

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Padoan A et al.</p> <p>Clin Chim Acta</p> <p>SARS-CoV-2 neutralizing antibodies after one or two doses of Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer): Kinetics and comparison with chemiluminescent assays.</p> <p><a href="https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0009898121003727?token=">https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0009898121003727?token=</a></p>	<p>Abstract</p> <p>Background: Studies evaluating neutralizing antibody (NAb) after BNT162b2 vaccine are scarce. We therefore compared NAb using the plaque reduction neutralization test (PRNT) in vaccinated subjects, with those from five chemiluminescent (CLIA) assays, two targeting ACE and S-RBD interaction.</p> <p>Methods: Sera from 174 completely Comirnaty/BNT162b2 vaccinated healthcare workers (HCW) were evaluated at t<sub>12</sub> and t<sub>28</sub>. NAb titers at low (PRNT<sub>50</sub>) or high (PRNT<sub>90</sub>) stringency were compared with: Liaison SARS-CoV-2 Trimeric-S IgG, Elecsys S-RBD Ab, Maglumi SARS-CoV-2 S-RBD IgG and SARS-CoV-2 Nab; iFlash 2019-nCoV Nab.</p> <p>Results: Neither PRNT<sub>50</sub> nor PRNT<sub>90</sub> correlated with age (range, 24-65 years); no significant differences were found for gender. PRNT<sub>50</sub> and PRNT<sub>90</sub> seropositive titers (<math>\geq 1:20</math>)</p>	<p>Studio su 174 operatori sanitari vaccinati con Comirnaty che mira a valutare la cinetica degli anticorpi neutralizzanti prodotti in seguito alla vaccinazione. Il titolo di anticorpi neutralizzanti sarebbe elevato, secondo gli autori, già al ventottesimo giorno dalla prima dose.</p> <p>Commento: La discussione sulla durata in circolo e il potere neutralizzante degli anticorpi sviluppati in seguito a vaccinazione è ancora in atto. Gli studi finalizzati a rispondere ad alcune domande rimaste aperte su questo argomento sono essenziali. Lo studio in esame è diretto principalmente a chiarire la correlazione tra titolo anticorpale rilevato sulle piattaforme analitiche (che lavorano in chemiluminescenza) e titolo neutralizzante misurato in un sistema biologico. Gli autori sottolineano che esistono differenze importanti tra il potere predittivo neutralizzante di alcune piattaforme analitiche rispetto ad altre. Non è possibile pertanto, come correttamente indicato</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35811122/">n=89AA428B7549DE890345BC12E6B9B2165976A51CB8DB2843190A59D0C24B5E5A8AC214F3F14FF358C45A83F6940E82D3&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20211112211158</a></p>	<p>were 43 (24.7%) and 15 (8.6%) at <math>t_{12}</math> and 167 (95.9%) and 149 (85.6%) at <math>t_{28}</math>. CLIA results at <math>t_{28}</math> were uncorrelated with age, apart from Elecsys S-RBD Ab (<math>r = -0.164</math>, <math>p = 0.046</math>). Gender differences were found for Maglumi SARS-CoV-2 S-RBD IgG (<math>p = 0.037</math>) and Maglumi NAb (<math>p = 0.046</math>). Considering PRNT<sub>50</sub> at thresholds of 1:20 (or 1:40) and 1:160 (or 1:320), corresponding to different immune protective levels, CLIA cut-offs have been identified.</p> <p>Conclusions: Comirnaty/BNT162b2 elicits strong NAb production, especially 28 days after first inoculum. Differences in correlation between Nab titers and circulating antibodies measured by 5 immunoassays have been found, being stronger the correlation for Maglumi Nab.</p>	<p>da alcuni enti regolatori statunitensi, stabilire la persistenza della protezione da vaccino sulla base della rilevazione degli anticorpi misurata in chemiluminescenza.</p>
