wuhan, China, in December 2019, has now become a global public health problem. Using publicly available data from the COVID-19 data repository of Our World in Data, we aimed to investigate the influences of spatial socio-economic vulnerabilities and neighbourliness on the COVID-19 burden in African countries. We analyzed the first wave (January–September 2020) and second wave (October 2020 to May 2021) of the COVID-19 pandemic using spatial statistics regression models. As of 31 May 2021, there was

PIL pro capite, trasparenza del governo e proporzione della popolazione di età ≥ 65 anni risulta associata a una maggiore prevalenza di COVID-19 in Africa. Ci vengono fornite le possibili spiegazioni di questo fenomeno.

COMMENTO : Gli autori analizzano le due ondate epidemiche maggiori in Africa usando un modello di regressione logistica spaziale. La prevalenza del Covid in una regione africana era fortemente dipendente da quella dei paesi

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

<p>file:///C:/Users/00122705/Downloads/ijerph-18-10783-v2.pdf</p>	<p>a total of 4,748,948 confirmed COVID-19 cases, with an average, median, and range per country of 101,041, 26,963, and 2191 to 1,665,617, respectively. We found that COVID-19 prevalence in an Africa country was highly dependent on those of neighbouring Africa countries as well as its economic wealth, transparency, and proportion of the population aged 65 or older (p-value < 0.05). Our finding regarding the high COVID-19 burden in countries with better transparency and higher economic wealth is surprising and counterintuitive. We believe this is a reflection on the differences in COVID-19 testing capacity, which is mostly higher in more developed countries, or data modification by less transparent governments. Country-wide integrated COVID suppression strategies such as limiting human mobility from more urbanized to less urbanized countries, as well as an understanding of a county's social-economic characteristics, could prepare a country to promptly and effectively respond to future outbreaks of highly contagious viral infections such as COVID-19.</p>	<p>africani vicini, nonché dalla sua ricchezza economica, trasparenza e percentuale della popolazione di età pari o superiore a 65 anni. Un elevato onere COVID-19 nei paesi con una migliore trasparenza e l'aumento della ricchezza economica sono sorprendenti e controintuitivi. Gli autori ipotizzano che questa sia una riflessione sulle differenze nella capacità di test COVID-19, che è per lo più elevata nei paesi più sviluppati, o sulla modifica dei dati da parte di governi meno trasparenti.</p>
<p>Nichols G.L., et al. BMC Infectious Diseases</p>	<p>Background: The survival of coronaviruses are influenced by weather conditions and seasonal coronaviruses are more common in winter months. We examine the seasonality of</p>	<p>Uno studio sulle somiglianze e le differenze tra influenza, altri virus respiratori e coronavirus per valutare la stagionalità e capire se anche</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

Coronavirus seasonality, respiratory infections and weather

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-021-06785-2.pdf>

respiratory infections in England and Wales and the associations between weather parameters and seasonal coronavirus cases.

Methods: Respiratory virus disease data for England and Wales between 1989 and 2019 was extracted from the Second-Generation Surveillance System (SGSS) database used for routine surveillance. Seasonal coronaviruses from 2012 to 2019 were compared to daily average weather parameters for the period before the patient's specimen date with a range of lag periods.

Results: The seasonal distribution of 985,524 viral infections in England and Wales (1989–2019) showed coronavirus infections had a similar seasonal distribution to influenza A and bocavirus, with a winter peak between weeks 2 to

8. Ninety percent of infections occurred where the daily mean ambient temperatures were below 10 °C; where daily average global radiation exceeded 500 kJ/m² /h; where sunshine was less than 5 h per day; or where relative humidity was above 80%. Coronavirus infections were significantly more common where daily average global radiation was

under 300 kJ/m²/h (OR 4.3; CI 3.9–4.6; p<0.001); where average relative humidity was over 84% (OR 1.9; CI 3.9–4.6; p<0.001); where average air temperature was below 10 °C

questo fattore contribuisce alla diffusione. Anche per SARS-CoV-2 potrebbe esserci una stagionalità al pari degli altri coronavirus.

COMMENTO : Gli autori hanno esaminato la stagionalità delle infezioni respiratorie in Inghilterra e Galles e le associazioni tra parametri meteorologici e casi stagionali da coronavirus. Utilizzando una metodologia che prevede l'uso di un data-base per la sorveglianza routinaria, trovano che le dinamiche dei coronavirus stagionali riflettono i driver immunologici, meteorologici, sociali e di movimento dei soggetti infetti. Le prove provenienti da studi su diversi tipi di coronavirus suggeriscono che la bassa temperatura e la bassa radiazione / luce solare favoriscono la sopravvivenza dei virus. Ciò implica che un aumento stagionale di SARS-CoV-2 può verificarsi nei paesi con un clima di questo tipo.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>(OR 6.7; CI 6.1–7.3; $p < 0.001$) or where sunshine was below 4 h (OR 2.4; CI 2.2–2.6; $p < 0.001$) when compared to the distribution of weather values for the same time period. Seasonal coronavirus infections in children under 3 years old were more frequent at the start of an annual epidemic than at the end, suggesting that the size of the susceptible child population may be important in the annual cycle. Conclusions: The dynamics of seasonal coronaviruses reflect immunological, weather, social and travel drivers of infection. Evidence from studies on different coronaviruses suggest that low temperature and low radiation/sunlight favour survival. This implies a seasonal increase in SARS-CoV-2 may occur in the UK and countries with a similar climate as a result of an increase in the R_0 associated with reduced temperatures and solar radiation. Increased measures to reduce transmission will need to be introduced in winter months for COVID-19.</p> <p>Keywords: COVID-19, Coronavirus, Climate, Respiratory viruses, Seasonality, Weather, Pandemic, Children, Surveillance, Virus survival</p>	
<p>Mahamat-Saleh, Y. et al. BMC Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and</p>	<p>Objectives: We conducted a systematic literature review and meta-analysis of observational studies to investigate the association between diabetes, hypertension, body mass index (BMI) or smoking with the risk of death in patients with COVID-19 and to estimate the proportion of deaths</p>	<p>Review sistematica e metanalisi su alcuni fattori di rischio per COVID-19. Una revisione della letteratura molto interessante e ben fatta su alcuni fattori di rischio per Covid. Come diabete, ipertensione, fumo di sigaretta etc.</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

meta-analysis of observational studies.

<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/10/e052777.full.pdf>

attributable to these conditions.

Methods: Relevant observational studies were identified by searches in the PubMed, Cochrane library and Embase databases through 14 November 2020. Random-effects models were used to estimate summary relative risks (SRRs) and 95% CIs. Certainty of evidence was assessed using the Cochrane methods and the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations framework.

