

# COVID-19 REPORT

5 ottobre 2021

VIROLOGIA E DIAGNOSTICA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO TACCARI

COMMENTO CRITICO : PROF. GUIDO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Rubin R. JAMA  COVID-19 Testing Moves Out of the Clinic and Into the Home.  <a href="https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784554">https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784554</a>	Abstract non disponibile	Analisi sulla possibilità di effettuare test antigenici rapidi presso il proprio domicilio. La riflessione nasce dalla recente autorizzazione della Food and Drug Administration di sette test antigenici rapidi da banco. Pregi e difetti di questo tipo di test.  Commento: La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha recentemente autorizzato l'uso di alcuni test antigenici rapidi per diagnosticare l'infezione da SARS-CoV-2 a domicilio. I test sono venduti nelle farmacie ma anche su Amazon e nei supermercati. L'articolo ripropone alcune questioni di sanità pubblica sulle quali si è discusso e scritto molto nei mesi scorsi. I saggi

		<p>antigenici, soprattutto se eseguiti, a domicilio sono meno sensibili di quanto atteso. Esiste una importante quota di falsi negativi rispetto al cosiddetto tampone molecolare. In sostanza, studi eseguiti ad hoc suggeriscono che i test non sono così sensibili quando utilizzati nel contesto “reale”, rispetto alle attese sulla base di studi controllati. La minore sensibilità può essere associata anche all’utilizzo da parte dell’operatore non esperto. L’errore può essere relativo alla procedura (non corretto prelievo dalle cavità nasali) o al momento del prelievo (troppo presto o troppo tardi rispetto all’esordio dei sintomi o rispetto al contatto con il soggetto infetto da SARS-CoV-2). Ne consegue che la carica virale potrebbe essere troppo bassa per essere rilevata. In conclusione, i test antigenici rapidi per SARS-CoV-2 a domicilio potrebbero risultare molto importanti per la gestione della pandemia COVID-19 ma stiamo ancora cercando di capire come utilizzarli in maniera adeguata ed efficace ai fini del contenimento.</p>
Kritikos et al.  Microorganisms  <b>Sensitivity of Rapid Antigen Testing and RT-PCR Performed on Nasopharyngeal Swabs versus Saliva Samples in COVID-19 Hospitalized Patients: Results of a Prospective Comparative Trial (RESTART).</b>	<p><b>Abstract</b></p> <p>Saliva sampling could serve as an alternative non-invasive sample for SARS-CoV-2 diagnosis while rapid antigen tests (RATs) might help to mitigate the shortage of reagents sporadically encountered with RT-PCR. Thus, in the RESTART study we compared antigen and RT-PCR testing methods on nasopharyngeal (NP) swabs and salivary samples. We conducted a prospective observational study among COVID-19 hospitalized patients between 10 December 2020 and 1 February 2021. Paired saliva and NP samples were investigated by RT-PCR (Cobas 6800, Roche-Switzerland, Basel, Switzerland) and by two rapid antigen tests: One Step Immunoassay Exdia® COVID-19 Ag (Precision Biosensor, Daejeon, Korea) and Standard Q® COVID-19 Rapid Antigen Test (Roche-Switzerland). A total of 58 paired NP-saliva</p>	<p>Studio osservazionale prospettico su sensibilità e specificità dei test molecolari su campione salivare, rispetto allo standard di riferimento su campione nasofaringeo. Dallo studio emerge una sensibilità non ottimale del test molecolare salivare, sebbene il dato debba essere interpretato con attenzione, in considerazione della esigua numerosità campionaria (58 campioni appaiati nasofaringei-salivari).</p>

<p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464722/pdf/microorganisms-09-01910.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464722/pdf/microorganisms-09-01910.pdf</a></p>	<p>specimens were collected. A total of 32 of 58 (55%) patients were hospitalized in the intensive care unit, and the median duration of symptoms was 11 days (IQR 5-19). NP and salivary RT-PCR exhibited sensitivity of 98% and 69% respectively, whereas the specificity of these RT-PCRs assays was 100%. The NP RATs exhibited much lower diagnostic performance, with sensitivities of 35% and 41% for the Standard Q® and Exdia® assays, respectively, when a wet-swab approach was used (i.e., when the swab was diluted in the viral transport medium (VTM) before testing). The sensitivity of the dry-swab approach was slightly better (47%). These antigen tests exhibited very low sensitivity (4% and 8%) when applied to salivary swabs. Nasopharyngeal RT-PCR is the most accurate test for COVID-19 diagnosis in hospitalized patients. RT-PCR on salivary samples may be used when nasopharyngeal swabs are contraindicated. RATs are not appropriate for hospitalized patients.</p>	<p>Commento : Vista la facilità di prelievo, continuano ad essere pubblicati studi sulla potenzialità della saliva come campione biologico da utilizzare per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>Questo lavoro in particolare rappresenta una ulteriore dimostrazione che la strada per l'utilizzo appieno della saliva come campione biologico non è ancora conclusa. Non esiste infatti una coincidenza tra risultati del tampone rinofaringeo con quelli ottenuti dalla saliva. E' fondamentale che, prima dell'immissione sul mercato, i test vengano validati anche dal punto di vista della sensibilità clinica oltre che analitica. In altri termini occorre provare i test nelle situazioni reali prima della commercializzazione per verificare la loro affidabilità.</p>
<p>Caputo V. et al. J Pers Med.  Age and Sex Modulate SARS-CoV-2 Viral Load Kinetics: A Longitudinal Analysis of 1735 Subjects.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8470027/pdf/jpm-11-00882.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8470027/pdf/jpm-11-00882.pdf</a></p>	<p><b>Abstract</b></p> <p>The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 represents a public health emergency, which became even more challenging since the detection of highly transmissible variants and strategies against COVID-19 were indistinctly established. We characterized the temporal viral load kinetics in individuals infected by original and variant strains. Naso-oropharyngeal swabs from 33,000 individuals (admitted to the IRCCS Santa Lucia Foundation Drive-in, healthcare professionals and hospitalized patients who underwent routine screening) from November 2020 to June 2021 were analyzed. Of them, 1735 subjects were selected and grouped according to the viral strain. Diagnostic analyses were performed by CE-IVD RT-PCR-based kits. The subgenomic-RNA component was assessed in 36 subjects using digital PCR. Infection duration, viral load decay speed, effects of age and sex were assessed and compared by extensive statistical analyses.</p>	<p>Studio con un'ampia numerosità campionaria (1735 soggetti) che mira a valutare le differenze nella durata dell'infezione e la carica virale fra i pazienti con infezione da ceppo originale e i pazienti con infezione da ceppi varianti. Rispetto ai pazienti con infezione da ceppo originale, i pazienti con infezione da variante alfa sembrano avere un'infezione più duratura e una carica virale più alta, a fronte di una simile velocità di decremento della carica virale. Inoltre i pazienti di sesso maschile sembrano avere cariche virali più elevate e un più rapido decremento della carica virale, mentre i pazienti con infezione da ceppo originale che mostrano un decremento più lento della carica virale sembrano essere più anziani.</p> <p>Commento: Lo studio fornisce un quadro della cinetica della carica virale nel corso della storia naturale dell'infezione da SARS-CoV-2. Gli autori identificano alcuni dei determinanti che influenzano la cinetica (come ad esempio: età e sesso) e</p>

Overall, infection duration and viral load differed between the groups ( $p < 0.05$ ). Male sex was more present among both original and variant carriers affected with high viral load and showing fast decay speed, whereas original strain carriers with slow decay speed resulted in older ( $p < 0.05$ ). Subgenomic-RNA was detected in the positive samples, including those with low viral load. This study provides a picture of the viral load kinetics, identifying individuals with similar patterns and showing differential effects of age and sex, thus providing potentially useful information for personalized management of infected subjects.

forniscono informazioni utili per la gestione clinica individualizzata dei soggetti infetti. I dati vanno inseriti in un contesto più ampio e moderno della medicina personalizzata/medicina di precisione che prevede che, anche nel caso delle infezioni virali, il management del paziente tenga nel dovuto conto non solo i dati clinici e eziopatogenetici ma anche le caratteristiche genotipiche e fenotipiche (genetica, ambiente, stile di vita ecc.) del paziente.

## ASPETTI DI TERAPIA INTENSIVA

ESTENSORE : DOTT.SSA ELEONORA TADDEI

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Hendrickson KW et al  Critical Care  The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Before and After Coronavirus Disease 2019  <a href="https://www.criticalcare.theclinics.com/action/showPdf?pii=S0749-0704%2821%2900039-7">https://www.criticalcare.theclinics.com/action/showPdf?pii=S0749-0704%2821%2900039-7</a>	<p><b>KEY POINTS</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is heterogeneous.</li><li>- ARDS has high incidence among intensive care unit patients.</li><li>- ARDS has high morbidity and mortality.</li><li>- Improved supportive care has decreased ARDS incidence and mortality.</li></ul> <p>Coronavirus Disease 2019–associated ARDS is a syndrome within the known ARDS spectrum.</p>	Trattazione sulla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), una entità clinica molto grave e frequente nelle forme critiche di COVID-19. In attesa di definire meglio le caratteristiche della ARDS associata a COVID-19, gli autori di questa revisione suggeriscono di trattarla in analogia alla ARDS « classica ».

<p>Singhal L et al PloS One  eARDS: A multi-center validation of an interpretable machine learning algorithm of early onset Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) among critically ill adults with COVID-19</p> <p><a href="https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257056">https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257056</a></p>	<p>We present an interpretable machine learning algorithm called 'eARDS' for predicting ARDS in an ICU population comprising COVID-19 patients, up to 12-hours before satisfying the Berlin clinical criteria. The analysis was conducted on data collected from the Intensive care units (ICU) at Emory Healthcare, Atlanta, GA and University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN and the Cerner® Health Facts Deidentified Database, a multi-site COVID-19 EMR database. The participants in the analysis consisted of adults over 18 years of age. Clinical data from 35,804 patients who developed ARDS and controls were used to generate predictive models that identify risk for ARDS onset up to 12-hours before satisfying the Berlin criteria. We identified salient features from the electronic medical record that predicted respiratory failure among this population. The machine learning algorithm which provided the best performance exhibited AUROC of 0.89 (95% CI = 0.88–0.90), sensitivity of 0.77 (95% CI = 0.75–0.78), specificity 0.85 (95% CI = 0.85–0.86). Validation performance across two separate health systems (comprising 899 COVID-19 patients) exhibited AUROC of 0.82 (0.81–0.83) and 0.89 (0.87, 0.90). Important features for prediction of ARDS included minimum oxygen saturation (<math>\text{SpO}_2</math>), standard deviation of the systolic blood pressure (SBP), O<sub>2</sub> flow, and maximum respiratory rate over an observational window of 16-hours. Analyzing the performance of the model across various cohorts indicates that the model performed best among a younger age group (18–40) (AUROC = 0.93 [0.92–0.94]), compared to an older age group (80+) (AUROC = 0.81 [0.81–0.82]). The model performance was comparable on both male and female groups but performed significantly better on the severe ARDS group compared to the mild and moderate groups. The eARDS system demonstrated</p>	<p>Presentazione di un algoritmo di machine learning e intelligenza artificiale volto a predire lo sviluppo di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con circa 12 ore di anticipo rispetto alla comparsa dei classici criteri di definizione (per approfondire : Criteri di Berlino, <a href="https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/374/criteria">https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/374/criteria</a> ). L'algoritmo è stato elaborato a partire dai dati di oltre 35000 persone con COVID-19, dà risultati apparentemente più accurati nei giovani (18-40 anni) e le caratteristiche associate a un maggior rischio di sviluppare ARDS sono la saturazione di ossigeno e l'entità delle alterazioni di parametri come la pressione arteriosa sistolica, il flusso di ossigeno somministrato e la frequenza degli atti del respiro.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	robust performance for predicting COVID19 patients who developed ARDS at least 12-hours before the Berlin clinical criteria, across two independent health systems.	
Daix T et al  Journal of Intensive Care  Immature granulocytes can help the diagnosis of pulmonary bacterial infections in patients with severe COVID-19 pneumonia  <a href="https://jintensivecare.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40560-021-00575-3.pdf">https://jintensivecare.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40560-021-00575-3.pdf</a>	During COVID-19, immature granulocyte (IG) concentration is heterogeneous with higher concentrations than those found in bacterial sepsis. We investigated the relationship between IG levels at ICU admission and on days 7 ( $\pm 2$ ) and 15 ( $\pm 2$ ) and associated pulmonary bacterial infections in intensive care unit (ICU) patients hospitalized for an acute respiratory distress syndrome (ARDS) related to SARS-CoV-2. Patients with associated pulmonary bacterial infection had a peak of IGs. IG thresholds of 18% or 2 G/L allowed discriminating patients with ventilator associated pneumonia with 100% sensitivity and specificity. Our study supports that IGs could help identifying pulmonary bacterial infections in this population	Studio osservazionale prospettico su una piccola popolazione di 19 persone sottoposte a ventilazione meccanica per insufficienza respiratoria da COVID-19, di cui 7 hanno sviluppato, come complicanza delle cure intensive, anche una polmonite batterica. Viene studiata in questi pazienti una popolazione di globuli bianchi, i granulociti immaturi, identificandone un valore soglia che consente di riconoscere chi sviluppa la polmonite batterica.
Tsonas AM et al  Pulmonology  Practice of Tracheostomy in Patients with Acute Respiratory Failure related to COVID-19 – insights from the PROVENT-COVID study	Objective : Invasively ventilated patients with acute respiratory failure related to coronavirus disease 2019 (COVID-19) potentially benefit from tracheostomy. The aim of this study was to determine the practice of tracheostomy during the first wave of the pandemic in 2020 in the Netherlands, to ascertain whether timing of tracheostomy had an association with outcome, and to identify factors that had an association with timing.  Methods : Secondary analysis of the 'PRactice of VENTilation in COVID-19' (PROVENT-COVID) study, a multicenter observational study, conducted from March 1, 2020 through June 1, 2020 in 22	Studio osservazionale multicentrico condotto nei Paesi Bassi su 1023 pazienti trattati in Rianimazione durante la prima « ondata » di COVID-19 (marzo-giugno 2020) : quasi un quinto dei pazienti è stato sottoposto a tracheostomia e il confezionamento precoce della tracheostomia è associato in questa casistica a una minore durata di ventilazione meccanica. Si osserva associazione anche con una maggiore mortalità, dato che gli autori ritengono tuttavia derivante da un bias nell'analisi della sopravvivenza dei pazienti (per approfondimento : Immortal Time Bias <a href="https://www.bmjjournals.org/content/340/bmj.b5087">https://www.bmjjournals.org/content/340/bmj.b5087</a> ).

<p><a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043721001896">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043721001896</a></p>	<p>Dutch intensive care units (ICU) in the Netherlands. The primary endpoint was the proportion of patients receiving tracheostomy; secondary endpoints were timing of tracheostomy, duration of ventilation, length of stay in ICU and hospital, mortality, and factors associated with timing.</p> <p>Results : Of 1023 patients, 189 patients (18.5%) received a tracheostomy at median 21 [17 to 28] days from start of ventilation. Timing was similar before and after online publication of an amendment to the Dutch national guidelines on tracheostomy focusing on COVID–19 patients (21 [17–28] vs. 21 [17–26] days; P=NS). Tracheostomy performed ≤21 days was independently associated with shorter duration of ventilation (median 26 [21 to 32] vs. 40 [34 to 47] days) and higher mortality in ICU (22.1% vs. 10.2%), hospital (26.1% vs. 11.9%) and at day 90 (27.6% vs. 14.6%). There were no patient demographics or ventilation characteristics that had an association with timing of tracheostomy.</p> <p>Conclusions : BellTracheostomy was performed late in COVID–19 patients during the first wave of the pandemic in the Netherlands and timing of tracheostomy possibly had an association with outcome. However, prospective studies are needed to further explore these associations. It remains unknown which factors influenced timing of tracheostomy in COVID–19 patients.</p>	
<p>Belletti A et al Critical Care Medicine Barotrauma in Coronavirus Disease 2019 Patients Undergoing</p>	<p>Objective: There are concerns of a high barotrauma rate in coronavirus disease 2019 patients with acute respiratory distress syndrome receiving invasive mechanical ventilation. However, a few studies were published, and reported rates were highly variable. We performed a systematic literature review to identify rates of barotrauma, pneumothorax, and pneumomediastinum in coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome</p>	<p>La ventilazione artificiale meccanica è necessaria per il trattamento del COVID 19, ma può produrre un barotrauma. Revisione sistematica della letteratura (per approfondire: Systematic Reviews <a href="https://www.cochrane.org/news/what-are-systematic-reviews">https://www.cochrane.org/news/what-are-systematic-reviews</a>) sull'incidenza di barotrauma, pneumotorace e pneumomediastino nei pazienti sottoposti a ventilazione invasiva per COVID-19 : dall'analisi di 13 studi condotta dagli autori emerge che circa 1 paziente su 6</p>

<p>Invasive Mechanical Ventilation A Systematic Literature Review</p> <p><a href="https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/9000/Barotrauma_in_Coronavirus_Disease_2019_Patients.95091.aspx">https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/9000/Barotrauma_in_Coronavirus_Disease_2019_Patients.95091.aspx</a></p>	<p>patients receiving invasive mechanical ventilation.</p> <p>Data Source: PubMed and Scopus were searched for studies reporting barotrauma event rate in adult coronavirus disease 2019 patients receiving invasive mechanical ventilation.</p> <p>Study Selection: We included all studies investigating adult patients with coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation. Case reports, studies performed outside ICU setting, and pediatric studies were excluded. Two investigators independently screened and selected studies for inclusion.</p> <p>Data Extraction: Two investigators abstracted data on study characteristics, rate of pneumothorax, pneumomediastinum and overall barotrauma events, and mortality. When available, data from noncoronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome patients were also collected. Pooled estimates for barotrauma, pneumothorax, and pneumomediastinum were calculated.</p> <p>Data Synthesis: A total of 13 studies with 1,814 invasively ventilated coronavirus disease 2019 patients and 493 noncoronavirus disease 2019 patients were included. A total of 266/1,814 patients (14.7%) had at least one barotrauma event (pooled estimates, 16.1% [95% CI, 11.8–20.4%]). Pneumothorax occurred in 132/1,435 patients (pooled estimates, 10.7%; 95% CI, 6.7–14.7%), whereas pneumomediastinum occurred in 162/1,432 patients (pooled estimates, 11.2%; 95% CI, 8.0–14.3%). Mortality in coronavirus disease 2019 patients who developed barotrauma was 111/198 patients (pooled estimates, 61.6%; 95% CI, 50.2–73.0%). In noncoronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome patients, barotrauma occurred in 31/493 patients (6.3%; pooled estimates, 5.7%; 95% CI, –2.1% to 13.5%).</p>	<p>presenta barotrauma, in modo apparentemente più frequente rispetto ai pazienti ventilati per motivi differenti dal COVID-19. Ipotizzabile una maggiore fragilità del parenchima polmonare.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Conclusions: Barotrauma occurs in one out of six coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome patients receiving invasive mechanical ventilation and is associated with a mortality rate of about 60%. Barotrauma rate may be higher than noncoronavirus disease 2019 controls.</p>	
<p>Al Sulaiman K et al Scientific Reports Ascorbic acid as an adjunctive therapy in critically ill patients with COVID-19: a propensity score matched study <a href="https://www.nature.com/articles/s41598-021-96703-y.pdf">https://www.nature.com/articles/s41598-021-96703-y.pdf</a></p>	<p>Ascorbic acid represents an appealing option for clinicians to utilize in the context of the global COVID-19 pandemic due to its proposed clinical efficacy, relative safety, and low cost. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of using ascorbic acid in supplemental doses as adjunctive therapy for patients critically ill with COVID-19. This was a two-center, non-interventional, retrospective cohort study. All critically ill adult patients admitted to ICU with a confirmed COVID19 diagnosis between March 1st and December 31st, 2020, were included in the final analysis. The study was conducted at two large governmental tertiary hospitals in Saudi Arabia. The purpose was to investigate the clinical outcomes of low-dose ascorbic acid as adjunctive therapy in COVID-19 after propensity score matching using baseline severity scores, systematic use of corticosteroids, and study centers. A number of 739 patients were included in this study, among whom 296 patients were included after propensity score matching. There was no association between the administration of ascorbic acid and in-hospital mortality or the 30-day mortality [OR (95% CI) 0.77 (0.47, 1.23), p value = 0.27 and OR (95% CI) 0.73 (0.43, 1.20), p value = 0.21, respectively]. Using ascorbic acid was associated with a lower incidence of thrombosis compared with the non-ascorbic-acid group [6.1% vs. 13% respectively; OR (95% CI) 0.42 (0.184, 0.937), p value = 0.03]. Low dose of ascorbic acid as an adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients was not associated with mortality benefits, but</p>	<p>Studio di coorte retrospettivo condotto in Arabia Saudita su 296 pazienti con infezione critica da SARS-CoV-2 : l'utilizzo di acido ascorbico (vitamina C, 1 g/die per una mediana di 11 giorni a partire dal ricovero in Rianimazione) in aggiunta alle terapie standard non sembra conferire un beneficio in termini di mortalità, ma sembra associato a minore incidenza di trombosi venosa e arteriosa.</p>