<p>Jakobsen KK et al.</p> <p>APMIS</p> <p>Accuracy of anterior nasal swab rapid antigen tests compared with RT-PCR for massive SARS-CoV-2 screening in low prevalence population.</p> <p><a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apm.13189">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apm.13189</a></p>	<p><b>Abstract</b></p> <p>Background: The aim was to determine the accuracy of anterior nasal swab in rapid antigen (Ag)-tests in a low SARS-CoV-2 prevalence and massive screened community.</p> <p>Methods: Individuals, aged 18 years or older, who self-booked an appointment for real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)-test in March 2021 at a public test center in Copenhagen, Denmark were included. An oropharyngeal swab was collected for RT-PCR-testing, followed by a swab from the anterior parts of the nose examined by Ag-test (SD Biosensor). Accuracy of the Ag-test was calculated with RT-PCR as reference.</p>	<p>Studio danese condotto su oltre 7000 individui che mira a valutare sensibilità e specificità di un test antigenico rapido su tampone della porzione anteriore delle cavità nasali, rispetto al gold standard di riferimento (tampone molecolare orofaringeo). Dallo studio sembrerebbe emergere, in un tale setting a bassa prevalenza di infezione da SARS-CoV-2, una bassa sensibilità (inferiore al 50%) dell'esame.</p> <p>Commento: Il prelievo delle secrezioni respiratorie tramite tampone nasofaringeo viene considerato da molti piuttosto « sgradito » soprattutto se si considera che in alcuni gruppi di soggetti (ad esempio personale sanitario) il tampone nasofaringeo viene eseguito di frequente. Si è quindi alla ricerca di prelievi alternativi che siano più pratici. In questo caso è stato fatto un tentativo con un tampone nasale.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>Results: We included 7,074 paired conclusive tests (n= 3461, female: 50.7%). The median age was 48 years (IQR: 36-57 years). The prevalence was 0.9% i.e. 66 tests were positive on RT-PCR. 32 had a paired positive Ag-test. The sensitivity was 48.5% and the specificity was 100%.</p> <p>Conclusion: This study conducted in a low prevalence setting in a massive screening set-up showed that the Ag-test had a sensitivity of 48.5% and a specificity of 100% i.e. no false positive tests. The lower sensitivity is a challenge especially if Ag testing is not repeated frequently allowing this scalable test to be a robust supplement to RT-PCR testing in an ambitious public SARS-CoV-2 screening.</p>	<p>Gli autori dimostrano in maniera che tale procedura diminuisce in maniera significativa la sensibilità del saggio e pertanto l'utilizzo di questo test, almeno nelle condizioni e con i reagenti utilizzati nello studio, è sconsigliato per l'alto numero di falsi negativi.</p>
<p>Pecoraro V et al. Eur J Clin Invest. Estimate false-negative RT-PCR rates for SARS-CoV-2. A systematic review and meta-analysis.  <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/eci.13706">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/eci.13706</a></p>	<p><b>Abstract</b></p> <p>Background: Molecular-based tests used to identify symptomatic or asymptomatic patients infected by SARS-CoV-2 are characterized by high specificity but scarce sensitivity, generating false negative results. We aimed to estimate, through a systematic review of the literature, the rate of RT-PCR false-negatives at initial testing for COVID-19.</p> <p>Methods: We systematically searched Pubmed, Embase, and CENTRAL as well as a list of reference literature. We included observational studies collected samples from respiratory tract to detect SARS-CoV-2 RNA using RT-PCR, reporting the number of false negative subjects and the number of final patients with a COVID-19 diagnosis. Reported rates of false negatives were pooled in a meta-analysis as appropriate. We</p>	<p>Review sistematica che mira a valutare il tasso di tamponi molecolari falsamente negativi alla prima determinazione. Lo studio ha incluso oltre 18.000 pazienti con infezione dal SARS-CoV-2. Dall'analisi emerge un tasso complessivo di falsi negativi del test molecolare iniziale pari al 12%.</p> <p>Commento: Un tema affrontato già all'inizio della pandemia è quello dei falsi negativi; cioè soggetti infetti da SARS-CoV-2 ma che risultano però ripetutamente negativi al tampone nasofaringeo. Lo studio, esaminando un gran numero di casi, dimostra che il problema della falsa positività esiste ed è importante. E' tuttavia opinione di chi scrive che tale fenomeno non caratterizza solo l'infezione da SARS-CoV-2 ma è comune alla diagnosi molecolare di altre infezioni e può essere dovuto a: una raccolta inappropriata del</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