Results: A total of 186 studies representing 210 447 deaths among 1 304 587 patients with COVID-19 were included in this analysis. The SRR for death in patients with COVID-19 was 1.54 (95% CI 1.44 to 1.64, I²=92%, n=145, low certainty) for diabetes and 1.42 (95% CI 1.30 to 1.54, I²=90%, n=127, low certainty) for hypertension compared with patients without each of these comorbidities. Regarding obesity, the SSR was 1.45 (95% CI 1.31 to 1.61, I²=91%, n=54, high certainty) for patients with BMI ≥30 kg/m² compared with those with BMI <30 kg/m² and 1.12 (95% CI 1.07 to 1.17, I²=68%, n=25) per 5 kg/m² increase in BMI. There was evidence of a J-shaped non-linear dose-response relationship between BMI and mortality from COVID-19, with the nadir of the curve at a BMI of around 22–24, and a 1.5–2-fold increase in COVID-19 mortality with extreme obesity (BMI of 40–45). The SRR was 1.28 (95% CI 1.17 to 1.40, I²=74%, n=28, low certainty) for ever, 1.29 (95% CI 1.03 to 1.62, I²=84%, n=19) for current and

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>1.25 (95% CI 1.11 to 1.42, I²=75%, n=14) for former smokers compared with never smokers. The absolute risk of COVID-19 death was increased by 14%, 11%, 12% and 7% for diabetes, hypertension, obesity and smoking, respectively. The proportion of deaths attributable to diabetes, hypertension, obesity and smoking was 8%, 7%, 11% and 2%, respectively.</p> <p>Conclusion: Our findings suggest that diabetes, hypertension, obesity and smoking were associated with higher COVID-19 mortality, contributing to nearly 30% of COVID-19 deaths.</p> <p>Trial registration number CRD42020218115.</p>	
<p>Milne G.</p> <p>Lancet Respiratory Medicine</p> <p>Does infection with or vaccination against SARS-CoV-2 lead to lasting immunity?</p> <p>https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2821%2900407-0</p>	<p>Many nations are pursuing the rollout of SARS-CoV-2 vaccines as an exit strategy from unprecedented COVID-19-related restrictions. However, the success of this strategy relies critically on the duration of protective immunity resulting from both natural infection and vaccination. SARS-CoV-2 infection elicits an adaptive immune response against a large breadth of viral epitopes, although the duration of the response varies with age and disease severity. Current evidence from case studies and large observational studies suggests that, consistent with research on other common respiratory viruses, a protective immunological response lasts for approximately 5–12 months from primary infection, with reinfection being more likely given an insufficiently robust primary humoral</p>	<p>Questo lavoro ci riporta all'annosa questione della reinfezione da SARS-CoV-2. Approfondire tale problematica è necessaria a comprendere la continua evoluzione dell'epidemiologia di questo virus. Gli autori trovano che le evidenze di alcuni studi e di ampio studi osservazionali, coerentemente con la ricerca sul altri virus respiratori comuni, una risposta immunologica protettiva dura per circa 5-12 mesi dall'infezione primaria, con la reinfezione più probabile data una risposta umorale primaria insufficientemente robusta.</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

response. Markers of humoral and cell-mediated immune memory can persist over many months, and might help to mitigate against severe disease upon reinfection. Emerging data, including evidence of breakthrough infections, suggest that vaccine effectiveness might be reduced significantly against emerging variants of concern, and hence secondary vaccines will need to be developed to maintain population-level protective immunity. Nonetheless, other interventions will also be required, with further outbreaks likely to occur due to antigenic drift, selective pressures for novel variants, and global population mobility.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

PEDIATRIA

ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI

COMMENTO CRITICO : PROF. ANDREA PESSION

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Supriya S. Jain et al. Pediatrics COVID-19 Vaccination– Associated Myocarditis in Adolescents https://pediatrics.aappublications.org/content/148/5/e2021053427.full.pdf</p>	<p>OBJECTIVES In this study, we aimed to characterize the clinical presentation, short-term prognosis, and myocardial tissue changes as noted on cardiovascular magnetic resonance (CMR) or cardiac MRI in pediatric patients with coronavirus disease 2019 vaccination-associated myocarditis (C-VAM). METHODS In this retrospective multicenter study across 16 US hospitals, patients <21 years of age with a diagnosis of C-VAM were included and compared with a cohort with multisystem inflammatory syndrome in children. Younger children with C-VAM were compared with older adolescents. RESULTS Sixty-three patients with a mean age of 15.6 years were included; 92% were male. All had received a messenger RNA vaccine and, except for one, presented after</p>	<p>CONTENUTO : Studio retrospettivo condotto negli USA con l'obiettivo di analizzare la presentazione clinica, la prognosi a breve termine e le alterazioni del tessuto miocardico (evidenti alla RM cardiaca) in 63 pazienti pediatrici con miocardite associata alla vaccinazione contro Sars-CoV2-2. Tutti i bambini hanno ricevuto un vaccino a mRNA e tutti, tranne uno, hanno sviluppato la malattia dopo la seconda dose. Quattro pazienti hanno avuto una significativa aritmia; il 14% ha avuto una lieve disfunzione ventricolare sinistra all'ecocardiogramma; l'88% ha soddisfatto i criteri diagnostici CMR Lake Louise per la miocardite. Nessun paziente ha richiesto supporto inotropo, meccanico o circolatorio e non ci sono stati decessi. I dati di follow-up ottenuti nell'86% dei pazienti (in media dopo 35 giorni) hanno rivelato la risoluzione di sintomi, aritmie e disfunzioni ventricolari.</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>the second dose. Four patients had significant dysrhythmia; 14% had mild left ventricular dysfunction on echocardiography, which resolved on discharge; 88% met the diagnostic CMR Lake Louise criteria for myocarditis. Myocardial injury as evidenced by late gadolinium enhancement on CMR was more prevalent in comparison with multisystem inflammatory syndrome in children. None of the patients required inotropic, mechanical, or circulatory support. There were no deaths. Follow-up data obtained in 86% of patients at a mean of 35 days revealed resolution of symptoms, arrhythmias, and ventricular dysfunction.</p> <p>CONCLUSIONS Clinical characteristics and early outcomes are similar between the different pediatric age groups in C-VAM. The hospital course is mild, with quick clinical recovery and excellent short-term outcomes. Myocardial injury and edema are noted on CMR. Close follow-up and further studies are needed to understand the long-term implications and mechanism of these myocardial tissue changes.</p>	<p>COMMENTO : Nel giugno 2021, il <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) ha segnalato un tasso di miocardite post-vaccino anti-SARS-CoV2 più alto rispetto all'atteso sia nei giovani adulti sia negli adolescenti. Il danno miocardico è stato oggetto di particolare attenzione da parte degli organi regolatori essendo già noti i tassi di comparsa di tale complicanza a seguito di vaccinazioni per tetano, varicella e influenza. Il lavoro, che riporta la più ampia casistica mai studiata, mette anche in rilievo le differenze tra l'interessamento miocardico in corso di MIS-C e la miocardite post vaccinica che appare meno severa, autolimitante in tempi più brevi, prevalentemente associata ad edema del tessuto miocardico e con funzione ventricolare preservata. Sarà comunque fondamentale mantenere alta la guardia soprattutto nel monitoraggio a distanza di questi soggetti con lesione miocardica anche minima, soprattutto nell'ottica di estendere la vaccinazione alla fascia d'età pediatrica 5-11 anni.</p>
<p>Dolores Sabina Romero Ramírez et al.</p> <p>Pediatrics</p> <p>SARS-CoV-2 Antibodies in Breast Milk After Vaccination</p> <p>https://pediatrics.aapp</p>	<p>BACKGROUND AND OBJECTIVES Passive and active immunity transfer through human milk (HM) constitutes a key element in the infant's developing immunity. Certain infectious diseases and vaccines have been described to induce changes in the immune components of HM.</p> <p>METHODS We conducted a prospective cohort single-institution study from February 2 to April 4, 2021. Women who reported to be breastfeeding at the time of their coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination were invited to participate. Blood and milk samples were collected</p>	<p>CONTENUTO : Studio prospettico condotto in Spagna con lo scopo di analizzare la presenza di anticorpi anti-Sars-CoV-2 nel latte materno in seguito alla vaccinazione. Sono state arruolate 93 donne, tutte vaccinate con vaccini a mRNA (94% con Pfizer). I risultati hanno evidenziato un'associazione tra la vaccinazione e specifiche concentrazioni di immunoglobuline nel latte materno. Questo effetto era più pronunciato quando la durata dell'allattamento superava i 23 mesi.</p> <p>COMMENTO : ancora un elemento a favore</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