	<p>it was associated with a lower incidence of thrombosis. Further studies are required to confirm these findings.</p>	
Moll V et al  Critical Care Medicine  The Coronavirus Disease 2019 Pandemic Impacts Burnout Syndrome Differently Among Multiprofessional Critical Care Clinicians—A Longitudinal Survey Study  <a href="https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/9000/The_Coronavirus_Disease_2019_Pandemic_Impacts.95094.aspx">https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/9000/The_Coronavirus_Disease_2019_Pandemic_Impacts.95094.aspx</a>	<p>Objectives: To determine the impact of coronavirus disease 2019 on burnout syndrome in the multiprofessional ICU team and to identify factors associated with burnout syndrome.</p> <p>Design: Longitudinal, cross-sectional survey.</p> <p>Setting: All adult ICUs within an academic health system.</p> <p>Subjects: Critical care nurses, advanced practice providers, physicians, respiratory therapists, pharmacists, social workers, and spiritual health workers were surveyed on burnout in 2017 and during the coronavirus disease 2019 pandemic in 2020.</p> <p>Interventions: None.</p> <p>Measurements and MAIN Results: Burnout syndrome and contributing factors were measured using the Maslach Burnout Inventory of Health and Human Service and Areas of Worklife Survey. Response rates were 46.5% (572 respondents) in 2017 and 49.9% (710 respondents) in 2020. The prevalence of burnout increased from 59% to 69% (<math>p &lt; 0.001</math>). Nurses were disproportionately impacted, with the highest increase during the pandemic (58–72%; <math>p &lt; 0.0001</math>) with increases in emotional exhaustion and depersonalization, and personal achievement decreases. In contrast, although burnout was high before and during coronavirus disease 2019 in all specialties, most professions had similar or lower burnout in 2020 as they had in 2017. Physicians had the lowest rates of burnout, measured at 51% and 58%, respectively. There was no difference in burnout between clinicians working in ICUs who treated coronavirus disease 2019 than those who did not (71% vs 67%; <math>p = 0.26</math>).</p>	<p>Studio longitudinale cross-sectional sulla prevalenza del « burn-out » nel personale della Rianimazione (infermieri, medici, fisioterapisti respiratori, farmacisti, assistenti sociali e spirituali) di un ospedale universitario confrontando gli anni 2017 e 2020 : si osserva una elevata prevalenza, in particolare nella categoria degli infermieri e fra le donne, con un aumento nel 2020, durante la pandemia, rispetto alla rilevazione precedente.</p>

	<p>Burnout significantly increased in females (71% vs 60%; p = 0.001) and was higher than in males during the pandemic (71% vs 60%; p = 0.01).</p> <p>Conclusions: Burnout syndrome was common in all multiprofessional ICU team members prior to and increased substantially during the pandemic, independent of whether one treated coronavirus disease 2019 patients. Nurses had the highest prevalence of burnout during coronavirus disease 2019 and had the highest increase in burnout from the prepandemic baseline. Female clinicians were significantly more impacted by burnout than males. Different susceptibility to burnout syndrome may require profession-specific interventions as well as work system improvements.</p>	
Wilde H et al BMC Medicine The association between mechanical ventilator compatible bed occupancy and mortality risk in intensive care patients with COVID-19: a national retrospective cohort Study <a href="https://bmcmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-021-02162-w">https://bmcmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-021-02162-w</a>	<p>Background: The literature paints a complex picture of the association between mortality risk and ICU strain. In this study, we sought to determine if there is an association between mortality risk in intensive care units (ICU) and occupancy of beds compatible with mechanical ventilation, as a proxy for strain.</p> <p>Methods: A national retrospective observational cohort study of 89 English hospital trusts (i.e. groups of hospitals functioning as single operational units). Seven thousand one hundred thirty-three adults admitted to an ICU in England between 2 April and 1 December, 2020 (inclusive), with presumed or confirmed COVID-19, for whom data was submitted to the national surveillance programme and met study inclusion criteria. A Bayesian hierarchical approach was used to model the association between hospital trust level (mechanical ventilation compatible), bed occupancy, and in-hospital all-cause mortality. Results were adjusted for unit characteristics (pre-pandemic size), individual patient-level demographic characteristics (age, sex,</p>	<p>Studio osservazionale retrospettivo condotto in Inghilterra su 7133 pazienti ricoverati in Rianimazione per COVID-19 nel periodo aprile-dicembre 2020 : chi ha bisogno di ricovero nei momenti di elevata occupazione dei letti di terapia intensiva (&gt;85% dei posti occupati) ha un maggior rischio di morte, per la stessa gravità di malattia, rispetto a chi si ricovera in un momento di maggiore disponibilità (40-85% dei posti occupati).</p>

[02096-0.pdf](#)

ethnicity, deprivation index, time-to-ICU admission), and recorded chronic comorbidities (obesity, diabetes, respiratory disease, liver disease, heart disease, hypertension, immunosuppression, neurological disease, renal disease). Results: One hundred thirty-five thousand six hundred patient days were observed, with a mortality rate of 19.4 per 1000 patient days. Adjusting for patient-level factors, mortality was higher for admissions during periods of high occupancy (> 85% occupancy versus the baseline of 45 to 85%) [OR 1.23 (95% posterior credible interval (PCI): 1.08 to 1.39)]. In contrast, mortality was decreased for admissions during periods of low occupancy (< 45% relative to the baseline) [OR 0.83 (95% PCI 0.75 to 0.94)]. Conclusion: Increasing occupancy of beds compatible with mechanical ventilation, a proxy for operational strain, is associated with a higher mortality risk for individuals admitted to ICU. Further research is required to establish if this is a causal relationship or whether it reflects strain on other operational factors such as staff. If causal, the result highlights the importance of strategies to keep ICU occupancy low to mitigate the impact of this type of resource saturation.

## ASPETTI MEDICO-LEGALI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO

COMMENTO CRITICO : PROF. PAOLO ARBARELLO

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Estrin-Serlui T, et al.  J Clin Pathol.  Putrefaction in the pandemic: a comparative study of the frequency of advanced decomposition change in coronal autopsies since the start of the COVID-19 pandemic.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453593/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453593/</a>	Aims: The aim of this study is to evaluate whether there has been a significant change in the frequency of markedly decomposed bodies having coronal autopsies since the UK's first COVID-19 lockdown. Methods: We compared coronal autopsies (n=263) performed by one pathologist at a central London mortuary in the 1 year before and after 23 March 2020 by analysing their autopsy reports and coronal documentation. Results: We have shown that there has been a significant increase of 70.5% ( $p=0.001$ ) in the frequency of markedly decomposed bodies having coronal autopsies since the first lockdown. This is associated with a 38% increase ( $p=0.0001$ ) in the rate of those dying at home and a 52.4% decrease ( $p=0.00003$ ) in the rate of those dying in hospital who go on to have a coronal autopsy in our facility. Our results suggest that the most significant factor behind the increased frequency in advanced decomposition	In questo lavoro sono state confrontate 263 autopsie durante il primo lockdown a Londra a partire dal 23.3.20 e nell'anno precedente al fine di valutare eventuali variazioni nella frequenza dello stato di decomposizione dei corpi sottoposti a riscontro diagnostico. E' emerso un incremento significativo nella frequenza dell'analisi di cadaveri con avanzato stato di decomposizione. Tale dato risulta dovuto ad un incremento del 38% dei decessi in ambito domiciliare sottoposti ad autopsia da parte del medico legale rispetto ad una riduzione dei decessi ospedalieri analogamente sottoposti ad autopsia. L'isolamento sociale dovuto alla pandemia anche nelle ultime fasi della vita ha determinato un incremento della frequenza dei cadaveri in avanzata decomposizione che sono giunti all'osservazione autoptica. Il tasso quindi di putrefazione dei cadaveri potrebbe essere utilizzato come marcatore surrogato dell'isolamento sociale

	<p>change since the first lockdown is this increase in coronial autopsies for deaths at home relative to deaths in hospital.</p> <p>Conclusion: Our results support the idea that perimortem social isolation will lead to an increased frequency of advanced decomposition changes seen at autopsy. We suggest that it could be possible to use the frequency of advanced postmortem decomposition change in a population as a surrogate marker for social isolation in future studies. Our study also illustrates a changing environment where the increasing prevalence of postmortem decomposition changes could affect the accuracy of autopsy reports and the medicolegal consequences thereof.</p>	<p>in futuri lavori, tenendo presente che l'accuratezza dell'analisi autoptica potrebbe risultarne inficiata.</p>
<p>Amadéo S, et al. J Int Med Res. Suicide in French Polynesia: a retrospective analysis based on medicolegal documents and interview with family. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8447108/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8447108/</a></p>	<p>Objective: To analyse the epidemiological data on suicide in French Polynesia (FP).</p> <p>Methods: Data on suicides were collected from the Public Health Direction, Judicial Police Investigations Court of Justice records, the Centre d'Opérations et de Renseignements de la Gendarmerie, patient records for those hospitalized in psychiatry and from psychological autopsies.</p> <p>Results: The dataset consisted of 316 suicide cases in FP over 25 years (1992-2016). In FP, suicide was more frequent in men (sex ratio 3.2:1), young people (mean age, 34.4 years) and individuals with previously diagnosed psychiatric disorders (100 of 316; 31.6%). The most common method of suicide was hanging (276 of 316; 87.3%). A history of previous suicide attempts was found in 25 of 56 (44.6%) of suicide cases, when documented. The most common potential triggering factors for suicide were emotional problems. The suicide rates have remained stable during 1992-2016 (mean 10.6/100 000 inhabitants per year), with periods of economic crises increasing suicide rates.</p>	<p>La pandemia globale da COVID-19 con conseguente impatto economico senza precedenti ha fatto emergere un'urgente necessità di istituire una sorveglianza epidemiologica ed un programma di prevenzione del suicidio da parte delle autorità sanitarie in Polinesia Francese e negli altri territori francesi d'oltremare soprattutto negli individui più a rischio, alla luce dei dati analizzati in questo lavoro di analisi epidemiologica dei dati sui suicidi negli anni pre-pandemia, da cui emerge un innesco correlato prevalentemente a problematiche emotive e con incremento dei tassi di suicidio nei periodi di crisi economica.</p>

	<p>Conclusions: These results provide valuable information to enable the effective targeting of suicide prevention strategies toward those at high risk. Economic crises had larger impacts in the French overseas territories than mainland France. Given the unprecedented economic impact of the Covid-19 pandemic in FP, there is an urgent need to implement suicide epidemiological surveillance and prevention programmes.</p>	
<p>Aiello F., et al. J Clin Med. Post-Mortem RT-PCR Assay for SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 Patients' Corneal Epithelium, Conjunctival and Nasopharyngeal Swabs. <a href="https://www.mdpi.com/2077-0383/10/18/4256/htm">https://www.mdpi.com/2077-0383/10/18/4256/htm</a></p>	<p>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) disease has been described to possibly be associated with ocular surface disturbances. However, whether the virus could invade ocular tissues still remains elusive. In the present study, we tried to investigate the post-mortem presence of SARS-CoV-2 RNA in corneal epithelium gathered by patients with an ante-mortem confirmed diagnosis of Coronavirus disease-19 (COVID-19). Cadavers with an ante-mortem confirmed diagnosis of moderate to severe COVID-19 were examined. Clinical and demographic features were retrieved from hospital patients' notes. For each cadaver, corneal scrapings, conjunctival swabs (CS) and nasopharyngeal swabs (NPS) were collected to perform real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction ((RT)-PCR) for SARS-CoV-2. Fourteen consecutive cadavers with an ante-mortem confirmed diagnosis of moderate to severe COVID-19 were examined. The last NPS performed ante-mortem confirmed SARS-CoV-2 infection in 12/14 (85.7%) patients. The mean death-to-swab time (DtS) was <math>3.15 \pm 0.5</math> (2.10-5.1) h. The post-mortem NPS and CS found positive for SARS-CoV-2 RNA were 9/14 (64.3%) and 3/28 (10.7%), respectively. None of the corneal epithelium scrapes tested positive to RT-PCR for SARS-CoV-2 RNA. These data promote the SARS-CoV-2 as not able to contaminate the post-mortem corneal epithelium, while it can</p>	<p>Alla luce del sospetto di trasmissibilità del virus SARS-CoV2 anche attraverso la congiuntiva questo studio si pone come obiettivo valutare la presenza di SARS-CoV2 post-mortem nell'epitelio corneale di pazienti con diagnosi ante-mortem di COVID-19 moderato-severo. Sono stati pertanto effettuati prelievi autoptici di scraping corneale confrontati con tamponi congiuntivali e nasofaringei in 14 pazienti. L'esame molecolare era risultato positivo nel 64.3% e nel 10,7% dei tamponi nasofaringei e corneali eseguiti post-mortem rispettivamente ; mentre tutti i campioni di scraping corneale risultavano negativi. In conclusione SARS-CoV2 può persistere anche dopo il decesso in alcuni tessuti oculari ma non a livello dell'epitelio congiuntivale. Tali risultati promuovono l'importanza di attente procedura di isolamento post mortem poichè l'RNA virale può essere ancora rilevabile con conseguente possibile trasmissibilità e sono utili per l'attività chirurgica oftalmologica.</p>

	<p>persist in different other structures of the ocular surface (i.e., the conjunctiva). It is reasonable to assume that such a contamination can occur ante-mortem too.</p>	
Prajapati, S., et al. Acad Forensic Pathol. Safety Recommendations for Forensic Laboratory Staff During COVID-19 Pandemic. <a href="https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/19253621211024396">https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/19253621211024396</a>	<p>In the 21st century, the crime rate and viral infectious diseases are on peak and seems to be the real enemies of humanity. Forensic science and its various branches especially biology have a key role in modern-day justice. Forensic scientists and laboratory staffs are of great significance for elucidating the biological exhibits and generating the biological evidence which are required for criminal justice. Owing to the profession and like other medical health workers, forensic laboratory staffs are also at a greater risk in the era of COVID-19. Therefore, the safety of forensic laboratory staff is of utmost importance during this pandemic. The article emphasizes on the safety guidelines and regulations that need to be adopted by the forensic staff in connection with daily laboratory practices. Thus, the article may offer a reference or help one to implement COVID-19 advisory to forensic scientists and other laboratory staff working in forensic institutions and laboratories during the current pandemic.</p>	<p>In questo lavoro vengono sottolineate le linee guida e le norme di sicurezza che devono essere adottate durante l'attuale pandemia dal personale forsensico di laboratorio in corrispondenza delle quotidiane attività di laboratorio, considerato che tale professione è a maggior rischio, analogamente ad altri operatori sanitari sono proprio per il loro importante ruolo nell'ambito della giustizia.</p>

## IMMUNOLOGIA E IMMUNOPATOGENESI

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

COMMENTO CRITICO : PROF. VINCENZO BARNABA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Christie MJ, et al. Science Immunology  Of bats and men: Immunomodulatory treatment options for COVID-19 guided by the immunopathology of SARS-CoV-2 infection.  <a href="https://www.science.org/doi/10.1126/scimmunol.abd0205#T2">https://www.science.org/ doi/10.1126/scimmunol. abd0205#T2</a>	In humans, SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) is highly infective, often causes severe acute and/or long-term illness, and elicits a high rate of mortality, even in countries with sophisticated medical systems. Detailed knowledge on the immune responses underpinning COVID-19 (coronavirus disease 2019), and on strategies SARS-CoV-2 uses to evade them, can provide pivotal guidance to researchers and clinicians developing and administering potentially life-saving immunomodulatory therapies. The need for such therapies in COVID-19 is unlikely to abate soon given the emergence of variants of concern that may pose new challenges for some vaccines and neutralizing antibodies. Here, we summarize current knowledge on COVID-19 immunopathogenesis in relation to three clinical disease stages and focus on immune evasion strategies used by pathogenic coronaviruses such as skewing type I, II, and III	Review narrativa sulle tipologie di risposte immuni innescate dall'infezione da SARS CoV2 e sulle strategie messe in atto dal virus in atto per evaderle. Dopo aver offerto una panoramica sulle dinamiche immunologiche delle tre fasi di malattia (infezione preclinica, moderata e severa), e aver approfondito le possibili cause dell'immunotolleranza dei pipistrelli al virus, la review si concentra sulle diverse strategie terapeutiche disponibili e in corso di studio.  Commento:  Questa review fornisce una panoramica dei fondamenti scientifici da cui è possibile trarre indicazioni sul trattamento del COVID-19. Alla luce degli studi sui pipistrelli capaci di contenere l'infezione da coronavirus (CoV) e sulle strategie di evasione immunitaria della famiglia dei CoV, vengono presi in esame promettenti approcci terapeutici o profilattici. Un esempio è l'uso di una piccola molecola

interferon responses and inhibiting detection via pattern recognition and antigen presentation. Insights gained from bats, which exhibit minimal disease in response to SARS-CoV-2 infection, offer an informative perspective and may guide future development of new therapies. We also discuss how knowledge of immunopathology may inform therapeutic decisions, for example, on selecting the most appropriate immunotherapeutic agents and timing their administration, to reduce morbidity and mortality of COVID-19.