assessed the risk of bias of included studies and graded the quality of evidence according to the GRADE method. All information in this article is current up to February 2021.

Results: We included 32 studies, enrolling more than 18,000 patients infected by SARS-CoV-2. The overall false negative rate was of 0.12 (95%CI from 0.10 to 0.14) with very low certainty of evidence. The impact of misdiagnoses was estimated according to disease prevalence; a range between 2 -58/1,000 subjects could be misdiagnosed with a disease prevalence of 10%, increasing to 290/1,000 misdiagnosed subjects with a disease prevalence of 50%.

Conclusions: This systematic review showed that up to 58% of COVID-19 patients may have initial false-negative RT-PCR results, suggesting the need to implement a correct diagnostic strategy to correctly identify suspected cases, thereby reducing false negative results and decreasing the disease burden among the population.

campione; problemi relativi alla procedura di estrazione/Real Time-PCR; e, infine, alla sensibilità dei test utilizzati.

ASPETTI DI TERAPIA INTENSIVA

ESTENSORE : DOTT.SSA ELEONORA TADDEI

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Sholzberg M et al BMJ Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial</p>	<p>Objective To evaluate the effects of therapeutic heparin compared with prophylactic heparin among moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital wards. Design Randomised controlled, adaptive, open label clinical trial. Setting 28 hospitals in Brazil, Canada, Ireland, Saudi Arabia, United Arab Emirates, and US. Participants 465 adults admitted to hospital wards with covid-19 and increased D-dimer levels were recruited between 29 May 2020 and 12 April 2021 and were randomly assigned to therapeutic dose heparin (n=228) or prophylactic dose heparin (n=237). Interventions Therapeutic dose or prophylactic dose heparin (low molecular weight or unfractionated heparin), to be continued until hospital discharge, day 28, or death. Main outcome measures The primary outcome was a composite of death, invasive mechanical ventilation, non-</p>	<p>Trial clinico randomizzato multicentrico su 465 adulti ricoverati in degenza ordinaria (non in Rianimazione) per COVID-19, tutti con riscontro di elevazione dei valori di D-dimero (prodotto della degradazione dei coaguli ematici che, per quanto influenzato anche da altri fattori, può indicare indirettamente la presenza di fenomeni trombotici in atto). Si osserva che il trattamento con eparina a dose terapeutica non protegge nell'insieme da morte, ventilazione invasiva o non invasiva o ricovero in rianimazione a 28 giorni rispetto alla somministrazione di eparina a dose profilattica, ma se si confrontano solo le morti a 28 giorni vi è un rischio inferiore per i trattati con eparina a dose terapeutica, a fronte di un basso numero di eventi emorragici, temuta complicanza della terapia anticoagulante.</p>

<https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2400>

invasive mechanical ventilation, or admission to an intensive care unit, assessed up to 28 days. The secondary outcomes included all cause death, the composite of all cause death or any mechanical ventilation, and venous thromboembolism. Safety outcomes included major bleeding. Outcomes were blindly adjudicated.

Results The mean age of participants was 60 years; 264 (56.8%) were men and the mean body mass index was 30.3 kg/m<sup>2</sup>. At 28 days, the primary composite outcome had occurred in 37/228 patients (16.2%) assigned to therapeutic heparin and 52/237 (21.9%) assigned to prophylactic heparin (odds ratio 0.69, 95% confidence interval 0.43 to 1.10; P=0.12). Deaths occurred in four patients (1.8%) assigned to therapeutic heparin and 18 patients (7.6%) assigned to prophylactic heparin (0.22, 0.07 to 0.65; P=0.006). The composite of all cause death or any mechanical ventilation occurred in 23 patients (10.1%) assigned to therapeutic heparin and 38 (16.0%) assigned to prophylactic heparin (0.59, 0.34 to 1.02; P=0.06). Venous thromboembolism occurred in two patients (0.9%) assigned to therapeutic heparin and six (2.5%) assigned to prophylactic heparin (0.34, 0.07 to 1.71; P=0.19). Major bleeding occurred in two patients (0.9%) assigned to therapeutic heparin and four (1.7%) assigned to prophylactic heparin (0.52, 0.09 to 2.85; P=0.69).