<p>ublications.org/content /pediatrics/148/5/e202 1052286.full.pdf</p>	<p>on day 14 after their second dose of the vaccine. Immunoglobulin G (IgG) antibodies against nucleocapsid protein as well as IgG, immunoglobulin M and immunoglobulin A (IgA) antibodies against the spike 1 protein receptor-binding domain against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (anti-SARS-CoV-2 RBD-S1) were analyzed in both serum and HM samples.</p> <p>RESULTS Most of the participants (ie, 94%) received the BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine. The mean serum concentration of anti-SARS-CoV-2 RBD-S-IgG antibodies in vaccinated individuals was 3379.6 ± 1639.5 binding antibody units per mL. All vaccinated study participants had anti-SARS-CoV-2 RBD-S1-IgG, and 89% of them had anti-SARS-CoV-2 RBD-S-IgA in their milk. The antibody concentrations in the milk of mothers who were breastfeeding 24 months were significantly higher than in mothers with breastfeeding periods <24 months ($P < .001$).</p> <p>CONCLUSIONS We found a clear association between COVID-19 vaccination and specific immunoglobulin concentrations in HM. This effect was more pronounced when lactation periods exceeded 23 months. The influence of the lactation period on immunoglobulins was specific and independent of other variables.</p>	<p>dell'allattamento materno che attraverso IgG, IgA e IgM secretorie, oligosaccaridi, glicoproteine, citochine e leucociti, promuove lo sviluppo dell'immunocompetenza del neonato svolgendo un ruolo chiave nella protezione passiva ed attiva del bambino dalle infezioni. Il lavoro dimostra come anche la vaccinazione con vaccini a mRNA, oltre alla malattia, sia in grado di indurre la sintesi di IgG ed IgA e in misura molto minore di IgM anti-SARS-Cov2 che tra l'altro perdurano per quasi due anni.</p>
<p>Maria Giulia Conti et al. JAMA Netw Open Immune Response of</p>	<p>Importance : Although several studies have provided information on short-term clinical outcomes in children with perinatal exposure to SARS-CoV-2, data on the immune response in the first months of life among newborns exposed to the virus in utero are lacking.</p>	<p>CONTENUTO : Studio prospettico di coorte condotto in Italia su 21 madri risultate positive a SARS-Cov-2 al momento del parto e sui loro 22 neonati con l'obiettivo di analizzare la produzione di anticorpi sistemici (dosando gli anticorpi presenti nel siero) e mucosali (dosando gli anticorpi presenti</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

Neonates Born to Mothers Infected With SARS-CoV-2

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785791>

Objective To characterize systemic and mucosal antibody production during the first 2 months of life among infants who were born to mothers infected with SARS-CoV-2.

Design, Setting, and Participants : This prospective cohort study enrolled 28 pregnant women who tested positive for SARS-CoV-2 infection and who gave birth at Policlinico Umberto I in Rome, Italy, from November 2020 to May 2021, and their newborns. Maternal and neonatal systemic immune responses were investigated by detecting spike-specific antibodies in serum, and the mucosal immune response was assessed by measuring specific antibodies in maternal breastmilk and infant saliva 48 hours after delivery and 2 months later.

Exposures : Maternal infection with SARS-CoV-2 in late pregnancy.

Main Outcomes and Measures : The systemic immune response was evaluated by the detection of SARS-CoV-2 IgG and IgA antibodies and receptor binding domain-specific IgM antibodies in maternal and neonatal serum. The mucosal immune response was assessed by measuring spike-specific antibodies in breastmilk and in infant saliva, and the presence of antigen-antibody spike IgA immune complexes was investigated in breastmilk samples. All antibodies were detected using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results : In total, 28 mother-infant dyads (mean [SD] maternal age, 31.8 [6.4] years; mean [SD] gestational age, 38.1 [2.3] weeks; 18 [60%] male infants) were enrolled at

nel latte materno e nella saliva dei neonati) durante i primi 2 mesi di vita dei neonati. Sono stati osservati un caso di trasmissione verticale e un caso di infezione orizzontale. I neonati che hanno ricevuto latte materno durante i primi 2 mesi di vita avevano livelli di anticorpi salivari IgA significativamente più elevati rispetto ai neonati alimentati con latte artificiale, e complessi immunitari IgA spike sono stati rilevati nel latte materno.

COMMENTO : Questo studio di coorte è a sostegno dell'ipotesi secondo la quale la protezione materna verso l'infezione da SARS-CoV2 va oltre l'immunità passiva, come dimostra la presenza di immunocomplessi nel latte materno in grado di stimolare lo sviluppo attivo del sistema immunitario neonatale. Il sistema immunitario materno, dunque, stimola e indirizza il sistema immunitario neonatale alla protezione attiva attraverso il trasferimento di immunocomplessi nel latte materno, integrando i meccanismi di difesa passiva del neonato che si realizza attraverso il passaggio transplacentare degli anticorpi IgG materni e degli anticorpi sIgA attraverso il latte materno. Questo paper contribuisce alla spiegazione della resistenza dei neonati all'infezione e alla malattia da SARS-CoV-2, mentre la resistenza dei bambini resta oggetto di intense ricerche comunque in corso.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