(chiamata diABZI) agonista di STING, un importante messaggero intracellulare che promuove la produzione degli interferoni, che hanno a loro volta potente attività antivirale e immunostimolante: una singola dose intranasale di diABZI ha protetto fortemente i topi non solo dagli effetti deleteri dell'infezione da SARS-CoV-2, ma anche da altri COV e da altri virus respiratori come la parainfluenza e il rinovirus. Promettenti per le fasi iniziali dell'infezione, sono alcuni studi pilota che dimostrerebbero che alcune nuove molecole che incrementano le risposte immunitarie permetterebbero resistenza all'infezione, come farmaci che aumentano produzione di citochine pro-infiammatorie come GM-CSF (Sargramostim) or G-CSF (Filgrastim); oppure agonisti dei toll-like receptors (TL)2/6/9 (come PUL-042). Viceversa nelle fasi avanzate della malattia, approcci terapeutici indirizzati a limitare le eccessive risposte infiammatorie sembrano essere più idonei e con più successo: per esempio, molteplici farmaci (come baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib, fedratinib, acalabrutinib, nintedanib and imatinib) agiscono come inibitori delle tirosinchinas responsabili dell'attivazione di diverse citochine pro-infiammatorie, e sembrano ridurre l'insufficienza respiratoria, le infezioni secondarie, e i fenomeni tromboembolici, che sono tipici del COVID-19 grave. Infine, sono stati presi in esame gli anticorpi monoclonali (mAb) generati con l'obiettivo di bloccare l'ingresso cellulare di SARS-CoV-2 legandosi alla proteina spike, che rappresenta la chiave con cui il virus entra nelle cellule per infettarle. Tali mAb hanno mostrato efficacia preclinica e rappresentano opzioni per la profilassi e il trattamento di COVID-19. L'FDA (l'agenzia americana per il farmaco) ha già dato il permesso per alcuni di essi (sotrovimab e REGEN-CoV) in pazienti

ambulatoriali adulti e pediatrici ad alto rischio (da 12 a 17 anni) nel trattamento e profilassi post-esposizione, poiché questi anticorpi hanno ridotto il rischio di ospedalizzazione e morte. Tuttavia, le mutazioni virali hanno già iniziato a minare l'efficacia di alcuni di questi mAbs, ad esempio bamlanivimab + etesevimab, ed è probabile che molti diventino obsoleti.

Ulteriori strategie terapeutiche nel campo del COVID-19 includono indagini dettagliate sulla biologia molecolare di SARS-CoV-2 (ad esempio, delucidazione funzionale delle sue proteine e delle sue capacità di evadere il sistema immunitario), e sulla 'affidabilità dei biomarcatori per la stadiazione della malattia. Inoltre sono molto importanti gli studi sulle potenziali interazioni tra virus e microbioma dei pazienti: l'interazione tra la difesa dell'ospite, SARS-CoV-2 e i microbiomi intestinali e polmonari può almeno in parte spiegare l'influenza dell'età e delle comorbilità sulla gravità del COVID-19, allo scopo di sfruttare l'asse intestino-polmone per effetti terapeutici.

In conclusione, questa review fornisce un utile contributo all'importante lavoro svolto dai ricercatori in questo campo, dai medici che curano i pazienti con COVID-19 e dai dipendenti pubblici che prendono decisioni in questo spazio in rapida evoluzione. L'obiettivo principale è quindi sostenere gli sforzi globali per arginare questa pandemia mortale e le sue devastanti conseguenze economiche, psicosociali e mediche.

<p>O'Brien MP et al. NEJM Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19 <a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109682">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109682</a></p>	<p>We randomly assigned, in a 1:1 ratio, participants (<math>\geq 12</math> years of age) who were enrolled within 96 hours after a household contact received a diagnosis of SARS-CoV-2 infection to receive a total dose of 1200 mg of REGEN-COV or matching placebo administered by means of subcutaneous injection.</p> <p>Symptomatic SARS-CoV-2 infection developed in 11 of 753 participants in the REGEN-COV group (1.5%) and in 59 of 752 participants in the placebo group (7.8%) (relative risk reduction [1 minus the relative risk], 81.4%; <math>P &lt; 0.001</math>). In weeks 2 to 4, a total of 2 of 753 participants in the REGEN-COV group (0.3%) and 27 of 752 participants in the placebo group (3.6%) had symptomatic SARS-CoV-2 infection (relative risk reduction, 92.6%). REGEN-COV also prevented symptomatic and asymptomatic infections overall (relative risk reduction, 66.4%). Among symptomatic infected participants, the median time to resolution of symptoms was 2 weeks shorter with REGEN-COV than with placebo (1.2 weeks and 3.2 weeks, respectively), and the duration of a high viral load (<math>&gt; 10^4</math> copies per milliliter) was shorter (0.4 weeks and 1.3 weeks, respectively). No dose-limiting toxic effects of REGEN-COV were noted.</p>	<p>Trial controllato randomizzato esplorante l'efficacia della somministrazione degli anticorpi monoclonali casirivimab/imdevimab nei soggetti esposti a SARS-CoV2 prima che si manifestino i sintomi (profilassi post-esposizione). In questo studio, i pazienti trattati hanno presentato un rischio significativamente più basso di sviluppare una infezione sintomatica e, anche tra quelli che hanno manifestato dei sintomi, questi sono stati più lievi e di più breve durata.</p> <p>Commento : Questo importante lavoro descrive i risultati di un trial clinico sull'uso del REGEN-COV, somministrato per via sottocutanea in 753 pazienti (al di sopra degli 11 anni di età) , entro 96 ore dalla diagnosi di COVID -19 dovuta ad esposizione domestica al SARS-CoV-2, confrontati con 752 pazienti analoghi a cui era stato somministrato placebo. REGEN-COV è la combinazione di due anticorpi monoclonali (casirivimab/imdevimab), i quali bloccano l'ingresso cellulare di SARS-CoV-2 legandosi a due siti diversi della proteina spike, e più precisamente della regione di spike che lega il recettore ACE-2, attraverso cui il virus entra nelle cellule per infettarle: bloccando due siti sulla stessa proteina spike, in precedenti lavori, REGEN-COV si era mostrato più efficiente nel bloccare il virus anche quando mutato. REGEN-COV sottocutaneo ha ridotto significativamente la progressione dell'infezione sintomatica (che si manifestava nell'1.5% dei trattati contro il 7.8% dei non-trattati con REGEN-COV ), il tempo di risoluzione (2 volte più corta nei trattati che nei non-trattati), e la durata dell'alta carica virale, senza procurare effetti collaterali. Questi risultati sono molto incoraggianti per il trattamento nelle fasi iniziali del COVID-19, nonchè per il suo uso nella profilassi di persone a rischio, soprattutto immunocompromessi (con tumori, sottoposti a chimiterapici, anziani fragili ecc), in cui</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>la risposta al vaccino può non essere efficace. Studi ulteriori sono necessari sia per verificare se REGEN-COV sottocutaneo prevenga l'infezione da sindrome respiratoria acuta grave da SARS-CoV-2, nello stesso tipo di pazienti, sia per verificare se esso sarà efficace contro varianti future.</p>
<p>Ward JD, et al. J Clin Microbiol.</p> <p><b>Indeterminate QuantiFERON Gold Plus Results Reveal Deficient Interferon Gamma Responses in Severely Ill COVID-19 Patients.</b></p> <p><a href="https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00811-21?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed">https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00811-21?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed</a></p>	<p>SARS-CoV-2 is a novel positive-sense single-stranded RNA virus that has caused a recent pandemic. Most patients have a mild disease course, while approximately 20% have moderate to severe disease, often requiring hospitalization and, in some cases, care in the intensive care unit. By investigating a perceived increased rate of indeterminate QuantiFERON-TB Gold Plus results in hospitalized COVID patients, we demonstrate that severely ill COVID-19 patients have at least a 6-fold reduction of interferon gamma (IFN-<math>\gamma</math>) levels compared to control patients. What is more, over 60% of these severely ill COVID-19 patients' peripheral T cells were found to be unable to produce measurable IFN-<math>\gamma</math> when stimulated with phytohemagglutinin (PHA), a potent IFN-<math>\gamma</math> mitogen, reflected by an indeterminate QuantiFERON-TB Gold Plus result. This defect of IFN-<math>\gamma</math> production was independent of absolute lymphocyte counts and immunosuppressive therapy. It was associated with increased levels of interleukin-6 (IL-6), which was a predictor of patient outcomes for our cohort when measured early in the course of disease. Finally, in a subset of COVID-19 patients, we found elevated IL-10 levels in addition to IL-6 elevation. In addition to finding a significant limitation of interferon-gamma release assay (IGRA) testing in severely ill COVID-19 patients, these data provide evidence that many of these patients demonstrate a focused Th2 immune response with inhibition of IFN-<math>\gamma</math> signaling and, in many cases, significant</p>	<p>In questo studio osservazionale retrospettivo di coorte sono stati analizzati i valori di QuantiFERON-TB Gold Plus nei pazienti ospedalizzati affetti da quadri severi di COVID-19, a confronto con una popolazione di soggetti sanie d'è emersa una riduzione di almeno 6 volte della capacità di produrre interferon gamma (IFN-<math>\gamma</math>) rispetto ai controlli. In oltre il 60% dei casi i linfociti T periferici non erano in grado di produrre IFN-<math>\gamma</math> dopo stimolazione con un potente mitogeno, con conseguente valore indeterminato del QuantiFERON-TB Gold Plus, e tale deficit era indipendente dalla conta leucocitaria e da eventuale terapia immunosoppressiva, mentre era invece associato ad un incremento dei livelli di interleuchina-6, che emerso quale predittore di outcome sfavorevole (e di interleuchina-10 in un sottogruppo di casi). Gli autori concludono che è possibile che l'infezione da SARS-CoV-2 possa essere in grado di sovvertire la capacità dei linfociti T periferici di produrre IFN-<math>\gamma</math> e che pertanto il QuantiFERON-TB Gold Plus possa essere uno strumento inadeguato quale test di screening per l'infezione tubercolare latente nei pazienti affetti da COVID-19.</p> <p>Commento : La disfunzione dei linfociti T in corso di COVID-19 è grande oggetto di studio tra gli immunologi, inclusi i meccanismi che la sostengono come quelli ben descritti sopra. Una delle disfunzioni più gravi è l'incapacità di produrre IFN-<math>\gamma</math>, il che permette al virus di fare « escape » e selezionare nuove varianti. Pertanto non è sorprendente che QuantiFERON-TB Gold Plus non determini IFN-<math>\gamma</math> in risposta ad antigeni tubercolari o mitogeni nei pazienti gravi e che diventi inadeguato quale test di screening per</p>

	elevations of IL-6.	l'infezione tubercolare latente in questi pazienti.
--	---------------------	-----------------------------------------------------

## CLINICA E EPIDEMIOLOGIA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA

COMMENTO CRITICO : PROF. GIAMPIERO CAROSI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Adenaiye OO, et al.  Clinical Infectious Diseases  Infectious SARS-CoV-2 in Exhaled Aerosols and Efficacy of Masks During Early Mild Infection  <a href="https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab797/6370149">https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab797/6370149</a>	We recruited COVID-19 cases to give blood, saliva, mid-turbinate and fomite (phone) swabs, and 30-minute breath samples while vocalizing into a Gesundheit-II, with and without masks at up to two visits two days apart. We enrolled 49 seronegative cases (mean days post onset $3.8 \pm 2.1$ ), May 2020 through April 2021. We detected SARS-CoV-2 RNA in 45% of fine ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ), 31% of coarse ( $>5 \mu\text{m}$ ) aerosols, and 65% of fomite samples overall and in all samples from four alpha-variant cases. Masks reduced viral RNA by 48% (95% confidence interval [CI], 3 to 72%) in fine and by 77% (95% CI, 51 to 89%) in coarse aerosols; cloth and surgical masks were not significantly different. The alpha variant was associated with a 43-fold (95% CI, 6.6 to 280-fold) increase in fine aerosol viral RNA, compared with earlier viruses, that remained a significant 18-fold (95% CI, 3.4 to 92-fold) increase adjusting for viral RNA in saliva, swabs, and other potential confounders. Two	Studio analizzante la presenza di materiale genetico di SARS-CoV2 in campioni di sangue, saliva e aereosol prodotti da pazienti all'esordio dei sintomi. Tra i 49 soggetti reclutati, i campioni di aereosol appartenenti a pazienti infetti da variante alpha hanno presentato una quantità di RNA virale significativamente maggiore, e l'utilizzo delle mascherine chirurgiche è stato in grado di ridurre la quantità di RNA virale del 48%. Tali evidenze sottolineano il ruolo fondamentale delle mascherine e suggeriscono che il virus stia evolvendo verso una sempre maggiore efficienza di trasmissione per via aerea.  Commento: Lo studio evidenzia nei campioni di aereosol la maggiore quantità di RNA virale associata alla variante (VOC) alpha, che ne giustifica la maggiore trasmissibilità. Possiamo presumere che questo sarà tanto più vero per la variante delta, oggi assolutamente prevalente. Altro dato importante è il riscontro della non differente efficacia protettiva delle mascherine facciali chirurgiche e di tessuto. Riteniamo che questo aspetto

	fine aerosol samples, collected while participants wore masks, were culture-positive.	vada approfondito e discusso perché esistono molti dati contrastanti sull'efficacia delle mascherine di tessuto.
Revollo B et al.  Lancet Infectious Diseases  Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial  <a href="https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00268-1/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00268-1/fulltext</a>	We designed a randomised controlled open-label trial to assess the effectiveness of a comprehensive preventive intervention for a mass-gathering indoor event (a live concert) based on systematic same-day screening of attendees with Ag-RDTs, use of facial masks, and adequate air ventilation. Adults aged 18–59 years with a negative result in an Ag-RDT from a nasopharyngeal swab collected immediately before entering the event were randomised 1:1 to either attend the indoor event for 5 hours (intervention group) or go home (control group). At baseline, 15 (3%) of 495 individuals in the control group and 13 (3%) of 465 in the experimental group tested positive on TMA despite a negative Ag-RDT result. The RT-PCR test was positive in one case in each group and cell viral culture was negative in all cases. 8 days after the event, two (<1%) individuals in the control arm had a positive Ag-RDT and PCR result, whereas no Ag-RDT nor RT-PCR positive results were found in the intervention arm.	Trial randomizzato esplorante l'efficacia di un intervento composito per prevenire la diffusione di SARS-CoV2 in un evento musicale al chiuso. I risultati suggeriscono che la combinazione di screening con test antigenico rapido, aderenza all'uso della mascherina filtrante (N95) e adeguato sistema di ventilazione possa essere una valida strategia per prevenire la diffusione del virus nell'ambito di un grosso evento musicale al chiuso.  Commento: Lo studio è di rilevante attuale pratico. Con la vaccinazione dell'80% della popolazione oltre i 12 anni, si pone urgente il problema di programmare la riapertura delle attività e degli accessi a spettacoli al chiuso, inclusi concerti dal vivo e discoteche, che rappresentano luoghi ad elevato rischio di trasmissione di SARS-CoV-2. Questa proposta di modello di prevenzione è di alto interesse poiché di dimostrata efficacia. Certamente pone problemi organizzativi, in particolare nell'attuazione di screening tempestivi a grandi masse affollate di partecipanti.
Lund LC et al.  Lancet Infectious Diseases  Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based	10498 eligible individuals tested positive for SARS-CoV-2 in Denmark from Feb 27 to May 31, 2020, of whom 8983 (85·6%) were alive and not admitted to hospital 2 weeks after their positive test. The matched SARS-CoV-2-negative reference population not admitted to hospital consisted of 80894 individuals. Compared with SARS-CoV-2-negative individuals, SARS-CoV-2-positive individuals were not at an increased risk of initiating new drugs (RD <0·1%) except bronchodilating agents, specifically short-acting β2-agonists (117 [1·7%] of 6935 positive	Studio restrospettiva esplorante il rischio di sviluppare complicanze, essere ricoverati o ricevere una nuova diagnosi in una coorte di 8.983 pazienti sopravvisuti a un ricovero per infezione da SARS-CoV2 a confronto con 80.894 pazienti dimessi da un ricovero non COVID-relato. Nella popolazione post-COVID, lo studio non ha registrato una significativo aumento dei ricoveri, ma ha rilevato un aumento della richiesta di prestazioni ambulatoriali.  Commento: Questo studio danese restrospettivo valuta comparativamente 2 coorti di pazienti non ospedalizzati, una di

<p>cohort study</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00211-5/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00211-5/fulltext</a></p>	<p>individuals vs 743 [1·3%] of 57206 negative individuals; RD +0·4% [95% CI 0·1–0·7]; RR 1·32 [1·09–1·60]) and triptans (33 [0·4%] of 8292 vs 198 [0·3%] of 72828; RD +0·1% [0·0–0·3]; RR 1·55 [1·07–2·25]). There was an increased risk of receiving hospital diagnoses of dyspnoea (103 [1·2%] of 8676 vs 499 [0·7%] of 76728; RD +0·6% [0·4–0·8]; RR 2·00 [1·62–2·48]) and venous thromboembolism (20 [0·2%] of 8785 vs 110 [0·1%] of 78872; RD +0·1% [0·0–0·2]; RR 1·77 [1·09–2·86]) for SARS-CoV-2-positive individuals compared with negative individuals, but no increased risk of other diagnoses. Prior event rate ratio-adjusted rate ratios of overall general practitioner visits (1·18 [95% CI 1·15–1·22]) and outpatient hospital visits (1·10 [1·05–1·16]), but not hospital admission, showed increases among SARS-CoV-2-positive individuals compared with SARS-CoV-2-negative individuals..</p>	<p>pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e l'altra, di pari numerosità, non affetti da Covid. Nella coorte di pazienti con Covid si riscontra un maggior rischio di persistenza di dispnea (con uso di farmaci broncodilatatori) e di eventi tromboembolici. Questo ha richiesto maggior ricorso a visite presso il medico di famiglia e gli ambulatori ospedalieri ma non di ospedalizzazione. Si tratta di una osservazione, nella prima ondata epidemica, degli effetti post- acuti dell'infezione da SARS-CoV-2. Queste informazioni possono guidare la programmazione di interventi di sanità pubblica.</p>
<p>Xue Zhang BS et al. JAMA  Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China  <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784558">https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784558</a></p>	<p>Retrospective, multicenter cohort study conducted at 2 designated hospital in Wuhan, China. All adult patients with COVID-19 discharged between February 12 and April 10, 2020, were screened for eligibility, 2433 patients were enrolled. All patients were interviewed via telephone from March 1 to March 20, 2021.</p> <p>Of 2433 patients at 1-year follow-up, 1205 (49.5%) were men and 680 (27.9%) were categorized into the severe disease group as defined by the World Health Organization guideline; the median (IQR) age was 60.0 (49.0-68.0) years. In total, 1095 patients (45.0%) reported at least 1 symptom. The most common symptoms included fatigue, sweating, chest tightness, anxiety, and myalgia. Older age (odds ratio [OR], 1.02; 95% CI, 1.01-1.02; P&lt;.001), female sex (OR, 1.27; 95% CI, 1.06-1.52; P=.008), and severe disease during hospital stay (OR, 1.43; 95% CI, 1.18-1.74;</p>	<p>Studio di coorte retrospettiva condotto su un pool di 2433 pazienti dimessi da un ricovero per COVID-19 nella prima fase della pandemia, a Wuhan. I sintomi riportati con maggiore frequenza sono stati astenia (sensazione di fatica), sudorazione profusa, senso di costrizione toracica e dolori muscolari. In questo studio, i soggetti sopravvissuti ad una malattia più grave hanno presentato un più alto rischio di riportare un qualche tipo di sintomo ad un anno di distanza dall'infezione acuta.</p> <p>Commento: Studio retrospettivo di coorte multicentrico condotto attraverso contatti telefonici a circa 1 anno di distanza dalla dimissione ospedaliera. Nel monitoraggio emergevano come fattori di rischio per la persistenza di sintomi l'età avanzata e la presenza di malattia grave durante il ricovero (presente nel 28% dei pazienti). Lo studio rappresenta una delle prime testimonianze di <u>long Covid</u> nella prima ondata epicemica di Wuhan, Cina.</p>

P<.001) were associated with higher risks of fatigue. Older age (OR, 1.02; 95% CI, 1.01-1.03; P<.001) and severe disease (OR, 1.51; 95% CI, 1.14-1.99; P=.004) were associated with higher risks of having at least 3 symptoms. The median (IQR) CAT score was 2 (0-4), and a total of 161 patients (6.6%) had a CAT score of at least 10. Severe disease (OR, 1.84; 95% CI, 1.31-2.58; P<.001) and coexisting cerebrovascular diseases (OR, 1.95; 95% CI, 1.07-3.54; P=.03) were independent risk factors for CAT scores of at least 10.