	<p>delivery, and 21 dyads completed the study at 2 months' follow-up. Because maternal infection was recent in all cases, transplacental transfer of virus spike-specific IgG antibodies occurred in only 1 infant. One case of potential vertical transmission and 1 case of horizontal infection were observed. Virus spike protein-specific salivary IgA antibodies were significantly increased ($P=.01$) in infants fed breastmilk (0.99 arbitrary units [AU]; IQR, 0.39-1.68 AU) vs infants fed an exclusive formula diet (0.16 AU; IQR, 0.02-0.83 AU). Maternal milk contained IgA spike immune complexes at 48 hours (0.53 AU; IQR, 0.25-0.39 AU) and at 2 months (0.09 AU; IQR, 0.03-0.17 AU) and may have functioned as specific stimuli for the infant mucosal immune response.</p> <p>Conclusions and Relevance : In this cohort study, SARS-CoV-2 spike-specific IgA antibodies were detected in infant saliva, which may partly explain why newborns are resistant to SARS-CoV-2 infection. Mothers infected in the peripartum period appear to not only passively protect the newborn via breastmilk secretory IgA but also actively stimulate and train the neonatal immune system via breastmilk immune complexes.</p>	
<p>Eirini Kostopoulou et al. Pediatr Res</p> <p>The impact of COVID-19 on paediatric emergency department visits. A one-year</p>	<p>Background: The number of paediatric emergency department (ED) visits and hospital admissions was recorded in a tertiary referral centre during the first year of the COVID-19, March 2020-February 2021, and compared with those of the preceding year.</p> <p>Methods: The number of visits and admissions and the reason of visit and admission were prospectively recorded</p>	<p>CONTENUTO : Studio retrospettivo condotto in Grecia che ha analizzato il numero e la tipologia di accessi presso il Dipartimento di Emergenza Pediatrico da Marzo 2020 a Febbraio 2021 a confronto con i dati dell'anno precedente in era pre-COVID. Si è registrato una riduzione sostanziale del numero totale di visite e l'aumento del tasso di ammissione durante la pandemia da COVID-19 rispetto all'anno</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

retrospective study

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8556833/pdf/41390_2021_Article_1815.pdf

from 15,087 patients' files.

Results: A substantial decline in the total number of visits and increase in the admission rate were documented during the COVID-19 year compared to the preceding year (10691 vs 4396 patients, 22.59% vs 18.15% (OR: 1.316, CI 95%: 1.208-2.242, $p < 0.0001$), respectively). Fever and/or respiratory symptoms were the commonest reported symptoms in both periods. Possible explanations include: (i) restricted overall infection transmission due to confinement and self-protective measures, (ii) avoidance of unnecessary hospital visits in the absence of severe symptoms and (iii) reduced or delayed access to medical care due to parental fear of children's exposure to COVID-19.

Conclusion: This study is the first worldwide to investigate the impact of COVID-19 on ED visits and admissions throughout the whole year of the pandemic, and to highlight the need for re-evaluation of future protective strategies to infections, adjustment of health-care systems and parental education so that medical care in a health-care setting is sought in a more appropriate manner.

precedente. Febbre e/o sintomi respiratori erano i sintomi più frequentemente riportati in entrambi i periodi.

COMMENTO : questo lavoro mette in evidenza sul lungo periodo il fenomeno che ha interessato tutti i servizi di pronto soccorso (PS) pediatrico. Le misure messe in atto per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV2 combinate con la sospensione della frequenza scolastica ha determinato una drastica riduzione degli accessi ai servizi di pronto soccorso pediatrico in tutti i paesi del mondo occidentale. Questo fenomeno è in gran parte spiegabile con una sensibile riduzione delle banali infezioni ricorrenti che sono la principale ragione di ricorso alle visite in urgenza ai PS soprattutto delle aree urbane. Anche una certa reticenza ad esporre i piccoli ad ambienti ospedalieri talora convertiti in parte in COVID Hospital ha giocato un certo ruolo evidenziando la diffidenza verso l'efficacia preventiva di percorsi nosocomiali in diverso modo e misura separati. Il fenomeno. Rilevanti e da sottoscrivere le considerazioni finali degli Autori che sottolineano come questa osservazione evidenzi la necessità di rivalutare le future strategie di prevenzione delle infezioni, l'adeguamento dei sistemi sanitari alle esigenze e, soprattutto direi, la necessità di educare i genitori in modo il ricorso alle cure mediche in un ambiente sanitario siano più appropriate.

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

CLINICA E TERAPIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Carlo Torti

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK</p> <p>Regulatory approval of Lagevrio (molnupiravir)</p> <p>https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir</p>	<p>The MHRA has issued a Conditional Marketing Authorisation for Lagevrio (molnupiravir) in Great Britain and a temporary Regulation 174 authorisation for Northern Ireland to ensure supply across all of the UK.</p> <p>Lagevrio is indicated for treatment of mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults with a positive SARS-COV-2 diagnostic test and who have at least one risk factor for developing severe illness.</p> <p>The recommended dose of Lagevrio is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days. Lagevrio should be administered as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made and within 5 days of symptom onset</p>	<p>La MHRA, agenzia regolatoria in UK, ha rilasciato un'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio di molnupiravir, farmaco antivirale indicato nel trattamento della COVID-19 da lieve a moderata, nei pazienti con un test diagnostico positivo per SARS-CoV-2 e che hanno almeno un fattore di rischio per malattia grave. Molnupiravir deve essere somministrato il prima possibile e comunque entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. La dose raccomandata è di 800 mg (4 capsule da 200 mg) ogni 12 ore per 5 giorni.</p> <p>COMMENTO: La Gran Bretagna sarà il primo Paese ad approvare molnupiravir per l'impiego clinico sulla base dei risultati di uno studio che è stato addirittura interrotto in quanto proseguire avrebbe voluto dire penalizzare chi stesse ricevendo il placebo. Il farmaco appare adeguato per l'impiego domiciliare non solo per ragioni di</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

efficacia ma anche per facilità di somministrazione (per via orale) e modalità di conservazione senza particolari restrizioni. Il farmaco è riservato a pazienti non ospedalizzati con fattori di rischio di progressione della malattia COVID-19 o in una fase intermedia della malattia. L'Italia sta rendendo il farmaco disponibile in emergenza poichè si attende ancora l'approvazione dall'Agenzia Regolatoria Europea (EMA).

Il meccanismo del farmaco consiste nell'indurre la mutagenesi del virus, cioè promuoverne la variazione genetica al punto tale che il materiale genetico "impazzito" non riesce più a sostenere la formazione di virus vitali, completi e infettanti. E' stato tuttavia sollevato il dubbio che la mutagenesi indotta dal farmaco possa agire anche sul genoma umano del paziente inducendo pericolose variazioni.

E' anche da considerare come il farmaco sia efficace solo a patto che sia iniziato molto precocemente, condizione che è difficilmente ottenibile nella pratica clinica e che richiede una organizzazione "ad hoc" del Sistema Sanitario. Nel caso in cui la precocità e l'appropriatezza non fossero assicurate vi è il rischio che il virus, sottoposto alla pressione selettiva del farmaco, possa selezionare mutazioni di resistenza che possono condizionare la mancata risposta al farmaco stesso, mentre i pazienti non

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

		<p>riceverebbero alcun beneficio significativo a fronte di possibili effetti collaterali inutili.</p> <p>Anche l'obiettivo di impegno del farmaco precoce per ridurre la trasmissione virale potrebbe essere più facilmente ottenibile in contesti assistenziali specifici (ad esempio anziani istituzionalizzati in Residenze Socio Assistenziali, anche se asintomatici) piuttosto che, realisticamente, nella popolazione generale di pazienti non ricoverati.</p> <p>Un'arma importante dunque, ma che dobbiamo imparare a utilizzare al meglio e monitorare nei suoi effetti su più ampi numeri di pazienti nella fase d'impiego <i>post-marketing</i>.</p>
<p>Pfizer Press Release</p> <p>PFIZER'S NOVEL COVID-19 ORAL ANTIVIRAL TREATMENT CANDIDATE REDUCED RISK OF HOSPITALIZATION OR DEATH BY 89% IN INTERIM ANALYSIS OF PHASE 2/3 EPIC-HR STUDY</p> <p>https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-</p>	<p><u>Pfizer Inc.</u> (NYSE: PFE) today announced its investigational novel COVID-19 oral antiviral candidate, PAXLOVID™, significantly reduced hospitalization and death, based on an interim analysis of the Phase 2/3 EPIC-HR (<u>E</u>valuation of <u>P</u>rotease <u>I</u>nhibition for <u>C</u>COVID-19 in <u>H</u>igh-<u>R</u>isk Patients) randomized, double-blind study of non-hospitalized adult patients with COVID-19, who are at high risk of progressing to severe illness. The scheduled interim analysis showed an 89% reduction in risk of COVID-19-related hospitalization or death from any cause compared to placebo in patients treated within three days of symptom onset (primary endpoint); 0.8% of patients who received PAXLOVID™ were hospitalized through Day 28 following randomization (3/389 hospitalized with no deaths), compared to 7.0% of patients who received placebo and were hospitalized or died (27/385 hospitalized with 7 subsequent deaths). The statistical significance of these results was high (p<0.0001). Similar reductions</p>	<p>L'azienda farmaceutica Pfizer, in un comunicato stampa del 5 novembre 2021, ha annunciato che, in base a quanto emerso da un'analisi ad interim dello studio randomizzato in doppio cieco di fase 2/3 EPIC-HR condotto su pazienti adulti non ospedalizzati con COVID-19 ad alto rischio di progressione verso la forma grave, il nuovo farmaco candidato come antivirale orale PAXLOVID™ riduce significativamente il rischio di ospedalizzazione o morte (riduzione del rischio dell'89% nei pazienti trattati entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi, risultato simile nei pazienti trattati entro 5 giorni). Pfizer ha quindi sospeso l'arruolamento nello studio per l'evidente efficacia dimostrata da questi risultati</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

<u>antiviral-treatment-candidate</u>	<p>in COVID-19-related hospitalization or death were observed in patients treated within five days of symptom onset; 1.0% of patients who received PAXLOVID™ were hospitalized through Day 28 following randomization (6/607 hospitalized, with no deaths), compared to 6.7% of patients who received a placebo (41/612 hospitalized with 10 subsequent deaths), with high statistical significance ($p < 0.0001$). In the overall study population through Day 28, no deaths were reported in patients who received PAXLOVID™ as compared to 10 (1.6%) deaths in patients who received placebo. At the recommendation of an independent Data Monitoring Committee and in consultation with the U.S. Food and Drug Administration (FDA), Pfizer will cease further enrollment into the study due to the overwhelming efficacy demonstrated in these results and plans to submit the data as part of its ongoing rolling submission to the U.S. FDA for Emergency Use Authorization (EUA) as soon as possible.</p>	<p>e ha in programma di sottomettere questi dati all’FDA statunitense per l’Autorizzazione all’uso in emergenza del farmaco.</p> <p>COMMENTO: In data 05.11.2021 è stato annunciato che il nuovo farmaco antivirale orale ha ridotto significativamente le ospedalizzazioni e le morti, sulla base di una analisi ad interim di uno studio randomizzato, doppio cieco EPIC-HR (valutazione degli inibitori delle proteasi nei pazienti ad alto rischio affetti da COVID-19), di pazienti adulti non ospedalizzati con COVID-19, che sono ad alto rischio di progressione verso malattia severa.</p> <p>È un farmaco antivirale inibitore delle proteasi di SARS-CoV-2, appositamente progettato per essere assunto per via orale affinché possa essere prescritto ai primi segni di infezione o in seguito a contatto stretto con paziente positivo. Questo farmaco è stato disegnato per inibire l’azione della proteasi 3CL del SARS-CoV-2, un enzima necessario affinché il virus possa replicarsi, in una fase nota come proteolisi, che si verifica prima della replicazione dell’RNA virale. La co-somministrazione con un basso dosaggio di ritonavir aiuta il rallentamento del metabolismo, o la degradazione, in modo che rimanga attivo per periodi di tempo più lunghi a concentrazioni più elevate per favorire la <i>clearance</i> del virus. Negli studi preclinici, non ha mostrato evidenza di indurre alterazioni mutageniche del DNA.</p>
--------------------------------------	---	--

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

Un fattore rilevante è il potenziale facile impiego a domicilio per la prevenzione della progressione di malattia, nonché le ospedalizzazioni e la morte correlata a COVID-19. Inoltre potrebbe ridurre il rischio di infezione post-esposizione. Ha dimostrato efficacia *in vitro* contro le varianti più preoccupanti del virus e di altri coronavirus; considerando anche la possibilità di trattamento di multiple infezioni da più coronavirus. Le analisi sull'utilizzo di questo farmaco in pazienti a rischio *standard* e in profilassi post-esposizione non sono incluse in questa analisi *ad interim* e sono tutt'ora in corso.

La significatività statistica dei risultati di efficacia in termini di riduzione di ospedalizzazioni o morte è molto alta.

La revisione dei dati di sicurezza include una coorte più ampia di 1881 nell'EPIC-HR, tali dati erano disponibili al momento dell'analisi. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento erano comparabili tra PAXLOVID (19%) e placebo (21%), la maggior parte dei quali di lieve intensità. Tra i pazienti valutabili per eventi avversi emergenti dal trattamento, sono stati osservati meno eventi avversi gravi (1,7% vs. 6,6%) e interruzione del farmaco in studio a causa di eventi avversi (2,1% vs. 4,1%) nei pazienti trattati con PAXLOVID™ rispetto a placebo, rispettivamente.

Al momento questi risultati riguardano tuttavia solo una sottopopolazione di pazienti considerati