## VACCINI

ESTENSORE : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO

COMMENTO CRITICO : PROF. ANTONIO CASSONE

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
El Sahly H.M. et al. NEJM Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase <a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2113017?articleTools=true">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2113017?articleTools=true</a>	BACKGROUND At interim analysis in a phase 3, observer-blinded, placebo-controlled clinical trial, the mRNA-1273 vaccine showed 94.1% efficacy in preventing coronavirus disease 2019 (Covid-19). After emergency use of the vaccine was authorized, the protocol was amended to include an open-label phase. Final analyses of efficacy and safety data from the blinded phase of the trial are reported. METHODS We enrolled volunteers who were at high risk for Covid-19 or its complications; participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive two intramuscular injections of mRNA-1273 (100 µg) or placebo, 28 days apart, at 99 centers across the United States. The primary end point was prevention of Covid-19 illness with onset at least 14 days after the second injection in participants who had not previously been infected with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The data cutoff date was March 26, 2021. RESULTS The	CONTENUTO : un analisi ad interim al completamento della fase in cieco di uno studio di fase III observer-blinded controllato verso placebo per la valutazione dell'efficacia, della immunogenicità e della sicurezza del vaccino mRNA-1273 Sars-CoV2 vs. Placebo, condotto su una popolazione di 30.415 volontari. (15.209 vaccinati vs 15.209 placebo) condotto dal 27 giugno al 23 ottobre 2020. Criteri di inclusione : età >18 aa, non precedenti infezioni da Sars-CoV2, alto rischio di infezione o di malattia severa (o entrambe). I partecipanti sono stati assegnati in maniera casuale in un rapporto di 1 :1 nei due gruppi. End-point primario : prevenzione dell'infezione da Sars-CoV2 insorta a 14 giorni dopo la seconda dose di vaccino, in pazienti senza pregressa infezione da Sars-CoV2. L'efficacia nel prevenire la malattia da Sars-CoV2 è stata del 93.2%, (55 confermati nel gruppo dei vaccinati vs. 744 nel gruppo placebo) L'efficacia

	<p>trial enrolled 30,415 participants; 15,209 were assigned to receive the mRNA1273 vaccine, and 15,206 to receive placebo. More than 96% of participants received both injections, 2.3% had evidence of SARS-CoV-2 infection at baseline, and the median follow-up was 5.3 months in the blinded phase. Vaccine efficacy in preventing Covid-19 illness was 93.2% (95% confidence interval [CI], 91.0 to 94.8), with 55 confirmed cases in the mRNA-1273 group (9.6 per 1000 person-years; 95% CI, 7.2 to 12.5) and 744 in the placebo group (136.6 per 1000 person-years; 95% CI, 127.0 to 146.8). The efficacy in preventing severe disease was 98.2% (95% CI, 92.8 to 99.6), with 2 cases in the mRNA-1273 group and 106 in the placebo group, and the efficacy in preventing asymptomatic infection starting 14 days after the second injection was 63.0% (95% CI, 56.6 to 68.5), with 214 cases in the mRNA-1273 group and 498 in the placebo group. Vaccine efficacy was consistent across ethnic and racial groups, age groups, and participants with coexisting conditions. No safety concerns were identified.</p> <p><b>CONCLUSIONS</b> The mRNA-1273 vaccine continued to be efficacious in preventing Covid-19 illness and severe disease at more than 5 months, with an acceptable safety profile, and protection against asymptomatic infection was observed. (Funded by the Biomedical Advanced Research and Development Authority and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases; COVE ClinicalTrials.gov number, NCT04470427.)</p>	<p>nel prevenire la malattia severa è stata del 98.2% (2 casi nei vaccinati vs. 106 nel gruppo placebo). L'efficacia nel prevenire un'infezione asintomatica a 14 giorni dalla seconda somministrazione di vaccino è stata del 63% (214 vaccinati vs 498 nel gruppo placebo). Effetti avversi correlati all'iniezione sono stati evidenziati nel 13.9% dei vaccinati vs. 8.5% del gruppo placebo, con 12 casi di eventi avversi severi nel gruppo dei vaccinati vs 4 nel gruppo placebo. In conclusione tale vaccino si dimostra efficace nel prevenire il COVID-19 e la malattia severa oltre 5 mesi dopo la somministrazione, con un profilo di sicurezza accettabile.</p> <p><b>COMMENTO :</b> L'alta efficacia del vaccino mRNA Spikevac (Moderna) è perfettamente mantenuta almeno fino a 5 mesi (col dubbio delle varianti VOC , in particolare della variante delta, perchè questa sperimentazione è precedente alla diffusione delle VOC). Colpisce l'asserita sostanziale egualianza degli effetti avversi dopo la prima e seconda dose, cosa che non si era verificata al primo esame della safety ad un mese dalla seconda dose, che è stata alloraparecchio più reattogenica della prima. Questo dato suggerirebbe che nel tempo la maggiore reattività della seconda dose diminuisce, (buon viatico per la terza dose ?).</p>
Dagan N. et. al Nature medicine Effectiveness of the	To evaluate the effectiveness of the BNT162b2 messenger RNA vaccine in pregnant women, we conducted an observational cohort study of pregnant women aged 16 years or older, with no history of SARS-CoV-2, who were vaccinated between 20	CONTENUTO : Studio osservazionale di coorte condotto in Israele (20/12/20-3/06/21), su una popolazione di 10.861 donne che rispettavano i criteri di elegibilità : gravidanza in corso all'inizio del follow-up, appartenenza al Clalit Health

BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy

<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01490-8.pdf>

December 2020 and 3 June 2021. A total of 10,861 vaccinated pregnant women were matched to 10,861 unvaccinated pregnant controls using demographic and clinical characteristics. Study outcomes included documented infection with SARS-CoV-2, symptomatic COVID-19, COVID-19-related hospitalization, severe illness and death. Estimated vaccine effectiveness from 7 through to 56 d after the second dose was 96% (95% confidence interval 89–100%) for any documented infection, 97% (91–100%) for infections with documented symptoms and 89% (43–100%) for COVID-19-related hospitalization. Only one event of severe illness was observed in the unvaccinated group and no deaths were observed in either group. In summary, the BNT162b2 mRNA vaccine was estimated to have high vaccine effectiveness in pregnant women, which is similar to the effectiveness estimated in the general population.

services per almeno un anno completo, età maggiore di 16 anni, nessuna precedente infezione da Sars-CoV2, non residenti in strutture di lungodegenza, non in isolamento domiciliare per motivi di salute, non impiegato nel sistema sanitario e senza interazioni con ambienti del sistema sanitario nei due giorni precedenti l'inizio dello studio. Tale popolazione, vaccinata per Sars-CoV2 in corso di gravidanza, è stata confrontata con una popolazione di controllo di egual numero di gravide non vaccinate, includendo come outcomes infezioni accertate per Sars-CoV2, infezioni sintomatiche, ospedalizzazione COVID relata, malattia severa e decesso. Durante il follow-up a 77 giorni sono state documentate 131 infezioni nel gruppo delle vaccinate. Vs. 235 infezioni nel gruppo di controllo. L'efficacia del vaccino per infezioni documentate è stata del 96% tra la 7° e la 56° giornata dopo la seconda somministrazione, del 97% per infezioni sintomatiche e dell'89% per l'ospedalizzazione, dati sovrapponibili a quelli della popolazione generale rispetto alle varianti presenti in Israele al momento dello studio.

COMMENTO : I dati suggeriscono che le donne in gravidanza sono ugualmente protette dal vaccino Comirnaty ( Pfizer BionTech) quanto le non gravide e la popolazione generale. Lo studio è però limitato alle 10 settimane di gravidanza, non prende in considerazione la questione degli aborti spontanei ( alquanto dibattuta in letteratura) e soprattutto non dice nulla della safety del vaccino in gravidanza. Limiti piuttosto notevoli.

<p>Chang-Monteagudo A. et al.</p> <p>The Lancet</p> <p>A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with a very good safety profile: An open-label phase 1 clinical trial</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2667-193X%2821%2900075-2">https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2667-193X%2821%2900075-2</a></p>	<p><b>Background:</b> As a first step towards a vaccine protecting COVID-19 convalescents from reinfection, we evaluated FINLAY-FR-1A vaccine in a clinical trial.</p> <p><b>Methods:</b> Thirty COVID-19 convalescents aged 22-57 years were studied: convalescents of mild COVID-19, asymptomatic convalescents, both with PCR-positive at the moment of diagnosis; and individuals with subclinical infection detected by viral-specific IgG. They received a single intramuscular injection of the FINLAY-FR-1A vaccine (50 µg of the recombinant dimeric receptor binding domain). The primary outcomes were safety and reactogenicity, assessed over 28 days after vaccination. The secondary outcome was vaccine immunogenicity. Humoral response at baseline and following vaccination was evaluated by ELISA and live-virus neutralization test. The effector T cellular response was also assessed. Cuban Public Registry of Clinical Trials, WHO ICTRP: <a href="https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000349-En">https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000349-En</a>. <b>Findings:</b> No serious adverse events were reported. Minor adverse events were found, the most common, local pain: 3 (10%) and redness: 2 (6·7%). The vaccine elicited a &gt;21 fold increase in IgG anti-RBD antibody bodies 28 days after vaccination. The median of inhibitory antibody titres (94·0%) was three times greater than that of the COVID-19 convalescent panel. Virus neutralization titres higher than 1:160 were found in 24 (80%) participants. There was also an increase in RBD-specific T cells producing IFN-γ and TNF-α. <b>Interpretation:</b> A single dose of the FINLAY-FR-1A vaccine against SARS-CoV-2 was an efficient booster of pre-existing natural immunity, with excellent safety profile.</p>	<p><b>CONTENUTO :</b> trial clinico monocentrico open-label di fase I condotto presso il National Institute of Haematology and Immunology (L'Avana, Cuba), su una popolazione di 30 pazienti affetti da COVID-19, convalescenti, tra i 25-57 anni. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi : convalescenti da COVID-19 mild, convalescenti assintomatici (entrambi con PCR positiva al tampone nasofaringeo al momento della diagnosi con negativizzazione almeno due mesi prima dell'inizio dello studio) ed infine individui con infezione subclinica con IgG positive per Sars-CoV2 al test sierologico, in assenza di un test molecolare nasofaringeo positivo.</p> <p><b>Criteri di esclusione :</b> storia di patologia COVID-19 relata moderata o severa negli ultimi 2 mesi, patologie severe o patologie croniche non compensate, immunodeficit, storia di reazioni allergiche severe, gravidanza, allattamento, trattamenti immunologici nei 30 giorni precedenti l'inizio dello studio. Su tale campione di popolazione è stato testato un vaccino basato su d-RBD ricombinante (SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1°) somministrato intramuscolo ed utilizzato come booster in pazienti convalescenti, con l'obiettivo di valutarne la sicurezza e la presenza di reazioni locali o sistemiche (outcomes primari) e la immunogenicità (outcome secondario). Non è stata riscontrata nessuna reazione avversa grave, le più frequenti (10%) sono state reazioni locali come arrossamento e dolore nella sede di iniezione, perlopiù nelle prime 24h dopo la somministrazione. In 26 pazienti è stato evidenziato un significativo aumento delle IgG anti-RBD a 7 giorni dalla somministrazione, mostrando una stimolazione di una risposta antincorpale secondaria, con un picco dei valori anticorpali a 28 giorni dal vaccino. Tale dose booster si inserisce in un contesto di risposta immunitaria già stimolata</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		dall'infezione pregressa da Sars-CoV2, che porta alla produzione di cellule B della memoria long-term.  COMMENTO: Una sperimentazione assai risicata (30 soggetti) sulla immunogenicità e sicurezza di un vaccino fatto col frammento RBD della proteina spike ricombinante in soggetti convalescenti. Molto preliminare, al momento dice poco
Agrawal U. et al.  The Lancet  COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study  <a href="https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S213-2600%2821%2900380-5">https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S213-2600%2821%2900380-5</a>	Background: The UK COVID-19 vaccination programme has prioritised vaccination of those at the highest risk of COVID-19 mortality and hospitalisation. The programme was rolled out in Scotland during winter 2020–21, when SARS-CoV-2 infection rates were at their highest since the pandemic started, despite social distancing measures being in place. We aimed to estimate the frequency of COVID-19 hospitalisation or death in people who received at least one vaccine dose and characterise these individuals. Methods: We conducted a prospective cohort study using the Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19 (EAVE II) national surveillance platform, which contained linked vaccination, primary care, RT-PCR testing, hospitalisation, and mortality records for 5·4 million people (around 99% of the population) in Scotland. Individuals were followed up from receiving their first dose of the BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) or ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford–AstraZeneca) COVID-19 vaccines until admission to hospital for COVID-19, death, or the end of the study period on April 18, 2021. We used a time-dependent Poisson regression model to estimate rate ratios (RRs) for demographic and clinical factors associated with COVID-19 hospitalisation or death 14 days or more after the first vaccine dose, stratified by vaccine type. Findings: Between Dec 8, 2020,	CONTENUTO : studio di coorte prospettico, condotto in Scozia su un campione di 2.570.812 persone (8 dicembre 2020-21 Aprile 2021), utilizzando la piattaforma di sorveglianza nazionale Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19 (EAVEII), contentente informazioni rispetto alle vaccinazioni, cure primarie, risultati dei testo molecolari per Sars-CoV2, ospedalizzazioni e mortalità di 5.4 milioni di persone. I soggetti dello studio sono stati valutati dalla prima somministrazione di vaccino BNT162b2 o ChAdOx1 nCoV-19 fino al ricovero in regime ospedaliero, all'exitus o fino al termine dello studio il 18 aprile 2021. Utilizzando un modello di regressione di Poisson tempo-dipendente, si sono stimati i rate ratios (RR) di fattori demografici e clinici associati con l'ospedalizzazione o il decesso da COVID-19 in un periodo uguale o superiore alle due settimane dopo la prima dose di vaccino, stratificati per il tipo di vaccinazione ricevuta. 841.090 (32.7%) persone hanno rivevuto la prima dose di BNT162b2, 1.730.918 (67.3%) invece ChAdOx1, 694.915 persone hanno ricevuto la seconda dose nel corso del periodo di studio. I risultati hanno mostrato un basso rischio di ospedalizzazione o decesso COVID-relati a 14 giorni o più dalla prima dose. Fattori di rischio per una patologia severa da Sars-Cov2 si sono dimostrati : età avanzata, comorbidità, recenti

and April 18, 2021, 2 572 008 individuals received their first dose of vaccine—841 090 (32·7%) received BNT162b2 and 1730918 (67·3%) received ChAdOx1. 1196 (<0·1%) individuals were admitted to hospital or died due to COVID-19 illness (883 hospitalised, of whom 228 died, and 313 who died due to COVID-19 without hospitalisation) 14 days or more after their first vaccine dose. These severe COVID-19 outcomes were associated with older age ( $\geq$ 80 years vs 18–64 years adjusted RR 4·75, 95% CI 3·85–5·87), comorbidities (five or more risk groups vs less than five risk groups 4·24, 3·34–5·39), hospitalisation in the previous 4 weeks (3·00, 2·47–3·65), high-risk occupations (ten or more previous COVID-19 tests vs less than ten previous COVID-19 tests 2·14, 1·62–2·81), care home residence (1·63, 1·32–2·02), socioeconomic deprivation (most deprived quintile vs least deprived quintile 1·57, 1·30–1·90), being male (1·27, 1·13–1·43), and being an ex-smoker (ex-smoker vs non-smoker 1·18, 1·01–1·38). A history of COVID-19 before vaccination was protective (0·40, 0·29–0·54). Interpretation: COVID-19 hospitalisations and deaths were uncommon 14 days or more after the first vaccine dose in this national analysis in the context of a high background incidence of SARS-CoV-2 infection and with extensive social distancing measures in place. Sociodemographic and clinical features known to increase the risk of severe disease in unvaccinated populations were also associated with severe outcomes in people receiving their first dose of vaccine and could help inform case management and future vaccine policy formulation.

ospedalizzazioni nelle 4 settimane precedenti alla dose di vaccino, tabagismo, privazione socio-economica, oppure essere in strutture di lungodegenza. Il tasso di ospedalizzazione o decesso da COVID-19 durante il periodo di studio è stato di 4-6 eventi per 1000 persone-anno (1196 eventi totali) vs 8-57 eventi per 1000 persone anno (10282 eventi totali) nella popolazione non vaccinata. Tale studio mostra in conclusione un basso rischio di ospedalizzazione o decesso legato all'infezione da Sars-CoV2 a 14 giorni o più dalla prima dose di vaccino, tranne nelle classi di popolazione fragile sopraelencate. Tali evidenze potranno essere utilizzate per formulare future politiche vaccinali.

COMMENTO : I numeri sono grandi ed importanti (un bel pò di scozzesi) , tuttavia i risultati delle'effettività clinica delle due dosi vaccinali sono largamente noti da precedenti pubblicazioni. Colpisce però l' elevata protezione vaccinale, sia da Cominarti che da ChadOx dopo la sola prima dose. Ricordo che in UK hanno molto difeso la loro strategia di dilatare i tempi della seconda dose per proteggere, almeno parzialmente, il maggior numero di persone in una fase di bassadisponibilità dei vaccini. Dubito , però, che questa strategia possa essere applicata ora con la variante Delta , e gli Auitori comunque notano lì elevato rischio di infezione e malattia entro i 15 gitoni dalla prima dose.