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

		<p>ad alto rischio di evoluzione della malattia. Valgono ovviamente anche in questo caso alcuni dei <i>caveat</i> sollevati nel commento precedente relativo a molnupiravir per quanto concerne la difficoltà di applicazione nelle fasi precocissime, la richiesta di un modello organizzativo prescrittivo e di monitoraggio e la necessità di proseguire studi osservazionali <i>post-marketing</i> clinici e virologici.</p>
<p>Nature Communications Cox RM et al Oral prodrug of remdesivir parent GS-441524 is efficacious against SARS-CoV-2 in ferrets https://www.nature.com/articles/s41467-021-26760-4.pdf</p>	<p>Remdesivir is an antiviral approved for COVID-19 treatment, but its wider use is limited by intravenous delivery. An orally bioavailable remdesivir analog may boost therapeutic benefit by facilitating early administration to non-hospitalized patients. This study characterizes the anti-SARS-CoV-2 efficacy of GS-621763, an oral prodrug of remdesivir parent nucleoside GS-441524. Both GS-621763 and GS-441524 inhibit SARS-CoV-2, including variants of concern (VOC) in cell culture and human airway epithelium organoids. Oral GS-621763 is efficiently converted to plasma metabolite GS-441524, and in lungs to the triphosphate metabolite identical to that generated by remdesivir, demonstrating a consistent mechanism of activity. Twice-daily oral administration of 10mg/kg GS-621763 reduces SARS-CoV-2 burden to near-undetectable levels in ferrets. When dosed therapeutically against VOC P.1 gamma γ, oral GS-621763 blocks virus replication and prevents transmission to untreated contact animals. These results demonstrate therapeutic efficacy of a much-needed orally bioavailable analog of remdesivir in a relevant animal model of SARS-CoV-2 infection.</p>	<p>L'utilizzo del remdesivir, farmaco antivirale approvato per il trattamento di COVID-19 in fase precoce, è limitato dal suo uso per via endovenosa, che ne ostacola la somministrazione in pazienti non ospedalizzati nei primi giorni di malattia. Gli autori hanno quindi condotto questo studio su modello animale (furetto) volto a dimostrare l'efficacia anti-SARS-CoV-2 di GS-621763, un profarmaco orale di GS-441524, parente del remdesivir. GS-621763 somministrato per via orale due volte al giorno si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli di SARS-CoV-2, bloccare la replicazione virale e prevenire la trasmissione agli animali non trattati.</p> <p>COMMENTO: In questo studio condotto su modello animale (furetto) gli autori evidenziano l'efficacia anti-SARS-CoV-2 di GS-621763, un profarmaco orale di GS-441524, parente del remdesivir:</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

- La somministrazione orale due volte al giorno di 10mg/kg di GS-621763 (dosaggio terapeutico) riduceva la carica di SARS-CoV-2 a livelli quasi non rilevabili negli animali in studio.
- Gli autori testavano il farmaco contro la VOC (*variants of concern*) P.1gamma γ , dimostrando che, quando GS-621763 veniva somministrato per via orale al dosaggio terapeutico prima descritto, esso era in grado di bloccare la replicazione virale e di impedire la trasmissione ai furetti non trattati (i quali venivano lasciati in contatto con gli animali infetti e trattati).
- Gli autori rimarcano l'efficacia in coltura cellulare di GS-621763 e del suo metabolita GS-441524 contro le VOC α , β , e γ la quale risultava comparabile a quella che il farmaco mostrava contro la variante virale originaria WA1/2020.

Analizzando criticamente lo studio si evidenzia però una limitazione importante:

- Il farmaco veniva testato in particolare contro le VOC α , β , e γ non tenendo conto che ad oggi la variante prevalente è la variante Delta la quale, secondo l'ultimo report integrale del monitoraggio settimanale dell'andamento dell'epidemia da Covid-19 dell'Istituto superiore di Sanità (ISS), ridurrebbe l'efficacia

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

vaccinale nel prevenire qualsiasi diagnosi sintomatica o asintomatica di Covid-19 nelle persone completamente vaccinate (si passa infatti dall'89%" registrato "durante la fase epidemica con variante Alfa prevalente", al "75% durante la fase epidemica con variante Delta prevalente"). È noto inoltre che la variante Delta risulta essere contagiosa 2 volte in più rispetto alle varianti precedenti (fonte: CDC).

In conclusione, dallo studio emergono sicuramente risultati confortanti che devono portare tutta la comunità scientifica a promuovere ulteriori studi clinici su questa nuova generazione di farmaci antivirali orali che potenzialmente potrebbero essere utili nell'inizio di un trattamento precoce a domicilio, riducendo così il carico di lavoro ospedaliero e soprattutto evitando la progressione verso forme severe di malattia, interrompendo inoltre la diffusione del virus in comunità. Tuttavia si parla appunto di risultati ottenuti su modello animale che necessitano una conferma di efficacia, da ottenere nel più breve tempo possibile con studi sull'uomo, tenendo conto delle varianti a oggi prevalenti e di quelle emergenti (vedasi notizie dell'ultima ora sull'emergenza di una variante "Delta plus" probabilmente ancora più contagiosa dell'originaria).

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

<p>Dong-Hwi Kim et al Scientific Reports Hemin as a novel candidate for treating COVID-19 via heme oxygenase-1 induction https://www.nature.com/articles/s41598-021-01054-3.pdf</p>	<p>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the causative agent of the coronavirus disease-19 (COVID-19). More than 143 million cases of COVID-19 have been reported to date, with the global death rate at 2.13%. Currently, there are no licensed therapeutics for controlling SARS-CoV-2 infection. The antiviral effects of heme oxygenase-1 (HO-1), a cytoprotective enzyme that inhibits the inflammatory response and reduces oxidative stress, have been investigated in several viral infections. To confirm whether HO-1 suppresses SARS-CoV-2 infection, we assessed the antiviral activity of hemin, an effective and safe HO-1 inducer, in SARS-CoV-2 infection. We found that treatment with hemin efficiently suppressed SARS-CoV-2 replication (selectivity index: 249.7012). Besides, the transient expression of HO-1 using an expression vector also suppressed the growth of the virus in cells. Free iron and biliverdin, which are metabolic byproducts of heme catalysis by HO-1, also suppressed the viral infection. Additionally, hemin indirectly increased the expression of interferon-stimulated proteins known to restrict SARS-CoV-2 replication. Overall, the findings suggested that HO-1, induced by hemin, effectively suppressed SARS-CoV-2 <i>in vitro</i>. Therefore, HO-1 could be potential therapeutic candidate for COVID-19.</p>	<p>Studio <i>in vitro</i> volto ad indagare l'effetto antivirale contro SARS-CoV-2 dell'emeina, un induttore efficace e sicuro dell'eme-ossigenasi (HO-1), un enzima citoprotettivo che riduce la risposta infiammatoria e lo stress ossidativo. Gli autori dimostrano che il trattamento con emina sopprime in maniera efficace la replicazione di SARS-CoV-2. Anche il ferro libero e la biliverdina, che sono prodotti metabolici dati dalla catalisi dell'eme, inibiscono l'infezione virale. Pertanto, HO-1 può essere considerato un potenziale candidato terapeutico per COVID-19.</p> <p>COMMENTO: L'Eme Ossigenasi-1 (HO-1) è un enzima intercalato nel metabolismo del gruppo eme che costituisce il gruppo prostetico dell'emoglobina. Questa via catabolica è nota per le sue capacità antiossidanti e antivirali (dimostrate <i>in vitro</i> contro alcuni virus epatotropi e altri virus a RNA come Ebola, Dengue e Zika).</p> <p>L'emeina che è stata utilizzata in questo studio è commercialmente disponibile (PANHEMATIN®) e ha un profilo di sicurezza collaudato. I risultati di questo studio dimostrano che il farmaco possiede attività antivirale significativa contro SARS-CoV-2 <i>in vitro</i>. Sempre nel modello <i>in vitro</i> è stato dimostrato come le concentrazioni alle quali il farmaco espleta la sua azione antivirale siano ben inferiori a quelle alle quali il farmaco stesso produce danni cellulari, suggerendo quindi un</p>
--	---	--