## CLINICA E FISIOPATOLOGIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Roberto Cauda

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
Perez-Garcia F et al Frontiers in Medicine <b>Age-Adjusted Endothelial Activation and Stress Index for Coronavirus Disease 2019 at Admission Is a Reliable Predictor for 28-Day Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019</b> <a href="https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.736028/full">https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.736028/full</a>	<p><b>Background:</b> Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) predict death in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation who develop endothelial complications. Because coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients also have coagulopathy and endotheliitis, we aimed to assess whether EASIX predicts death within 28 days in hospitalized COVID-19 patients. <b>Methods:</b> We performed a retrospective study on COVID-19 patients from two different cohorts [derivation (<math>n = 1,200</math> patients) and validation (<math>n = 1,830</math> patients)]. The endpoint was death within 28 days. The main factors were EASIX [(lactate dehydrogenase * creatinine)/thrombocytes] and aEASIX-COVID (EASIX * age), which were log<sub>2</sub>-transformed for analysis. <b>Results:</b> Log<sub>2</sub>-EASIX and log<sub>2</sub>-aEASIX-COVID were independently associated with an increased risk of death in both cohorts (<math>p &lt; 0.001</math>). Log<sub>2</sub>-aEASIX-COVID showed a good predictive performance for 28-day mortality both in the derivation cohort (area under the receiver-operating characteristic = 0.827) and in the validation cohort (area under the receiver-operating characteristic = 0.820), with better predictive performance than log<sub>2</sub>-EASIX (<math>p &lt; 0.001</math>). For log<sub>2</sub> aEASIX-COVID, patients with low/moderate risk</p>	Studio retrospettivo su pazienti affetti da COVID-19, con l'obiettivo di valutare l'efficacia predittiva in termini di mortalità dell' Endothelial Activation and Stress Index (EASIX), un indice già utilizzato come preditore di mortalità nei pazienti trapiantati di midollo osseo che sviluppano danno endoteliale, e dell'EASIX-COVID (stesso indice corretto per età). Entrambi gli indici sono risultati significativamente associati alla mortalità a 28 giorni nei pazienti ricoverati con COVID-19, anche se l'EASIX-COVID ha mostrato un miglior valore predittivo negativo, ovvero una migliore capacità di individuare i pazienti che non andranno incontro all'evento morte. L'EASIX-COVID potrebbe pertanto risultare di utilità nella gestione dei pazienti con COVID-19.

	<p>(&lt;6) had a 28-day mortality probability of 5.3% [95% confidence interval (95% CI) = 4–6.5%], high (6–7) of 17.2% (95% CI = 14.7–19.6%), and very high (&gt;7) of 47.6% (95% CI = 44.2–50.9%). The cutoff of <math>\log_2</math> aEASIX-COVID = 6 showed a positive predictive value of 31.7% and negative predictive value of 94.7%, and <math>\log_2</math> aEASIX-COVID = 7 showed a positive predictive value of 47.6% and negative predictive value of 89.8%. <b>Conclusion:</b> Both EASIX and aEASIX-COVID were associated with death within 28 days in hospitalized COVID-19 patients. However, aEASIX-COVID had significantly better predictive performance than EASIX, particularly for discarding death. Thus, aEASIX-COVID could be a reliable predictor of death that could help to manage COVID-19 patients.</p>	<p><b>COMMENTO:</b> questo studio che valuta EASIX applicato a COVID-19, così come altri studi che utilizzano metodologie diverse, hanno l'obiettivo di identificare parametri sicuri che indicano il rischio di sviluppare forme gravi in soggetti osservati precocemente. Oggi l'affidabilità di questi metodi riveste ancor più valore poiché esistono gli anticorpi monoclonali e sempre più esisteranno farmaci (antivirali) in grado di favorevolmente influenzare la prognosi.</p>
Blixt L et al Leukemia  Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in consecutive patients  <a href="https://www.nature.com/articles/s41375-021-01424-w.pdf">https://www.nature.com/articles/s41375-021-01424-w.pdf</a>	<p>We studied clinical and immunological outcome of Covid-19 in consecutive CLL patients from a well-defined area during month 1–13 of the pandemic. Sixty patients (median age 71 y, range 43–97) were identified. Median CIRS was eight (4–20). Patients had indolent CLL (<math>n = 38</math>), had completed (<math>n = 12</math>) or ongoing therapy (<math>n = 10</math>). Forty-six patients (77%) were hospitalized due to severe Covid-19 and 11 were admitted to ICU. Severe Covid-19 was equally distributed across subgroups irrespective of age, gender, BMI, CLL status except CIRS (<math>p &lt; 0.05</math>). Fourteen patients (23%) died; age <math>\geq 75</math> y was the only significant risk factor (<math>p &lt; 0.05</math>, multivariate analysis with limited power). Comparing month 1–6 vs 7–13 of the pandemic, deaths were numerically reduced from 32% to 18%, ICU admission from 37% to 15% whereas hospitalizations remained frequent (86% vs 71%). Seroconversion occurred in 33/40 patients (82%) and anti-SARS-CoV-2 antibodies were detectable at six and 12 months in 17/22 and 8/11 patients, respectively. Most (13/17) had neutralizing antibodies and 19/28 had antibodies in saliva. SARS-CoV-2-specific T-cells (ELISpot) were detected in 14/17 patients. Covid-19 continued to result in high admission even among consecutive and young early-stage CLL</p>	<p>Studio retrospettivo sugli outcome clinici e immunologici su 60 pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (CLL) e COVID-19 in 3 centri ematologici a Stoccolma (Svezia) durante i primi 13 mesi di pandemia. Le forme gravi di COVID-19 si sono verificate indipendentemente da età, genere, BMI e CLL status. Un'età <math>&gt;75</math> anni è risultato essere l'unico fattore di rischio per mortalità. Nel corso della pandemia si è ridotto il numero di decessi e di ricoveri in terapia intensiva, mentre il numero di ricoveri ospedalieri si è mantenuto elevato. Nella maggior parte dei pazienti si è osservata una risposta immunitaria B e T cellulare robusta e stabile.</p> <p><b>COMMENTO:</b> Ancora una volta si conferma in una popolazione particolare (pazienti con leucemia linfatica cronica) che l'età avanzata (<math>&gt;75</math> anni) è un</p>

	<p>patients. A robust and durable B and/or T cell immunity was observed in most convalescents.</p>	<p>importante fattore di rischio per la mortalità. E' giusto quindi vaccinare, anche effettuando uno o più (?) richiami, i soggetti più anziani al fine di proteggerli al meglio.</p>
<p>Chekuri S et al <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i></p> <p>SARS-CoV-2 coinfection with additional respiratory virus does not predict severe disease: a retrospective cohort study</p> <p><a href="https://academic.oup.com/jac/article/76/Supplement_3/iii/12/6374623">https://academic.oup.com/jac/article/76/Supplement_3/iii/12/6374623</a></p>	<p><b>Background:</b> The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) claimed over 4 million lives by July 2021 and continues to pose a serious public health threat.</p> <p><b>Objectives:</b> Our retrospective study utilized respiratory pathogen panel (RPP) results in patients with SARS-CoV-2 to determine if coinfection (i.e. SARS-CoV-2 positivity with an additional respiratory virus) was associated with more severe presentation and outcomes.</p> <p><b>Methods:</b> All patients with negative influenza/respiratory syncytial virus testing who underwent RPP testing within 7 days of a positive SARS-CoV-2 test at a large, academic medical centre in New York were examined. Patients positive for SARS-CoV-2 with a negative RPP were compared with patients positive for SARS-CoV-2 and positive for a virus by RPP in terms of biomarkers, oxygen requirements and severe COVID-19 outcome, as defined by mechanical ventilation or death within 30 days.</p> <p><b>Results:</b> Of the 306 SARS-CoV-2-positive patients with RPP testing, 14 (4.6%) were positive for a non-influenza virus (coinfected). Compared with the coinfected group, patients positive for SARS-CoV-2 with a negative RPP had higher inflammatory markers and were significantly more likely to be admitted (<math>P=0.01</math>). Severe COVID-19 outcome occurred in 111 (36.3%) patients in the SARS-CoV-2-only group and 3 (21.4%) patients in the coinfected group (<math>P=0.24</math>).</p> <p><b>Conclusions:</b> Patients infected with SARS-CoV-2 along with a non-influenza respiratory virus had less severe disease on presentation and were more likely to be admitted—but did not have more severe outcomes—than those infected with SARS-CoV-2 alone.</p>	<p>Studio retrospettivo su 306 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 sottoposti anche a test con pannello per patogeni respiratori (RPP), al fine di determinare se la coinfezione tra SARS-CoV-2 e altri virus respiratori fosse associata ad un esordio o un outcome clinico più grave. I pazienti con una confezione tra SARS-CoV-2 e altri virus respiratori (diversi dal virus influenzale e dal VRS) avevano una presentazione clinica meno grave ma una minore probabilità di essere ricoverati. Non sono state osservate differenze significative in termini di outcome tra pazienti coinfetti e non.</p> <p>COMMENTO: La casistica di questo studio è piuttosto piccola e quindi i risultati dovranno essere ulteriormente verificati e confermati. La coinfezione che determina un minor rischio ad essere ricoverati e a soffrire di forme gravi è legato ad una ridotta infiammazione come conseguenza della coinfezione.</p>

Lee MJ et al HIV Medicine <b>Clinical outcomes of patients with and without HIV hospitalized with COVID-19 in England during the early stages of the pandemic: a matched retrospective multicentre analysis (RECEDE-C19 study)</b> <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hiv.13174">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hiv.13174</a>	<p>Background: The contribution of HIV to COVID-19 outcomes in hospitalized inpatients remains unclear. We conducted a multi-centre, retrospective matched cohort study of SARS-CoV-2 PCR-positive hospital inpatients analysed by HIV status.</p> <p>Methods: HIV-negative patients were matched to people living with HIV (PLWH) admitted from 1 February 2020 to 31 May 2020 up to a 3:1 ratio by the following: hospital site, SARS-CoV-2 test date <math>\pm</math> 7 days, age <math>\pm</math> 5 years, gender, and index of multiple deprivation decile <math>\pm</math> 1. The primary objective was clinical improvement (two-point improvement or better on a seven-point ordinal scale) or hospital discharge by day 28, whichever was earlier.</p> <p>Results: A total of 68 PLWH and 181 HIV-negative comparators were included. In unadjusted analyses, PLWH had a reduced hazard of achieving clinical improvement or discharge [adjusted hazard ratio (aHR) = 0.57, 95% confidence interval (CI): 0.39–0.85, <math>p</math> = 0.005], but this association was ameliorated (aHR = 0.70, 95% CI: 0.43–1.17, <math>p</math> = 0.18) after additional adjustment for ethnicity, frailty, baseline hypoxaemia, duration of symptoms prior to baseline, body mass index (BMI) categories and comorbidities. Baseline frailty (aHR = 0.79, 95% CI: 0.65–0.95, <math>p</math> = 0.011), malignancy (aHR = 0.37, 95% CI 0.17, 0.82, <math>p</math> = 0.014) remained associated with poorer outcomes. The PLWH were more likely to be of black, Asian and minority ethnic background (75.0% vs 48.6%, <math>p</math> = 0.0002), higher median clinical frailty score [3 <math>\times</math> interquartile range (IQR): 2–5 vs, 2 <math>\times</math> IQR: 1–4, <math>p</math> = 0.0069], and to have a non-significantly higher proportion of active malignancy (14.4% vs 9.9%, <math>p</math> = 0.29).</p> <p>Conclusions: Adjusting for confounding comorbidities and demographics in a matched cohort ameliorated differences in outcomes of PLWH</p>	<p>Studio retrospettivo multicentrico matched di coorte condotto in Inghilterra, in cui sono stati inclusi pazienti con infezione da SARS-CoV-2 ricoverati tra febbraio e maggio 2020 e analizzati in base allo stato sierologico di HIV. All'analisi univariata i pazienti con infezione da HIV (PLWH) avevano un rischio minore di miglioramento clinico o di dimissione al giorno 28 rispetto ai pazienti HIV-negativi. Tuttavia, ad una successiva analisi corretta per fattori confondenti quali comorbidità, etnia, fragilità ed altri fattori demografici, questa differenza di rischio perdeva di significatività statistica. Questo lavoro dimostra l'importanza nell'individuare un adeguato gruppo di controllo quando si tenta di studiare gli outcome dei PLWH ricoverati per COVID-19.</p> <p>COMMENTO: l'impatto di HIV su COVID-19 è stato oggetto di numerosi studi fin dagli inizi della pandemia. Non sempre i risultati ottenuti sono stati univoci. In alcuni casi HIV risultava un elemento peggiorativo in altri indifferente o addirittura protettivo. Una possibile spiegazione di ciò potrebbe risiedere, come ipotizzato in questo lavoro, su aspetti di natura metodologica.</p>

	<p>hospitalized with COVID-19, highlighting the importance of an appropriate comparison group when assessing outcomes of PLWH hospitalized with COVID-19.</p>	
Deng X et al Viruses <b>Breakthrough Infections with Multiple Lineages of SARS-CoV-2 Variants Reveals Continued Risk of Severe Disease in Immunosuppressed Patients</b> <a href="https://www.mdpi.com/1999-4915/13/9/1743/htm">https://www.mdpi.com/1999-4915/13/9/1743/htm</a>	<p>The pandemic of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 infection continues to spread around the world. Vaccines that elicit protective immunity have reduced infection and mortality, however new viral variants are arising that may evade vaccine-induced immunity or cause disease in individuals who are unable to develop robust vaccine-induced responses.</p> <p>Investigating the role of viral variants in causing severe disease, evading vaccine-elicited immunity, and infecting vulnerable individuals is important for developing strategies to control the pandemic. Here, we report fourteen breakthrough infections of SARS-CoV-2 in vaccinated individuals with symptoms ranging from asymptomatic/mild (6/14) to severe disease (8/14). High viral loads with a median Ct value of 19.6 were detected in the nasopharyngeal specimens from subjects regardless of disease severity. Sequence analysis revealed four distinct virus lineages, including <i>alpha</i> and <i>gamma</i> variants of concern. Immunosuppressed individuals were more likely to be hospitalized after infection (<math>p = 0.047</math>), however no specific variant was associated with severe disease. Our results highlight the high viral load that can occur in asymptomatic breakthrough infections and the vulnerability of immunosuppressed individuals to post-vaccination infections by diverse variants of SARS-CoV-2.</p>	<p>Report di 14 re-infezioni da SARS-CoV-2 in individui vaccinati, con forme cliniche variabili da asintomatica a grave ed alte cariche virali (Ct medio 19.6), indipendentemente dalla gravità clinica. Gli individui immunodepressi avevano una maggiore probabilità di essere ricoverati. Questo studio evidenzia che anche pazienti asintomatici con re-infezione da SARS-CoV-2 possono raggiungere alte cariche virali e sottolinea la vulnerabilità di individui immunosoppressi all'infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>COMMENTO: Le reinfezioni causate da diverse varianti di SARS-CoV-2 che avvengono in soggetti immunodepressi, ancora una volta sottolineano l'importanza di effettuare un richiamo vaccinale in questa popolazione ed il mantenimento, in questa fase della pandemia, dei mezzi di protezione individuale per aumentare il livello di sicurezza.</p>

**SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE**

**ESTENSORE : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO**

**COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO CICCOZZI**

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Ullrich A., et al. Robert Koch's Infectious Disease Surveillance Group. The Lancet Regional Health - Europe Impact of the COVID-19 pandemic and associated non-</p>	<p><b>Background</b></p> <p>The COVID-19 pandemic and associated non-pharmaceutical interventions (NPIs) affect health-care seeking behaviour, access to healthcare, test strategies, disease notification and workload at public health authorities, but may also lead to a true change in transmission dynamics. We aimed to assess the impact of the pandemic and NPIs on other notifiable infectious diseases under surveillance in Germany.</p>	<p>L'Istituto Roberto Koch tedesco fornisce regolarmente una panoramica dell'epidemiologia di tutte le malattie infettive soggette a notifica in Germania. Questo studio evidenzia come le principali misure di salute pubblica per COVID-19 in Germania, ovvero il distanziamento sociale, l'igiene delle mani, le mascherine, ecc. hanno ridotto drasticamente</p>

<p>pharmaceutical interventions on other notifiable infectious diseases in Germany: An analysis of national surveillance data during week 1-2016—week 32-2020</p> <p><a href="https://reader.elesvier.com/reader/sd/pii/S2666776221000806?token=BD572F29CB41C7D017B51E1F56B5C579143E4CAC7CC62AD29C47AAED12488621615A66E4096CE3EB2409B78062F1CAF7&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20210927164654">https://reader.elesvier.com/reader/sd/pii/S2666776221000806?token=BD572F29CB41C7D017B51E1F56B5C579143E4CAC7CC62AD29C47AAED12488621615A66E4096CE3EB2409B78062F1CAF7&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20210927164654</a></p>	<p><b>Methods</b></p> <p>We included 32 nationally notifiable disease categories with case numbers &gt;100/year in 2016–2019. We used quasi-Poisson regression analysis on a weekly aggregated time-series incorporating trend and seasonality, to compute the relative change in case numbers during week 2020W10 to 2020W32 (pandemic/NPIs), in comparison to week 2016W1 to 2020W9.</p> <p><b>Findings</b></p> <p>During week 2020W10 to 2020W32, 216,825 COVID-19 cases, and 162,942 (-35%) cases of other diseases, were notified. Case numbers decreased across all ages and notification categories (all <math>p&lt;0.05</math>), except for tick-borne encephalitis, which increased (+58%). The number of cases decreased most for respiratory diseases (from -86% for measles, to -12% for tuberculosis), gastro-intestinal diseases (from -83% for rotavirus gastroenteritis, to -7% for yersiniosis) and imported vector-borne diseases (-75% dengue fever, -73% malaria). The less affected infections were healthcare associated pathogens (from -43% infection/colonisation with carbapenem-non-susceptible <i>Acinetobacter</i>, to -28% for Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> invasive infection) and sexually transmitted and blood-borne diseases (from -28% for hepatitis B, to -12% for syphilis). <b>Interpretation</b></p> <p>During the COVID-19 pandemic a drastic decrease of notifications for most infectious diseases and pathogens was observed. Our findings suggest effects of NPIs on overall disease transmission that require further investigation. Funding: The Robert Koch Institute is the National Public Health Institute of Germany, and is an institute within the portfolio of the Federal Ministry of Health.</p>	<p>la trasmissione di molte malattie infettive, in particolare le infezioni respiratorie. Le ragioni alla base di questo cambiamento sono multifattoriali.</p> <p>COMMENTO : questo lavoro molto interessante ci da un'idea di come il covid sia stato indirettamente responsabile del decremento della trasmissione di molte malattie infettive.</p> <p>Il lavoro raccoglie 32 tipi di malattie notificate ed analizzate utilizzando il modello di regressione di poisson.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)</p> <p>Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA, 16th update.</p> <p><a href="https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-16th-update-september-2021.pdf">https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-16th-update-september-2021.pdf</a></p>	<p>Since its emergence in March 2021, the B.1.617.2 (Delta) variant of concern (VOC) has rapidly become predominant across the European Union/European Economic Area (EU/EEA). More than 99% of newly reported cases are attributed to this variant. The Delta variant has demonstrated a significant transmission advantage relative to previously circulating SARS-CoV-2 strains. However, full vaccination remains protective against severe outcomes such as hospitalisation, admission to intensive care and death. Currently available vaccines have played a crucial role in limiting viral circulation and in particular, limiting the impact of infections by the Delta variant.</p> <p>Despite the fact that over 565 million vaccine doses have been administered in the EU/EEA so far, only 61.1% (range: 18.4–79.4%) of the total population in the EU/EEA have been fully vaccinated to date. The total population includes children and adolescents for whom the vaccine is not available or who may not be included in national target groups yet. There is considerable inter-country and sub-national variation in vaccine uptake, resulting in large proportions of the EU/EEA population remaining susceptible to SARS-CoV-2 infection.</p> <p>Modelling scenarios that consider vaccination coverage, vaccine effectiveness, natural immunity and population contact rates—in the context of continued Delta circulation—indicate that the potential burden of disease risk in the EU/EEA from the Delta variant is high between now to the end of November, unless vaccination coverage can be increased rapidly in the total population in the next few weeks.</p>	<p>Si tratta dell'ultimo report dell'ECDC, uscito il 30.09.2021, che riporta i dati europei sulla circolazione di SARS-CoV-2, sul rischio rappresentato dalla circolazione delle varianti, sui tassi di copertura vaccinale ecc.</p> <p>Tra i dati nuovi rilevati in questo report molto aggiornato ed interessante, ci sono i dati aggiornati sulla sieroprevalenza e la reinfezione da SARS-CoV-2, nonché le prove disponibili sull'efficacia del vaccino COVID-19 e sul declino dell'immunità.</p> <p>COMMENTO : interessante articolo dove si riportano i casi dovuti alla variante delta in europa dove si è arrivati ad una prevalenza del 99%</p> <p>Nell articolo si discute come inequivocabilmente la vaccinazione limitando la circolazione virale ha limitato il numero di infezioni</p>
<p>Maogui H. et al.</p> <p>Risk of SARS-CoV-2 Transmission among Air Passengers in China.</p>	<p><b>Background</b></p> <p>Modern transportation plays a key role in the spread of SARS-CoV-2 and new variants. However, little is known about the exact transmission risk</p>	<p>Studio sulla trasmissione di SARS-CoV-2 sugli aerei di linea.</p> <p>Il rischio complessivo è relativamente basso (ad</p>

Clin Infect Dis	<p>of the virus on airplanes.</p> <p><b>Methods</b></p> <p>Using the itinerary and epidemiological data of COVID-19 cases and close contacts on domestic airplanes departing from Wuhan city in China before the lockdown on January 23, 2020, we estimated the upper and lower bounds of overall transmission risk of COVID-19 among travellers.</p> <p><b>Results</b></p> <p>175 index cases were identified among 5797 passengers on 177 airplanes. The upper and lower attack rates (ARs) of a seat were 0.60% (34/5622, 95%CI 0.43%-0.84%) and 0.33% (18/5400, 95%CI 0.21%-0.53%), respectively. In the upper- and lower-bound risk estimates, each index case infected 0.19 (SD 0.45) and 0.10 (SD 0.32) cases respectively. The seats immediately adjacent to the index cases had an AR of 9.2% (95%CI 5.7%-14.4%), with a relative risk 27.8 (95%CI 14.4-53.7) compared to other seats in the upper limit estimation. The middle seat had the highest AR (0.7%, 95%CI 0.4%-1.2%). The upper-bound AR increased from 0.7% (95%CI 0.5%-1.0%) to 1.2% (95%CI 0.4%-3.3%) when the co-travel time increased from 2.0 hours to 3.3 hours.</p> <p><b>Conclusions</b></p> <p>The ARs among travellers varied by seat distance from the index case and joint travel time, but the variation was not significant between the types of aircraft. The overall risk of SARS-CoV-2 transmission during domestic travel on planes was relatively low. These findings can improve our understanding of COVID-19 spread during travel and inform response efforts in the pandemic.</p>	<p>es. per la ridotta probabilità che soggetti sintomatici viaggino, ma anche per la presenza di filtri dell'aria).</p> <p>Tale rischio è maggiore per i vicini di posto del caso indice e in generale per chi è seduto nella stessa fila. Il soggetto affetto da COVID-19 che viaggia risulta più infettante se seduto in un posto centrale (rispetto al lato finestrino/corridoio). Il rischio di contagio aumenta se la durata del viaggio supera le 2 ore.</p> <p><b>COMMENTO :</b></p> <p>Questo articolo ribadisce due cose importanti</p> <p>Uno che i protocolli di sicurezza così come il ricircolo dell'aria negli aerei funziona</p> <p>Due : si ripassano noti principi di tracciamento epidemiologico che normalmente si fa negli aerei in caso di presenza di un caso di infezione trasmissibile</p>
-----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Lee JH, et al.</p> <p><b>Effectiveness of portable air filtration on reducing indoor aerosol transmission: preclinical observational trials.</b></p> <p>J Hosp Infect</p> <p><a href="https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0195670121003364?token=5B801D9E6BE450976BDDBABB4736587386B55804A31E8508B96D88AC5CF24742E28D042B42D49638CD018A59B5BD70FF&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20210930155631">https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0195670121003364?token=5B801D9E6BE450976BDDBABB4736587386B55804A31E8508B96D88AC5CF24742E28D042B42D49638CD018A59B5BD70FF&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20210930155631</a></p>	<p><b>Background</b></p> <p>While the range of possible transmission pathways of SARS-CoV-2 in various settings has been thoroughly investigated, recently most authorities acknowledged the role of aerosol spread in the transmission of the virus especially in indoor environments where the ventilation is poor. Engineering controls are needed to mitigate aerosol transmission in high risk settings including hospital wards, classrooms, and offices.</p> <p><b>Aim</b></p> <p>To assess the effectiveness of aerosol filtration by portable air cleaning devices with high efficiency particulate air (HEPA) filters used in addition to standard building heating ventilation and air-conditioning (HVAC).</p> <p><b>Methods</b></p> <p>Test rooms, including a hospital single-patient room, were filled with test aerosol to simulate aerosol movement. Aerosol counts were measured over time with various portable air cleaning devices and room ventilation systems to quantify the overall aerosol clearance rate.</p> <p><b>Findings</b></p> <p>Portable air cleaners were very effective in removing aerosols. In a small control room, the aerosols were cleared five times faster with portable air</p>	<p>Vi sono prove crescenti che la trasmissione di SARS-CoV-2 avvenga anche attraverso l'inalazione di particelle di aerosol e che questa via di trasmissione svolga un ruolo dominante soprattutto negli ambienti chiusi in cui la ventilazione è scarsa.</p> <p>I dispositivi portatili per la pulizia dell'aria possono migliorare l'eliminazione dell'aerosol in ambienti chiusi.</p> <p>Gli autori negano ovviamente conflitti di interesse ed interessi commerciali</p> <p>COMMENTO : l'articolo parla e solleva un vecchio problema di questa pandemia</p> <p>La stabilità del virus in aerosol e quindi la sua trasmissione per questa via</p> <p>Ovviamente nei setting ad alto rischio purificatori di aria e filtri sono assolutamente</p>

	<p>cleaners than the room with HVAC alone. A single bed hospital room equipped with an excellent ventilation rate (~14 air changes per hour) can clear the aerosols in 20 minutes. However, with the addition of two air cleaners, the clearance time became three times faster.</p> <p><b>Conclusions</b></p> <p>Inexpensive portable air cleaning devices should be considered for small and enclosed spaces in health care settings such as inpatient rooms and personal protective equipment donning/doffing stations. Portable air cleaners are particularly important where there is limited ability to reduce aerosol transmission with building HVAC ventilation.</p>	necessari oltre ai protocolli di sicurezza
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------

## PEDIATRIA

ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI

COMMENTO CRITICO : PROF. ANDREA PESSION

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Mina Fazel et al. EClinicalMedicine <b>Willingness of children and adolescents to have a COVID-19 vaccination: Results of a large whole schools survey in England</b> <a href="https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2821%2900424-7">https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2821%2900424-7</a>	<p>Background : Vaccine hesitancy has affected COVID-19 adult vaccination programs in many countries. Data on hesitancy amongst child and adolescent populations is largely confined to parent opinion. We investigated the characteristics of vaccine hesitant children and adolescents using results from a large, school-based self-report survey of the willingness to have a COVID-19 vaccination in students aged 9–18 years in England.</p> <p>Methods : Data from the OxWell Student Survey on mental health, life experiences and behaviours were used, collected from four counties across England. Local authority partners recruited schools. The vaccine hesitancy question gave six response options and were clustered to inform delivery: eager and willing were categorised as vaccination ‘opt-in’, don’t know and not bothered categorised as ‘undecided’, and unwilling and anti-vaccination categorised as ‘opt-out’. We conducted a multinomial regression</p>	<p>CONTENUTO: In questi studio condotto in Inghilterra è stato svolto un sondaggio su 27.910 studenti di età compresa tra i 9 e i 18 anni riguardante gli atteggiamenti nei confronti della vaccinazione COVID-19. È emerso che il 50% degli intervistati erano a favore della vaccinazione, il 37% erano indecisi e il 13% erano contrari.</p> <p>Fra gli studenti più grandi (17 anni) la percentuale di favorevoli alla vaccinazione era maggiore (77.8%) rispetto ai più piccoli (9 anni) che si attestava intorno al 35.7%. Gli studenti contrari o indecisi provenivano più frequentemente da contesti socioeconomici fragili, trascorrono più tempo sui social media, sentono di non appartenere alla loro comunità scolastica e avevano bassi livelli di ansia e depressione.</p> <p>COMMENTO: Studio interessante che fotografa uno spaccato di</p>

to determine associations between vaccine hesitancy and sociodemographic, health behaviour and social connection variables.

**Findings :** 27,910 students from 180 schools answered the vaccine hesitancy question between 14th May and 21st July 2021, of whom 13984 (50.1%) would opt-in to take a vaccination, 10322 (37.0%) were undecided, and 3604 (12.9%) would opt-out. A lower percentage of younger students reported that they would opt-in to vaccination, for example, 35.7% of 9-year-olds and 51.3% of 13-year-olds compared to 77.8% of 17-year-olds would opt-in to take a vaccination. Students who were 'opt-out' or 'undecided' (a combined 'vaccine hesitant' group) were more likely to come from deprived socioeconomic contexts with higher rates of home rental versus home ownership and their school locations were more likely to be in areas of greater deprivation. They were more likely to smoke or vape, spend longer on social media, feel that they did not belong in their school community but had lower levels of anxiety and depression. The vaccine hesitant students- the undecided and opt-out groups- were similar in profile, although the opt-out students had higher reported confirmed or probable previous COVID-19 infection than the opt-in group, whereas those undecided, did not.

**Interpretation :** If government vaccination strategies move towards vaccinating younger school-aged students, efforts to increase vaccination uptake may be necessary. Compared with students who would opt-in, those who were vaccine hesitant had greater indicators of social deprivation and felt a lack of community cohesion by not feeling a sense of belonging at their school. There were indications that those students who would opt-out had higher levels of marginalisation and mistrust. If

realità pediatrica inglese che nella nostra esperienza, nella fattispecie, si può considerare rappresentativo anche della realtà italiana. Gli adolescenti sono più favorevoli alla vaccinazione rispetto ai bambini e questa percentuale si ha l'impressione che si incrementi con l'età in rapporto ad una crescente pressante necessità di vaccinarsi per poter tornare al più presto alla normalità. Anche una minore percentuale di favorevoli nella tarda infanzia è attesa in rapporto alla normale difficoltà di acquisire e soprattutto esprimere in autonomia un consenso anche solo informale a una procedura sanitaria. Atteso, ma per questo non meno importante, l'ulteriore constatazione che contesti socioeconomici fragili, che spesso si combinano con abuso dei social media e ridotti livelli di educazione civica, qui espressi dal ridotto senso di appartenenza, rischino più di altri di cadere vittime di una informazione distorta che sembra avere canali di diffusione in rete più fruibili e incisivi rispetto a quelli di istituzioni e organizzazioni troppo lente ad adattarsi alle regole del 'villaggio globale'. Di interesse invece il dato di come questa condizione induca meno ansia e depressione che sappiamo in aalarmante crescita nel bambino e soprattutto nell'adolescente. Le autorità sanitarie non dovrebbero assolutamente sottovalutare questo aspetto che sembra emergere come associato, e in parte anche conseguenza, della sospensione di attività scolastiche in presenza.

	<p>programmes are rolled out, focus on hesitant younger students will be important, targeting more marginalised and deprived young people with information from trusted sources utilising social media; improving access to vaccination centres with provision both in and outside school; and addressing fears and worries about the effects of the vaccine. The main limitation of this study is that the participant group may not be wholly representative of England or the UK, which may bias population-level estimates of willingness to be vaccinated.</p>	
<p>Lyndsey D. Cole, MD Pediatrics <b>IVIG Compared to IVIG Plus Infliximab in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children</b> <a href="https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2021/09/20/peds.2021-052702.full.pdf">https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2021/09/20/peds.2021-052702.full.pdf</a></p>	<p>Objective: To compare initial treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) to IVIG plus infliximab in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).</p> <p>Methods: Single-center retrospective cohort study of patients with MIS-C who met Centers for Disease Control and Prevention criteria and received treatment from April 2020 through February 2021. Patients were included and compared based on initial therapy of either IVIG alone or IVIG plus infliximab. Primary outcome was need for additional therapy 24 hours or more after treatment initiation.</p> <p>Results: 72 children with MIS-C met inclusion criteria. Additional therapy was needed in 13/20 (65%) who received IVIG alone and 16/52 (31%) who received IVIG plus infliximab (<math>P=0.01</math>). Median (interquartile range) intensive care unit (ICU) length-of-stay was 3.3 (2.2, 3.8) and 1.8 (1.1, 2.1) days, respectively (<math>P=0.001</math>). New or worsened left ventricular dysfunction developed in 4/20 (20%) and 2/52 (4%) (<math>P=0.05</math>), and new vasoactive medication requirement developed in 3/20 (15%) and 2/52 (4%), respectively (<math>P=0.13</math>). Median percent change in C-reactive protein (CRP) at 24 hours post-treatment compared to pre-treatment level was 0% (-29, 66) and -46% (-62, -15), (<math>P&lt;0.001</math>) ; and at 48 hours post-</p>	<p>CONTENUTO: Studio retrospettivo di coorte condotto in Colorado (USA) in cui sono stati arruolati 72 bambini affetti da MIS-C ; è stata valutata l'efficacia, in termini di necessità di terapia aggiuntiva dopo 24 ore dall'inizio del trattamento, della terapia con immunoglobuline endovenose (IVIG) + infliximab rispetto alla terapia con le sole IVIG. I risultati hanno mostrato che i pazienti trattati con IVIG + infliximab hanno richiesto meno frequentemente terapie aggiuntive rispetto alle sole IVIG ; inoltre si è evidenziata una riduzione della durata del ricovero in terapia intensiva, diminuzione dello sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra e più rapida normalizzazione della Proteina C Reattiva.</p> <p>COMMENTO: La maggior parte dei bambini con infezione da coronavirus 2019 (COVID-19) sono asintomatici o presentano una malattia lieve. Solo il 5% circa sviluppa una malattia grave o critica. La rapida identificazione e un precoce trattamento sono essenziali per contenere il tasso di mortalità (1%) dei bambini criticamente malati con segni e sintomi di insufficienza respiratoria, shock settico e/o altre alterazioni d'organo riconducibili alla sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C). In merito al trattamento, che può avvalersi del ricovero in unità di terapia</p>

	<p>treatment was -5% (-41, 57) and -70% (-79, -49), respectively (<math>P&lt;0.001</math>). There was no significant difference in hospital length-of-stay, time to fever resolution, vasoactive medication duration, or need for diuretics.</p> <p><b>Conclusions :</b> Patients with MIS-C treated initially with IVIG plus infliximab compared to IVIG alone were less likely to require additional therapy and had decreased ICU length-of-stay, decreased development of left ventricular dysfunction, and more rapid CRP decline.</p>	<p>intensiva con stretto monitoraggio clinico-strumentale (100%), dell'infusione endovenosa di immunoglobuline (82%), della somministrazione di corticosteroidi (59,32% ), e dell'utilizzo di agenti biologici (quali l'infliximab) e anticoagulanti, ancora non è stabilito quale sia la combinazione appropriata maggiormente efficace tra questi interventi soprattutto farmacologici. Il lavoro qui considerato, pur con i limiti di uno studio di coorte retrospettivo, rappresenta un contributo rilevante che, non solo rivela la superiorità della combinazione tra immunoglobuline endovena e infliximab rispetto alle sole immunoglobuline endovena, ma sottolinea ancora una volta la necessità di un'avvio precoce del trattamento farmacologico della MIS-C anche per ridurre il carico terapeutico con i relativi costi indotti e, almeno in questo setting, anche dei danni cardiaci indotti che a lungo termine ancora non sono stati ben determinati.</p>
A.Tagarro et al.  The Journal of Pediatrics  <b>Dynamics of RT-PCR and Serologic Test Results in Children with SARS-CoV-2 Infection</b>  <a href="https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0022347621009057?token=D9CBEE7E088319CF8B425DBFB80C2C587BB85A25B4B78E32992A4B828BDECE2">https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0022347621009057?token=D9CBEE7E088319CF8B425DBFB80C2C587BB85A25B4B78E32992A4B828BDECE2</a>	<p><b>Objectives:</b> To determine the time to RT-PCR negativity after the first positive RT-PCR test, factors associated with longer time to RT-PCR negativity, proportion of children seroconverting after proven SARS-CoV-2 infection, and factors associated with the lack of seroconversion.</p> <p><b>Study design:</b> EPICO-AEP is a multicenter study conducted in Spanish children to assess the characteristics of COVID-19. In a subset of patients, three serial RT-PCR tests on nasopharyngeal swab specimens were performed after the first RT-PCR test, and IgG serology for SARS-CoV-2 antibodies was performed in the acute and follow up (&lt;14 and <math>\geq</math>14 days after diagnosis) phase.</p> <p><b>Results:</b> In total, 324 patients were included in the study. Median [IQR] time to RT-PCR negativity was 17 [8–29] days, and 35% of patients remained positive &gt;4 weeks after the first RT-PCR test. The probability of RT-PCR negativity did not differ across groups</p>	<p><b>CONTENUTO:</b> Studio multicentrico osservazionale condotto in Spagna su 324 bambini con l'obiettivo di determinare i tempi di negativizzazione del tampone nasofaringeo dopo il primo test molecolare positivo, i fattori associati con i tempi prolungati di negativizzazione, la sieroconversione nei bambini e i fattori associati ad un mancato ottenimento della stessa. La mediana di giorni dal primo tampone positivo alla negativizzazione era pari a 17 giorni, il 35% dei bambini rimanevano positivi dopo &gt;4 settimane. Fattori come il sesso, il grado di severità dell'infezione, la terapia immunosoppressiva o il fenotipo clinico non influenzavano la probabilità di negativizzazione tardiva. Inoltre, il 24% dei bambini non sono andati incontro a sieroconversione. I fattori che invece sono emersi come favorenti la sieroconversione erano l'ospedalizzazione, la persistenza di test molecolare positivo e la durata della febbre.</p>