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

		<p>profilo di tossicità favorevole anche per l'impegno contro SARS-CoV-2. L'emia, quindi, potrebbe risultare una terapia farmacologica antivirale sicura ed efficace per l'infezione SARS-CoV-2.</p> <p>E' tuttavia importante ridimensionare i risultati di questo studio riducendoli alla loro valenza <i>in vitro</i>. Peraltro, il ruolo di HO-1 nell'infezione da SARS-CoV-2 è ancora da chiarire prima di passare ad un'eventuale fase di sperimentazione clinica.</p> <p>Nulla è noto e ben definito al momento sui risultati dell'impiego <i>in vivo</i> e, soprattutto, nell'uomo. Fino a che tali prove non verranno ottenute, non vi sono ragioni sufficienti per consigliare l'impiego del farmaco per il trattamento di pazienti con infezione da SARS-CoV-2.</p>
--	--	--

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

GLOBAL HEALTH E ASPETTI REGOLATORI

ESTENSORE : DOTT. GIANMARIA BALDIN

COMMENTO CRITICO : PROF. STEFANO VELLA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Rohit Malpani and Alex Maitland</p> <p>The People's Vaccine</p> <p>Dose of Reality: How rich countries and pharmaceutical corporations are breaking their vaccine promises</p> <p>https://app.box.com/s/hk2ezb71vf0sla719jx34v0</p>	<p>From the outset of the COVID-19 pandemic, public health officials and scientists warned that only global approaches to fighting the pandemic could succeed. World leaders promised any successful vaccine would be a global public good. "No one is safe until everyone is safe," is the mantra, yet pharmaceutical corporations and rich country governments persistently pursue the opposite. Despite international efforts to establish collaborative technology sharing and equitable allocation of COVID-19 vaccines, G7 countries and the European Union (EU) have instead hoarded many more doses than they need. Pharmaceutical corporations have sold their available doses to the highest bidder in pursuit of record-breaking profits. In recent months, to justify its hoarding,</p>	<p>CONTENUTO:</p> <p>Questo "manifesto" - del quale si riporta a margine soltanto il paragrafo iniziale - non è un lavoro scientifico peer reviewed bensì la posizione di numerose associazioni e <i>communities</i> mondiali. Rappresenta un attacco ai grandi della terra e alle imprese farmaceutiche per la gravissima realtà del limitato accesso ai vaccini a livello globale, in particolare per i Paesi poveri.</p> <p>COMMENTO: Questo lungo articolo, Invece di lavorare insieme per sostenere proposte di buon senso per vaccinare il mondo il più rapidamente possibile, il G7, l'UE e le corporazioni farmaceutiche hanno firmato un "patto del diavolo": i paesi ricchi accumulano dosi e non mantengono le</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

[ehs0l22os](#)

the G7 and the EU have made headline-seeking promises to assist low-and middle-income countries by donating doses—yet have repeatedly delayed or broken these promises.

promesse, mentre le corporazioni farmaceutiche sfruttano i loro monopoli per guadagnare profitti record. Le conseguenze sono devastanti. Primo, un apartheid globale dei vaccini che porta a centinaia di migliaia, se non a milioni di morti tragiche ed evitabili. Secondo, una pandemia prolungata che continua a mettere in pericolo la salute pubblica e l'economia globale. All'inizio della pandemia di COVID-19, gli scienziati hanno avvertito che solo approcci globali per combattere la pandemia potevano avere successo. I leader mondiali hanno promesso che qualsiasi vaccino di successo sarebbe stato un bene pubblico globale. "Nessuno è al sicuro finché tutti sono al sicuro", è il mantra, eppure le corporazioni farmaceutiche e i governi dei paesi ricchi continuano a perseguire il contrario. Nonostante gli sforzi internazionali per stabilire una condivisione della tecnologia e un'equa distribuzione dei vaccini COVID-19, i paesi del G7 e l'Unione Europea (UE) hanno invece accumulato molte più dosi di quelle necessarie e le industrie farmaceutiche hanno venduto le dosi disponibili al miglior offerente. Negli ultimi mesi, per giustificare il loro accaparramento, il G7 e l'UE hanno fatto molte promesse di assistere i paesi a basso e medio reddito donando dosi. Durante l'Assemblea Generale dell'ONU nel settembre 2021, gli Stati Uniti hanno convocato un vertice sui vaccini con lo scopo di raggiungere l'obiettivo di vaccinare il 70% della popolazione di ogni paese entro il settembre 2022. L'obiettivo del 70% è giusto, ma ritardare fino al settembre 2022 per raggiungerlo è troppo lento per coloro che attualmente sono rimasti indietro. Inoltre, non c'è ancora un piano organico che illustri come raggiungere questo obiettivo. Al posto di un piano c'è l'ennesima promessa di comprare vaccini dalle multinazionali e donarli il prossimo

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

anno. La promessa, insieme ad altre promesse di condivisione delle dosi da parte dei governi, sono altri esempi di carità - inefficace e inadeguata - e un'opportunità mancata di trasformare la risposta globale.

È giunto il momento che i governi decidano se vogliono continuare su una strada di promesse non mantenute, proteggendo i profitti estremi di pochi o tracciare un nuovo corso che protegga tutte le persone e fornisca una via d'uscita veloce dalla pandemia.

Per assicurare che i vaccini COVID-19 siano universalmente disponibili, accessibili e gratuiti, la People's Vaccine Alliance chiede ai leader mondiali di:

- Sospendere almeno temporaneamente i diritti di proprietà intellettuale accettando la proposta di rinuncia volontaria all'accordo TRIPS, per i Paesi più poveri della terra, attraverso l'Organizzazione Mondiale del Commercio.
- Utilizzare tutti gli strumenti legali e politici per richiedere alle società farmaceutiche di condividere volontariamente i dati, il know-how e la tecnologia dei vaccini COVID-19 per i Paesi più poveri.
- Investire in hub di produzione decentralizzati in tutto il mondo per progressivamente ottenere che i Paesi a basso reddito abbiano il controllo diretto su una capacità produttiva sufficiente a soddisfare i loro bisogni.
- Ridistribuire immediatamente i vaccini in modo equo con tutti i paesi per raggiungere l'obiettivo dell'OMS di vaccinare il 40% delle persone in tutti i paesi entro la fine del 2021 e il

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

70% di tutte le persone entro la metà del 2022.