5EC9374F33FB4C90B11CD770B5E528A8D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210930133648	<p>defined by sex, disease severity, immunosuppressive drugs, or clinical phenotype. Globally, 24% of children failed to seroconvert after infection. Seroconversion was associated with hospitalization, persistence of RT-PCR positivity and days of fever. Conclusions: Time to RT-PCR negativity was long, regardless of severity of symptoms or other patients' features. This should be considered when interpreting RT-PCR results in a child with symptoms, especially those with mild symptoms. Seroprevalence and post-immunization studies should consider that one in four infected children fail to seroconvert.</p>	<p><b>COMMENTO:</b> Dati sulla dinamica di riduzione della carica virale respiratoria e sulla risposta antincorpale nei bambini infetti da SARS-CoV-2 sono limitati. Lo studio in esame appare uno dei più solidi e rileva come oltre un terzo dei casi positivi al tampone molecolare resta tale oltre le 4 settimane. Rispetto all'adulto comunque il tempo di negativizzazione risulta essere più breve e aumentare con l'età. A dell'adulto che sieroconverte nel 100% dei casi, un quarto dei casi pediatrici non sieroconverte anche dopo infezione sintomatica, ma occorre prudenza nel interpretare questo dato che comunque gli Autori discutono in rapporto alla sensibilità e specificità dei test ELISA utilizzati. Questo lavoro ripropone anche in età pediatrica il tema di come interpretare la positività del tampone molecolare su un campione nasofaringeo e deve indurre le autorità sanitarie a considerare con attenzione i dati ottenuti attraverso questa metodica.</p>
<p>David A. Siegel et al.  Morbidity and Mortality Weekly Report  Trends in COVID-19 Cases, Emergency Department Visits, and Hospital Admissions Among Children and Adolescents Aged 0–17 Years — United States,</p>	<p>Although COVID-19 generally results in milder disease in children and adolescents than in adults, severe illness from COVID-19 can occur in children and adolescents and might require hospitalization and intensive care unit (ICU) support (1–3). It is not known whether the B.1.617.2 (Delta) variant,* which has been the predominant variant of SARS-CoV-2 (the virus that causes COVID-19) in the United States since late June 2021,† causes different clinical outcomes in children and adolescents compared with variants that circulated earlier. To assess trends among children and adolescents, CDC analyzed new COVID-19 cases, emergency department (ED) visits with a COVID-19 diagnosis code, and</p>	<p><b>CONTENUTO:</b> Studio condotto da Agosto 2020 ad Agosto 2021 in cui sono stati analizzati i trend dei nuovi casi di COVID19, gli accessi in PS per COVID19 e ricoveri ospedalieri per COVID19 nei bambini (0-17 anni) negli USA. Da Luglio 2021, quando la variante Delta è diventata la predominante, si è osservato un aumento dei casi, degli accessi in PS e dei ricoveri per COVID19. L'aumento maggiore dei ricoveri e degli accessi in PS per COVID19 nelle ultime due settimane di Agosto 2021 si è registrato negli Stati con ridotta percentuale di copertura vaccinale della popolazione.</p> <p><b>COMMENTO:</b> E' ormai appurato che al trascorrere del tempo in</p>

<b>August 2020–August 2021</b> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437056/pdf/mm7036e1.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437056/pdf/mm7036e1.pdf</a>	<p>hospital admissions of patients with confirmed COVID-19 among persons aged 0-17 years during August 1, 2020-August 27, 2021. Since July 2021, after Delta had become the predominant circulating variant, the rate of new COVID-19 cases and COVID-19-related ED visits increased for persons aged 0-4, 5-11, and 12-17 years, and hospital admissions of patients with confirmed COVID-19 increased for persons aged 0-17 years. Among persons aged 0-17 years during the most recent 2-week period (August 14-27, 2021), COVID-19-related ED visits and hospital admissions in the states with the lowest vaccination coverage were 3.4 and 3.7 times that in the states with the highest vaccination coverage, respectively. At selected hospitals, the proportion of COVID-19 patients aged 0-17 years who were admitted to an ICU ranged from 10% to 25% during August 2020-June 2021 and was 20% and 18% during July and August 2021, respectively. Broad, community-wide vaccination of all eligible persons is a critical component of mitigation strategies to protect pediatric populations from SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 illness.</p>	<p>rapporto l'avvento di nuove varianti, e il corrispondente incremento dell'R0, a cui la popolazione pediatrica è esposta in massima parte come popolazione non vaccinata (0-12 anni), l'incidenza dell'infezione è aumentata, in particolare nella fascia 0-9 anni, con l'incremento di quadri clinici che necessitano di assistenza anche intensiva. Si conferma dunque come in questa fase pandemica l'età pediatrica sia da monitorare con grande attenzione a seguito del nuovo scenario epidemiologico che si avvantaggerà dell'estensione della vaccinazione nella fascia 12-17 anni e dell'avvio anche per la fascia 6-12 anni. Queste considerazioni sono di particolare importanza per il pediatra a cui i genitori si rivolgono per valutare il rapporto costo beneficio della vaccinazione del minore.</p>
Wang, Ji-Gan et al.  Medicine (Baltimore)  <b>Computed tomography features of COVID-19 in children: A systematic review and meta-analysis.</b>  <a href="https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/092">https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/092</a>	<p>Background: There are few reports on the chest computed tomography (CT) imaging features of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19), and most reports involve small sample sizes.</p> <p>Objectives: To systematically analyze the chest CT imaging features of children with COVID-19 and provide references for clinical practice.</p> <p>Data sources: We searched PubMed, Web of Science, and Embase; data published by Johns Hopkins University; and Chinese databases CNKI, Wanfang, and Chongqing Weipu.</p> <p>Methods: Reports on chest CT imaging features of children with COVID-19 from January 1, 2020 to August 10, 2020, were analyzed</p>	<p>CONTENUTO: Revisione della letteratura degli studi pubblicati riguardanti le caratteristiche TC torace dei bambini affetti da COVID19. In totale sono stati analizzati i dati di circa 1700 bambini pubblicati in 37 studi.</p> <p>La metanalisi effettuata permette di concludere che le immagini TC torace dei bambini affetti da COVID19 sono frequentemente normali o con lievi alterazioni. Le lesioni polmonari, quando presenti, interessano entrambi i polmoni o multipli lobi e i reperti più frequentemente osservati sono alterazioni a vetro smerigliato, consolidamenti, noduli e soffusione pleurica.</p> <p>COMMENTI: Nonostante l'insorgenza recente della pandemia, il</p>

40/Computed_tomography_features_of_COVID_19_in.1.aspx	<p>retrospectively and a meta-analysis carried out using Stata12.0 software.</p> <p>Results: Thirty-seven articles (1747 children) were included in this study. The heterogeneity of meta-analysis results ranged from 0% to 90.5%. The overall rate of abnormal lung CT findings was 63.2% (95% confidence interval [CI]: 55.8%–70.6%), with a rate of 61.0% (95% CI: 50.8%–71.2%) in China and 67.8% (95% CI: 57.1%–78.4%) in the rest of the world in the subgroup analysis. The incidence of ground-glass opacities was 39.5% (95% CI: 30.7%–48.3%), multiple lung lobe lesions was 65.1% (95% CI: 55.1%–67.9%), and bilateral lung lesions was 61.5% (95% CI: 58.8%–72.2%). Other imaging features included nodules (25.7%), patchy shadows (36.8%), halo sign (24.8%), consolidation (24.1%), air bronchogram signs (11.2%), cord-like shadows (9.7%), crazy-paving pattern (6.1%), and pleural effusion (9.1%). Two articles reported 3 cases of white lung, another reported 2 cases of pneumothorax, and another 1 case of bullae.</p> <p>Conclusions: The lung CT results of children with COVID-19 are usually normal or slightly atypical. The lung lesions of COVID-19 pediatric patients mostly involve both lungs or multiple lobes, and the common manifestations are patchy shadows, ground-glass opacities, consolidation, partial air bronchogram signs, nodules, and halo signs; white lung, pleural effusion, and paving stone signs are rare. Therefore, chest CT has limited value as a screening tool for children with COVID-19 and can only be used as an auxiliary assessment tool.</p>	numero di paper pubblicati è tale da consentire già pubblicazioni frutto di metanalisi. Il lavoro è la conferma dell'importanza della TC torace nel minore con COVID-19 e fornisce un panorama quanto mai completo delle alterazioni polmonari rilevabili nel bambino.
-------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## CLINICA E TERAPIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Carlo Torti

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
Peng J et al Reviews in Medical virology  Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis  <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/rmv.2295">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/rmv.2295</a>	<p>As the pandemic progresses, the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) is becoming clearer and the potential for immunotherapy is increasing. However, clinical efficacy and safety of immunosuppressants (including tocilizumab, sarilumab and anakinra) treatment in COVID-19 patients are not yet known. We searched PubMed, Embase Medline, Web of Science and MedRxiv using specific search terms in studies published from 1 January 2020 to 20 December 2020. In total, 33 studies, including 3073 cases and 6502 controls, were selected for meta-analysis. We found that immunosuppressant therapy significantly decreased mortality in COVID-19 patients on overall analysis (odds ratio = 0.71, 95% confidence interval = 0.57–0.89, <math>p = 0.004</math>). We also found that tocilizumab and anakinra significantly decreased mortality in patients without any increased risk of secondary infection. In addition, we found similar results in several subgroups. However, we found that tocilizumab therapy significantly increased the risk of fungal co-infections in COVID-19 patients. This represents the only systematic review and meta-analysis to investigate the efficacy and secondary infection risk of immunosuppressant treatment in COVID-19 patients. Overall,</p>	<p>Meta-analisi sull'efficacia e la sicurezza clinica di farmaci immunosoppressivi (tocilizumab, sarilumab e anakinra) nel trattamento di pazienti con COVID-19. Gli autori concludono che la terapia immunosoppressiva riduce significativamente il rischio di mortalità, senza aumentare il rischio di infezioni secondarie. I pazienti trattati con tocilizumab hanno però mostrato un rischio significativamente aumentato di co-infezione fungina.</p> <p>COMMENTO: Questi risultati giungono a supporto delle recenti indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che autorizza l'impiego di anakinra, baricitinib, sarilumab e tocilizumab in pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 da moderata a severa o in condizioni cliniche rapidamente ingravescenti. Questi farmaci agiscono, infatti, contrastando la "tempesta citochinica", riducendo il danno indotto dalla</p>

	<p>immunosuppressants significantly decreased mortality but had no effect on increased risk of secondary infections. Our analysis of tocilizumab therapy showed a significantly increased risk of fungal co-infections in these patients.</p>	<p>infiammazione innescata dall'infezione e questo si traduce in una apparente riduzione del rischio di morte.</p> <p>Tuttavia, è importante considerare come gli studi analizzati riguardino prevalentemente tocilizumab per il quale è stato rilevato un incrementato rischio di infezioni fungine, rendendo l'impiego del farmaco non completamente sicuro. Sebbene è possibile che questo effetto collaterale possa essere facilitato dalla concomitante terapia con cortisone e dalla stessa immuno-compromissione indotta dall'infezione da SARS-CoV-2, il dato indica cautela nella somministrazione del farmaco che deve avvenire sotto stretto monitoraggio clinico, attuando una diagnosi precoce e una terapia tempestiva di eventuali infezioni sovrapposte. E' importante altresì implementare azioni di farmaco-vigilanza allo scopo di meglio chiarire sia l'entità di questo rischio che i possibili fattori associati o predittori per una migliore individualizzazione dell'uso terapeutico (non solo per tocilizumab ma anche per gli altri immuno-modulatori proposti per l'impiego).</p> <p>Mentre oggi questi farmaci si usano in pazienti già gravi o con progressione di malattia in atto e con elevati livelli di flogosi come anche indicato da AIFA (PCR almeno pari a 75 mg/L per baricitinib, sarilumab e tocilizumab; suPAR almeno pari a 6 ng/ml per anakinra), l'individuazione di fattori di rischio per l'innesto della "cascata citochinica" potrà forse</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>condurre a un impiego preventivo di questi farmaci in coloro che sono maggiormente a rischio, prima che le condizioni immunologiche e cliniche risultino più compromesse, cioè prima di un eventuale “punto di non ritorno” con l’obiettivo di aumentare l’effetto terapeutico. L’impiego precoce in pazienti meno fragili potrebbe altresì ridurre il rischio di effetti collaterali e di infezioni sovrapposte. Purtroppo, al momento, nemmeno i risultati di questa importante meta-analisi ci possono guidare verso un impiego più intelligente e mirato di questi farmaci.</p>
<p>Rosa L et al Journal of Clinical Medicine  <b>Ambulatory COVID-19 Patients Treated with Lactoferrin as a Supplementary Antiviral Agent: A Preliminary Study</b> <a href="https://www.mdpi.com/2077-0383/10/18/4276/htm">https://www.mdpi.com/2077-0383/10/18/4276/htm</a></p>	<p>SARS-CoV-2, an enveloped, single-stranded RNA virus causing COVID-19, exerts morbidity and mortality especially in elderly, obese individuals and those suffering from chronic conditions. In addition to the availability of vaccines and the limited efficacy of the first dose of vaccine against SARS-CoV-2 variants, there is an urgent requirement for the discovery and development of supplementary antiviral agents. Lactoferrin (Lf), a pleiotropic cationic glycoprotein of innate immunity, has been proposed as a safe treatment combined with other therapies in COVID-19 patients. Here, we present a small retrospective study on asymptomatic, paucisymptomatic, and moderate symptomatic COVID-19 Lf-treated versus Lf-untreated patients. The time required to achieve SARS-CoV-2 RNA negativization in Lf-treated patients (<math>n = 82</math>) was significantly lower</p>	<p>Studio retrospettivo sull’utilizzo di lattoferrina in pazienti con COVID-19 asintomatico, paucisintomatico o moderatamente sintomatico. I pazienti trattati con lattoferrina hanno impiegato un tempo significativamente minore per raggiungere la negativizzazione dell’RNA di SARS-CoV-2 su tampone nasale se confrontati con i pazienti non trattati con lattoferrina. Gli autori concludono che la lattoferrina potrebbe rappresentare un’importante terapia supplementare nell’infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>COMMENTO: In questo studio si evidenzia come</p>

	<p>(<math>p &lt; 0.001</math>) compared to that observed in Lf-untreated ones (<math>n = 39</math>) (15 versus 24 days). A link among reduction in symptoms, age, and Lf treatment was found. The Lf antiviral activity could be explained through the interaction with SARS-CoV-2 spike, the binding with heparan sulfate proteoglycans of cells, and the anti-inflammatory activity associated with the restoration of iron homeostasis disorders, which favor viral infection/replication. Lf could be an important supplementary treatment in counteracting SARS-CoV-2 infection, as it is also safe and well-tolerated by all treated patients.</p>	<p>pazienti trattati con lattoferrina abbiano impiegato un tempo significativamente ridotto (37.5% in meno) per raggiungere la negativizzazione dell'RNA di SARS-CoV-2 da tampone oro-naso-faringeo.</p> <p>Questo beneficio si riscontra solo nei pazienti sintomatici/paucisintomatici mentre non lo si riscontra nei pazienti asintomatici (probabilmente perché l'asintomatico di per sé ha carica virale più bassa nelle vie respiratorie).</p> <p>Una criticità da evidenziare è insita nel disegno retrospettivo dello studio per cui la lattoferrina potrebbe essere stata impiegata preferenzialmente in pazienti con infezione contratta da più giorni (e quindi apparentemente più gravi), i quali, quindi, hanno richiesto un periodo più breve per raggiungere la negativizzazione. Peraltro, oltre al trattamento con lattoferrina, venivano altresì impiegati paracetamolo, ibuprofene, cortisone o azitromicina e, quindi, non possiamo essere certi che il vantaggio sia stato riconducibile all'utilizzo della sola lattoferrina o, forse, sia stato maggiormente dovuto al contributo degli altri trattamenti impiegati.</p> <p>Una ulteriore criticità che dobbiamo evidenziare è inoltre la mancata evidenza del beneficio di questo trattamento sulla riduzione dei sintomi della malattia nonostante gli autori rimarchino i benefici sul rischio di ospedalizzazione che però non sembra essere un dato così forte (solo un paziente del gruppo controllo</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

veniva ospedalizzato e nessuno del gruppo sperimentale veniva ospedalizzato).

Dato interessante che invece emerge dallo studio è che c'è un effetto protettivo di lattoferrina nel ridurre il tempo di risoluzione dei sintomi direttamente proporzionale all'avanzare dell'età.

In conclusione, in un momento pandemico come quello attuale in cui ancora manca un trattamento efficace e poco costoso nonché versatile, da utilizzare in ambito extraospedaliero (anche se notizie dell'ultim'ora ci forniscono dati confortanti sul farmaco antivirale molnupiravir utilizzabile per via orale), alcuni dati di questo studio possono costituire un buon punto di partenza a favore dell'impiego di lattoferrina. In effetti, il possibile ruolo della lattoferrina merita di venire approfondito mediante studi randomizzati-controllati e con un campione di pazienti più ampio, sia allo scopo di confermarne l'efficacia, che per valutare se particolari sottogruppi di pazienti possano trarre un maggiore beneficio dall'impiego di lattoferrina (in particolare i pazienti di età più avanzata).