Questo è l'elenco delle Associazioni che fanno parte di Peoples Vaccine: Acción Internacional para la Salud, ActionAid, African Alliance, AfroResistance, Amnesty International, Amref Health Africa, Avaaz, Bangladesh NGOs Network for Radio and Communication (BNNRC), BMS World Mission, Brot für die Welt (Bread for the World), the Center for Artistic Activism, CAFOD, The Center for Economic and Social Rights (CESR), Christian Aid, Clean Clothes Campaign, Club de Madrid, Concern Worldwide, Corresponsales Clave, Development Alternatives with Women for a New Era (DAWN), Africa National Networks of AIDS Service Organisations (EANNASO), EMERGENCY, EqualHealth Campaign Against Racism, Fight Inequality Alliance, Fondazione Corti, Free the Vaccine for Covid-19, Frontline AIDS, Fundación IFARMA, The Global Initiative For Economic, Social And Cultural Rights (GI-ESCR), Global Call to Action Against Poverty (GCAP), Global Justice Now, Global Network of People Living with HIV (GNP+), Health GAP, Health Poverty, HelpAge International, Humana People to People, Human Rights Watch, International Child Health Group of the Royal College of Paediatrics (ICHG), International Trade Union Confederation (ITUC), International Treatment Preparedness Coalition, Just Treatment, Kenya Medical Practitioners, Pharmacists and Dentists Union (KMPDU), International Transport Workers' Federation (ITF), Knowledge Ecology International, Medact, Nizami Ganjavi International Center, No Profit on Pandemic, Norwegian People's Aid, OPEN, Open Society Foundations, Oxfam, Partners in Health, Peace and Cooperation, Physicians for Human Rights, PrEP4All, Public Citizen, Public Services

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

		<p><i>International, RESULTS UK, RESULTS US, SAfAIDS, Salud Por Derecho, Sama Resource Group for Women, Save the Children, Section 27, Southern Voice, STOPAIDS, SumOfUs, Tearfund, Trócaire, UNAIDS, UNI Global Union, Universities Allied for Essential Medicines, Vaccine for a Vaccine, War Child Holland, Wemos, WeMove, Yunus Centre, and 350.org.</i></p>
<p>A. Maxmen Nature THE FIGHT TO MANUFACTURE COVID VACCINES IN LOWER-INCOME COUNTRIES https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-02383-z/d41586-021-02383-z.pdf</p>	<p>Drug companies and wealthy countries are facing increased pressure to partner with firms in the global south, but are reluctant to relinquish control</p>	<p>CONTENUTO: La distribuzione dei vaccini nel mondo è cruciale nella lotta contro la pandemia da SARS-CoV-2. All'interno dell'articolo si sottolinea l'importanza di fornire la possibilità ai paesi in via di sviluppo di produrre il vaccino.</p> <p>COMMENTO:</p> <p>In assenza di sufficienti capacità di produzione, e un patto applicabile su come le capacità scientifiche, catena di approvvigionamento e produzione possono essere condivise equamente nella salute globale, particolare attenzione per aumentare gli investimenti di produzione dovrebbe essere data ai paesi e alle regioni con i più alti bisogni di salute pubblica e le più limitate capacità di innovazione sanitaria o produzione industriale.</p> <p>Gli attuali approcci alla salute globale e le priorità nazionali hanno enfatizzato gli aiuti e le importazioni piuttosto che la produzione distribuita o le politiche industriali strategiche, e raramente hanno richiesto un'attenzione esplicita alle capacità di definizione delle politiche locali necessarie per</p>

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

		<p>rispondere alle sfide sanitarie locali.</p> <p>I sistemi di innovazione emergenti - guidati da preoccupazioni locali e facilitati da economie meglio integrate, che stanno creando grandi mercati regionali - possono favorire l'innovazione e gli investimenti diretti. La sola dipendenza dalla produzione di prodotti sanitari da parte di aziende del settore privato negli ultimi decenni, nonostante i grandi investimenti del settore pubblico nella ricerca fondamentale e clinica per sviluppare prodotti come farmaci e vaccini, richiede una revisione dei modelli di business coinvolti.</p> <p>Negli ultimi 20 anni, mentre una serie di iniziative sono emerse per affrontare alcune delle sfide di accesso nei paesi meno sviluppati, poca attenzione è stata data allo sviluppo delle proprie capacità - sia nella pianificazione che nell'esecuzione, che dovrebbe essere un obiettivo fondamentale negli sforzi di sviluppo. Iniziative come gli impegni di mercato anticipati, i partenariati per lo sviluppo dei prodotti e i meccanismi di <i>pooling</i> dei brevetti per i medicinali si sono occupati principalmente di creare incentivi per l'innovazione per le preoccupazioni dei paesi sviluppati.</p> <p>I divieti di esportazione di prodotti sanitari essenziali in 80 paesi, che vanno dai dispositivi di protezione personale (DPI) ai ventilatori, non hanno aiutato la situazione. In assenza di una chiara guida globale, fino a 130 paesi hanno imposto un mosaico disomogeneo di restrizioni ai viaggi nel tentativo di tenere a bada le varianti più contagiose del virus, per lo più senza successo.</p> <p>La pandemia di COVID-19 ha dimostrato come le catene di</p>
--	--	--

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

approvvigionamento sono globalizzate e dipendono da alcune materie prime provenienti da una manciata di produttori. Diversi membri del G20 stanno ora sviluppando piani d'azione sulle materie prime critiche, concentrandosi sulla loro resilienza e autonomia, evitando misure protezionistiche. Queste materie prime sono necessarie per la produzione di medicinali e vaccini e non solo l'accesso è necessario, ma anche l'esenzione dalle tasse di importazione, regole chiare di importazione ed esportazione, liste di materiali sostitutivi, stoccaggio e massimali di prezzo, soprattutto in preparazione e durante una crisi.

Anche se con buone intenzioni, le risposte globali alla pandemia sono state in gran parte definite dall'OMS, dalla Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI), da enti di beneficenza e organizzazioni intermediarie basate principalmente in un gruppo limitato di paesi membri del G20. Nel frattempo, nonostante i significativi finanziamenti pubblici per i vaccini COVID-19 e il sostegno di principio per un accesso più ampio, non c'è stata una risposta sistematica e concertata in termini di priorità geografiche e di mercato, e strategie di proprietà intellettuale.

Nelle medie attuali, una persona su quattro nei paesi ad alto reddito ha ricevuto un vaccino, rispetto a solo una persona su più di cinquecento nei paesi a basso reddito.

Questo squilibrio ha innescato le richieste di rinunciare ai diritti di proprietà intellettuale per i vaccini e i trattamenti COVID-19, avviate dall'India e dal Sudafrica nel WTO nell'ottobre 2020. Oggi, più di 100 paesi, compresi gli Stati Uniti, sostengono una rinuncia al WTO, ma il G7 non ha una

COVID-19 REPORT – VII SETTIMANA

		<p>dichiarazione condivisa su questo.</p> <p>Ma per i vaccini, il waiver sui brevetti, da solo, non basterà. Serve Technology Transfer e la costruzione di HUB produttivi. La deroga temporanea di alcune disposizioni del TRIPS (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) dell'OMC potrebbe effettivamente consentire una più rapida condivisione delle conoscenze e il trasferimento di tecnologia per aumentare la capacità di produzione farmaceutica e possibilmente mobilitare ulteriori produttori, ma alcuni continueranno a sostenere che la deroga dissuaderebbe ulteriori investimenti produttivi e minerebbe lo sviluppo di farmaci e vaccini a lungo termine, compresi quelli per affrontare le varianti emergenti del COVID-19.</p> <p>Diversa sarà la situazione con l'arrivo dei farmaci specifici anti SARS-COV2. Disegnati come i farmaci per l'HIV sembrano impedire l'aggravamento della situazione clinica. E poi, essendo farmaci chimici, possono essere facilmente prodotti dalle industrie di generici, a prezzi bassissimi, quindi accessibili per i Paesi a basso reddito che, se continuano così le cose, non avranno mai vaccini disponibili, soprattutto ora che è chiaro che non basta una sola immunizzazione.</p>
--	--	--