	<p><b>BACKGROUND:</b> In the phase 1–2 portion of an adaptive trial, REGEN-COV, a combination of the monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab, reduced the viral load and number of medical visits in patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19). REGEN-COV has activity in vitro against current severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants of concern.</p> <p><b>METHODS:</b> In the phase 3 portion of an adaptive trial, we randomly assigned outpatients with Covid-19 and risk factors for severe disease to receive various doses of intravenous REGEN-COV or placebo. Patients were followed through day 29. A prespecified hierarchical analysis was used to assess the end points of hospitalization or death and the time to resolution of symptoms. Safety was also evaluated.</p> <p><b>RESULTS:</b> Covid-19-related hospitalization or death from any cause occurred in 18 of 1355 patients in the REGEN-COV 2400-mg group (1.3%) and in 62 of 1341 patients in the placebo group who underwent randomization concurrently (4.6%) (relative risk reduction [1 minus the relative risk], 71.3%; <math>P&lt;0.001</math>); these outcomes occurred in 7 of 736 patients in the REGEN-COV 1200-mg group (1.0%) and in 24 of 748 patients in the placebo group who underwent randomization concurrently (3.2%) (relative risk reduction, 70.4%; <math>P=0.002</math>). The median time to resolution of symptoms was 4 days shorter with each REGEN-COV dose than with placebo (10 days vs. 14 days; <math>P&lt;0.001</math> for both comparisons). REGEN-COV was efficacious across various subgroups, including patients who were SARS-CoV-2 serum antibody-positive at baseline. Both REGEN-COV doses reduced viral load faster than placebo; the least-squares mean difference in viral load from baseline through day 7 was <math>-0.71 \log_{10}</math> copies per milliliter (95% confidence interval [CI], <math>-0.90</math> to <math>-0.53</math>) in the 1200-mg group and <math>-0.86 \log_{10}</math> copies per milliliter (95% CI, <math>-1.00</math> to <math>-0.72</math>) in the 2400-mg group. Serious adverse events occurred more frequently in the placebo group (4.0%) than in the 1200-mg group (1.1%) and the 2400-mg</p>	<p>Trial adattativo randomizzato di fase 3 su pazienti con COVID-19 e fattori di rischio per malattia grave trattati a domicilio. I pazienti venivano assegnati in maniera casuale a ricevere REGEN-COV (una combinazione degli anticorpi monoclonali casirivimab e imdevimab) per via endovenosa a vari dosaggi o placebo. REGEN-COV si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per COVID-19 o di morte e nel ridurre i tempi di risoluzione dei sintomi e la carica virale di SARS-CoV-2.</p> <p><b>COMMENTO:</b> La sicurezza e l'efficacia della combinazione di anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 casirivimab/imdevimab (REGEN-COV), sia al dosaggio di 1200 mg che di 2400 mg, viene confermata in questo studio di fase tre, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato contro placebo. Il <i>trial</i> include pazienti non ospedalizzati ma sintomatici ad elevato rischio di progressione per COVID-19 che sono reclutati a meno di 72 ore dalla positività al tampone naso-faringeo per ricerca di SARS-CoV-2 RNA. In particolare, i pazienti trattati con REGEN-COV, indipendentemente dalla posologia, dimostrano una carica virale significativamente ridotta, hanno una risoluzione della sintomatologia più precoce (dieci giorni) rispetto a quelli trattati con placebo (14 giorni), rimangono degenti per un periodo più breve ed hanno un rischio sensibilmente ridotto di trasferimento in area critica. Non è stato tuttavia dimostrato formalmente un beneficio del trattamento in termini di mortalità, ma, verosimilmente, solo per</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>group (1.3%); infusion-related reactions of grade 2 or higher occurred in less than 0.3% of the patients in all groups.</p> <p>CONCLUSIONS: REGEN-COV reduced the risk of Covid-19-related hospitalization or death from any cause, and it resolved symptoms and reduced the SARS-CoV-2 viral load more rapidly than placebo. (Funded by Regeneron Pharmaceuticals and others; ClinicalTrials.gov number, <a href="#">NCT04425629</a>. <i>opens in new tab</i>.)</p>	<p>la quantità esigua di decessi registrati nei tre bracci sperimentali (placebo, REGEN-COV 1200 mg, REGEN-COV 2400 mg).</p> <p>La novità di questa fase dello studio è sostanzialmente che la co-somministrazione di casirivimab e imdevimab è efficace nel prevenire la malattia grave già alla posologia più bassa (1200 mg) nei pazienti ad alto rischio.</p> <p>Il ruolo dell'associazione casirivimab/imdevimab è centrale per il suo ampio spettro di efficacia contro diverse varianti e in particolare contro le VOCs (<i>variants of concern</i>) attualmente circolanti (beta, gamma e delta). L'utilizzo di questi, come di altri anticorpi monoclonali neutralizzanti anti-SARS-CoV-2, è diventato ormai uno <i>standard</i> di cura consolidato anche in Italia, nello specifico l'associazione casirivimab/imdevimab è attualmente raccomandata da AIFA per il trattamento dei soggetti non ospedalizzati ma ad alto rischio di progressione di malattia al dosaggio di 2400 mg. Questo studio suggerisce di utilizzare dosi dimezzate di farmaco offrendo così virtualmente l'opportunità di accedere al trattamento al doppio dei pazienti a parità di dosi disponibili. Sarebbe interessante a questo punto definire la posologia minima efficace anche nei pazienti già in ossigenoterapia a bassi flussi per COVID-19 (attualmente AIFA indica 8000 mg e solo se non è ancora avvenuta la sieroconversione). Inoltre, non essendo sempre il tipo e l'entità del supporto</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ventilatorio associato strettamente allo stadio della malattia, resta da provare se anche pazienti che necessitano di ossigenoterapia ad alti flussi o sistemi di ventilazione meccanica non invasiva possano in alcuni casi selezionati beneficiare dell'infusione di anticorpi monoclonali. A questo scopo è auspicabile l'implementazione di biomarcatori predittivi di risposta al trattamento anche per l'infezione da SARS-CoV-2. Un altro punto da dirimere resta il ruolo del REGEN-COV in profilassi post-esposizione che è già supportato dalla letteratura scientifica e contemplato dall'ultimo aggiornamento delle linee guida dell'*Infectious Disease Society of America* (IDSA), ma che ancora non rappresenta un'opportunità che si può offrire nel nostro Paese.

## **GLOBAL HEALTH E ASPETTI REGOLATORI**

**ESTENSORE : DOTT. GIANMARIA BALDIN**

**COMMENTO CRITICO : PROF. STEFANO VELLA**

<b>ARTICOLO</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>CONTENUTO E COMMENTO</b>
M. Etti et al. Plos One Global research priorities for COVID-19 in maternal, reproductive and child health <a href="https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257516">https://journals.plos.org/ plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257516</a>	<p>Background. The World Health Organization's "Coordinated Global Research Roadmap: 2019 Novel Coronavirus" outlined the need for research that focuses on the impact of COVID-19 on pregnant women and children. More than one year after the first reported case significant knowledge gaps remain, highlighting the need for a coordinated approach. To address this need, the Maternal, Newborn and Child Health Working Group (MNCH WG) of the COVID-19 Clinical Research Coalition conducted an international survey to identify global research priorities for COVID-19 in maternal, reproductive and child health. Method. This project was undertaken using a modified Delphi method. An electronic questionnaire was disseminated to clinicians and researchers in three different languages (English, French and Spanish) via MNCH WG affiliated networks. Respondents were asked to select the five most urgent research priorities among a list of 17 identified by the MNCH WG. Analysis of questionnaire data was undertaken to identify key similarities and differences among respondents according to questionnaire language, location</p>	<p>CONTENUTO: Il lavoro mira a individuare i temi di ricerca prioritari relativi all'ambito della salute materno-infantile nel particolare contesto della pandemia da COVID-19 e dei suoi effetti in questo ambito, tramite una survey effettuata intervistando studiosi provenienti da diversi Paesi del mondo.</p> <p>COMMENTO: questo articolo affronta un argomento per il quale c'è tantissima incertezza. Gli effetti del COVID in gravidanza, sul bambino (anche quelli appena nati, ma non solo). La realtà è che i dati disponibili sono pochi. Quindi, invece di raccogliere qua e là informazioni talvolta discordanti, gli autori hanno pensato di mettere su una rete di esperti di 29 Paesi, per definire le priorità di ricerca nel settore. Uno sforzo importante, con risultati che dovranno orientare per qualsiasi organizzazione di ricerca, inclusa Horizon Europe, che ha molto investito sulla ricerca COVID, senza però finanziare ancora progetti in questo settore.</p>

	<p>and specialty. Following elimination of the seven lowest ranking priorities, the questionnaire was recirculated to the original pool of respondents. Thematic analysis of final questionnaire data was undertaken by the MNCH WG from which four priority research themes emerged. Results. Questionnaire 1 was completed by 225 respondents from 29 countries. Questionnaire 2 was returned by 49 respondents. The four priority research themes which emerged from the analysis were 1) access to healthcare during the COVID-19 pandemic, 2) the direct and 3) indirect effects of COVID-19 on pregnant and breastfeeding women and children and 4) the transmission of COVID-19 and protection from infection.</p> <p>Conclusion. The results of these questionnaires indicated a high level of concordance among continents and specialties regarding priority research themes. This prioritized list of research uncertainties, developed to specifically highlight the most urgent clinical needs as perceived by healthcare professionals and researchers, could help funding organizations and researchers to answer the most pressing questions for clinicians and public health professionals during the pandemic. It is hoped that these identified priority research themes can help focus the discussion regarding the allocation of limited resources to enhance COVID-19 research in MNCH globally</p>	
Choowe Muzymba Global Heath Reserch and Policy Local characterization of the COVID-19 response: the case of a lockdown in	Background: The onset of the COVID-19 pandemic has sparked heated debate among scholars on the relevance of lockdowns. There are those in favor of the lockdown and others who are critical of it. However, despite the increased interest in understanding the relevance of lockdowns, there still has not been much focus on its relevance in countries like Zambia. Thus, with the help of the Social Representation Theory (SRT), we set out to explore and document the local characterization of the	CONTENUTO: L'articolo pubblicato esamina tramite interviste telefoniche ad alcuni abitanti di Lusaka, capitale dello Zambia, l'impatto del lockdown, evidenziandone aspetti positivi e negativi, in particolare nel contesto del paese africano. L'autore sottolinea l'importanza del dialogo tra i cittadini e i governi, cercando di adattare le misure di contenimento dell'infezione al contesto specifico e locale.

<p>Lusaka, Zambia</p> <p><a href="https://ghrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41256-021-00220-4">https://ghrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41256-021-00220-4</a></p>	<p>lockdown by residents of Lusaka, Zambia. Methods: We recruited our participants through convenient and purposive sampling techniques. This was done through the use of the ZAMTEL public phone records. Initial contact was made to potential participants, and they were asked of their availability and willingness to participate in the interview. Upon agreeing to participate, they were included in the sample. A total of 68 people were selected to take part in this study. Their age ranged from 20 to 76 years old. 33 of them were male and 35 females. After this, we conducted interviews with the 68 participants. Due to COVID-19 restrictions, our interviews were conducted via telephone in conformity with the recommendations from the IRB in Lusaka and the advice of the ministry of health. We anonymized the demographic characteristics and responses from our participants. Later, thematic analysis was used to analyze the data. Results: The lockdown was on one hand lauded for slowing down the incidence rates, preventing fatalities, and protecting the healthcare system from collapse. On the other hand, it was criticized for exacerbating poverty levels, unemployment rates, increasing the rate of mental health problems, aiding gender-based violence, and intensifying political repression and corruption. The results speak to the complexity in the characterization of the lockdown as a response to COVID-19 in Lusaka, Zambia. This observation demonstrates the folly of viewing, applying and characterizing the COVID-19 lockdown as a 'one-size-fits-all' approach in Lusaka, Zambia. Conclusion: Rather than establishing the lockdown as an incontestable good, as it is depicted by some scholars or as useless by its critics, our findings instead demonstrate the diversity and complexity in how it is locally viewed by Lusaka residents. The study provides grounds for caution on simplistic</p>	<p>COMMENTO: un lavoro importante, sebbene limitato dal numero degli intervistati. Ma serve a capire la complessità delle risposte al COVID in Africa. Anche relativamente ai lockdown, che ovviamente sono stati implementati anche nei Paesi Africani, con conseguenze positive sulla circolazione del virus, ma con effetti devastanti a livello socio-economico. E' evidente che la strada sarà di vaccinare il mondo !!!!</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>and binary characterization of lockdowns. It indicates the need for careful dialog between the designers of lockdowns and citizens in order to tailor such interventions to local realities in context-specific ways. It also shows that though the development of such interventions, all the various and complex elements it embodies must be taken into account in order to realize optimum outcomes.</p>	
Elien Colman et al. BMJ Global Health Following the science? Views from scientists on government advisory boards during the COVID-19 pandemic: a qualitative interview study in five European countries <a href="https://gh.bmjjournals.org/content/6/9/e006928.long">https://gh.bmjjournals.org/content/6/9/e006928.long</a>	<p>Introduction In order to tackle the pandemic, governments have established various types of advisory boards to provide evidence and recommendations to policy makers. Scientists working on these boards have faced many challenges, including working under significant time constraints to produce 'evidence' as quickly as possible. However, their voices are still largely missing in the discussion. This study explores the views and experiences of scientists working on government advisory boards during the COVID-19 pandemic, with the aim to learn lessons for future pandemic management and preparedness. Methods We conducted online video or telephone semi-structured interviews between December 2020 and April 2021 with 21 scientists with an official government advisory role during the COVID-19 pandemic in Belgium, the Netherlands, UK, Sweden and Germany. The interviews were audio-recorded and transcribed and analysed using a combination of inductive and deductive thematic analysis techniques. Results Scientists viewed the initial focus on biomedically oriented work during the pandemic as somewhat one-dimensional, but also highlighted difficulties of working in an interdisciplinary way. They found it difficult at times to ensure that the evidence is understood and taken on board by governments. They found themselves taking on new roles, the boundaries of which were not clearly defined. Consequently, they were often perceived and treated as a public figure. Conclusion Scientists</p>	<p>CONTENUTO: Ventuno scienziati impegnati in ruoli di consulenza governativa provenienti da 5 paesi europei sono stati intervistati tra dicembre 2020 e aprile 2021 per comprendere le loro esperienze, comprese eventuali criticità, anche al fine di facilitare il ruolo degli scienziati in eventuali future emergenze sanitarie. Ne emerge la necessità di una collaborazione interdisciplinare, di migliorare la trasparenza dell'informazione e di favorire il supporto al ruolo degli studiosi in particolare nell'informazione al pubblico.</p>

	<p>working on advisory boards in European countries faced similar challenges, highlighting key lessons to be learnt. Future pandemic preparedness efforts should focus on building interdisciplinary collaboration through development of scientists' skills and appropriate infrastructure; ensuring transparency in how boards operate; defining and protecting the boundaries of the scientific advisor role; and supporting scientists to inform the public in the fight against disinformation, while dealing with potential hostile reactions.</p>	
Musa Abubakar Kana et al. BMJ Global Health Africa's contribution to the science of the COVID-19/SARS-CoV-2 pandemic <a href="https://gh.bmjjournals.org/content/6/3/e004059">https://gh.bmjjournals.org/content/6/3/e004059</a>	<p>Compared with other parts of the world, the spread of COVID-19 in Africa appears to be different and potentially with a less severe outcome; Africans publishing on COVID-19 in Africa is important for creating locally relevant knowledge to address the pandemic. Africans contributed just 3% of the global share of 36 326 indexed publications on SARS-CoV-2/COVID-19 at 10 months into the pandemic.</p> <p>There were two dominant African COVID-19 publication coauthorship clusters mainly involving South Africa, Egypt and Nigeria; these link to over 100 African and non-African countries. African research groups should intensify and sustain intracontinental collaboration to generate a more accurate picture of what is going on in Africa as the pandemic evolves. Active research in Africa that culminates in collaborative networks within the continent will be a means to impact on preparedness for future emerging infections.</p>	<p>CONTENUTO: L'articolo mira a descrivere il ruolo dei Paesi del continente africano nella ricerca su COVID-19/SARS-CoV-2 alla luce della peculiarità dell'epidemiologia dell'infezione in Africa e nella prospettiva di una sempre maggior collaborazione tra ricercatori all'interno del continente e con altri continenti.</p>
Mary A. Shiraef et al. Scientific Data COVID Border	<p>Quantifying the timing and content of policy changes affecting international travel and immigration is key to ongoing research on the spread of SARS-CoV-2 and the socioeconomic impacts of border closures. The COVID Border Accountability Project (COBAP)</p>	<p>CONTENUTO: L'articolo descrive il "COVID Border Accountability Project" (COBAP) che fornisce un database delle restrizioni degli accessi nei diversi Paesi del mondo, l'evoluzione di tali misure e aggiornamenti delle misure in essere tramite una mappa</p>

<p>Accountability Project, a hand-coded global database of border closures introduced during 2020</p> <p><a href="https://www.nature.com/articles/s41597-021-01031-5">https://www.nature.com/articles/s41597-021-01031-5</a></p>	<p>provides a hand-coded dataset of &gt;1000 policies systematized to reflect a complete timeline of country-level restrictions on movement across international borders during 2020. Trained research assistants used pre-set definitions to source, categorize and verify for each new border policy: start and end dates, whether the closure is "complete" or "partial", which exceptions are made, which countries are banned, and which air/land/sea borders were closed. COBAP verified the database through internal and external audits from public health experts. For purposes of further verification and future data mining efforts of pandemic research, the full text of each policy was archived. The structure of the COBAP dataset is designed for use by social and biomedical scientists. For broad accessibility to policymakers and the public, our website depicts the data in an interactive, user-friendly, time-based map.</p>	<p>disponibile online (<a href="https://covidborderaccountability.org/">https://covidborderaccountability.org/</a>).</p>
<p>Erika Arteaga-Cruz, Juan Cuví</p> <p>Lancet Global Health</p> <p>Thinking outside the modern capitalist logic: health-care systems based in other world views</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00341-7/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00341-7/fulltext</a></p>	<p>Abstract non disponibile</p>	<p>CONTENUTO: L'America Latina è abitata da circa 800 diversi popoli e nazionalità indigene, l'equivalente del 9-8% della sua popolazione. Il tasso medio di mortalità infantile nei bambini indigeni è del 60% più alto di quello dei bambini non indigeni. Nel 2018, l'Ecuador ha riferito che il 50-6% della sua popolazione indigena vive in povertà, rispetto al 20-9% della popolazione non indigena.<sup>2</sup> Tra il 2014 e il 2017, la mortalità materna è stata del 69% più alta negli indigeni che nelle donne mestizo. La malnutrizione cronica colpisce un bambino ecuadoriano su quattro, e il tasso raddoppia nei bambini indigeni.</p> <p>Queste cifre evidenziano disuguaglianze storiche e strutturali. no alcuni aspetti di questa dominazione. Una delle forme più sottili e, allo stesso tempo, più violente di subordinazione è l'imposizione culturale. Nel campo della salute, questa imposizione è</p>

mantenuta attraverso il modello biomedico sviluppato nei paesi ad alto reddito. Ma i popoli indigeni hanno sistemi sanitari propri molto efficienti. Durante la pandemia di COVID-19, e di fronte alle scarse risposte statali, hanno messo in atto azioni concrete per rispondere alla crisi sanitaria: isolandosi volontariamente nelle loro comunità, impedendo l'ingresso di compagnie petrolifere e minerarie nei loro territori, promuovendo lo scambio di cibo tra le regioni a basso contagio e quelle ad alto contagio (per le quali non esistevano disposizioni governative per la sicurezza alimentare), registrando il numero di casi di COVID-19, dando priorità ai rimedi a base di piante, producendo materiale informativo nelle loro lingue,<sup>5</sup> e facendo partorire i bambini dagli assistenti tradizionali, tra le altre misure. La pandemia ha anche evidenziato i gravi limiti del modello biomedico egemonico basato su concezioni tecnologiche e pragmatiche dell'assistenza sanitaria. Questa esperienza vissuta riattiva un dibattito in America Latina: la possibilità di costruire altri sistemi sanitari che, pur fungendo da contrappeso al sistema ufficiale, rispondano alle esigenze specifiche dei settori indigeno e rurale.

COMMENTO: questo articolo importante espande e rende concreto il concetto di Salute Globale e illustra non solo le terribili disuguaglianze che esistono nel mondo più povero in termini di salute, ma pone anche la drammatica necessità di ridisegnare i nostri concetti di sistema sanitario, adattato ai bisogni delle popolazioni più fragili. Questo è già in atto in molti Paesi africani ma ovviamente andrebbe allargato a molte altre popolazioni del Sud del mondo.