Conclusions In moderately ill patients with covid-19 and increased D-dimer levels admitted to hospital wards,

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>therapeutic heparin was not significantly associated with a reduction in the primary outcome but the odds of death at 28 days was decreased. The risk of major bleeding appeared low in this trial.</p>	
<p>Abroug F et al Preprint – Research Square High-Flow Nasal Cannula and Prone Positioning in Awake Patients with COVID-19 Related Respiratory Failure: An Observational Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04982341">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04982341</a></p>	<p>Background: We report an observational study on the use of High-flow nasal cannula (HFNC) and awake prone position in patients with Covid-19 related severe ARF. Methods: chart analysis of consecutive patients with confirmed Covid-19 and severe ARF (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio &lt;150) who received HFNC. Patients were systematically encouraged to lie in the prone position if tolerated. We calculated initial ROX index (the ratio of SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> to respiratory rate) while in supine position and at the end of the first HFNC session whether in prone or supine position, and their difference (delta ROX). The success/failure of HFNC (need for intubation) was recorded. Predictors of HFNC failure were identified using ROC curve and logistic regression. Results: HFNC was administered to 213 out of 360 patients with COVID-19 related severe ARF (71% male, median age:59 years (IQR:50-68), median PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>: 104(73-143). At the start of HFNC, median ROX index was 4(3.4-5). Among included patients, 178 (83.5%) could tolerate prone position and had a median of 4.4(2-6) prone sessions during a median of 10(4-16) hours/day each, for a median of 4(2-7) days. Overall, HFNC failure occurred in 61 patients (28.1%) with similar proportions in patients who had HFNC in prone</p>	<p>Studio osservazionale retrospettivo su 213 pazienti con insufficienza respiratoria molto grave da COVID-19 trattati con cannule nasali ad alto flusso di ossigeno (HFNC), di cui 178 mantenuti in posizione prona in considerazione del possibile beneficio sugli scambi respiratori documentato anche nel paziente cosciente: in questa casistica non si osserva un vantaggio indipendente della posizione prona, mentre sono predittori indipendenti di successo della terapia con HFNC (ovvero della non necessità di procedere a intubazione orotracheale) la differenza di ROX index (spO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fratto frequenza respiratoria) fra inizio e fine della prima sessione di HFNC, il ROX index all'inizio dell'ossigenoterapia, il SOFA score (punteggio di gravità basato sulla funzione degli organi vitali) e il rapporto paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al momento del ricovero.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>position and in patients who did not tolerate prone position (29% and 26%, respectively; relative risk:1.14. 95%CI:0.62-2.1). In the prediction of HFNC outcome, AUC was highest for delta ROX (AUC=0.83); AUC for baseline ROX (0.71), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (0.73), and SpO<sub>2</sub> (0.67), were significantly lower. The delta ROX cut-off ≤1.8 had the best Youden index indicating the best combination of sensitivity (0.89) and specificity (0.61) with a PLR (2.33) and a NLR (0.17) to predict HFNC failure. Logistic regression disclosed the following predictors of HFNC failure: delta ROX: RR=0.44, 95%CI=0.32-0.62; p&lt;0.0001); baseline ROX index: RR=0.58, 95% CI:0.39-0.85, p=0.005); SOFA score (RR=1.6 for each point; 95%CI: 1.1-2.2, p=0.007); and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> at admission: RR=0.96, 95%CI=0.94-0.99). Prone position was not related to HFNC success.</p> <p>CONCLUSION: Awake HFNC in prone position is feasible in most patients with severe hypoxemic COVID19. Indicators of ARF severity and the early response to HFNC, rather than prone position are independently associated with HFNC outcome.</p>	
<p>Boscolo A et al Scientific Reports Outcomes of COVID-19 patients intubated after failure of non-invasive</p>	<p>The efficacy of non-invasive ventilation (NIV) in acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection remains controversial. Current literature mainly examined efficacy, safety and potential predictors of NIV failure provided out of the intensive care unit (ICU). On the contrary, the outcomes of ICU patients, intubated after NIV failure, remain to be explored. The aims of the present study</p>	<p>Studio osservazionale multicentrico su 280 adulti con COVID-19 sottoposti a ventilazione non invasiva per un certo periodo di tempo prima di essere trasferiti in Rianimazione, ove si è dovuto ricorrere a intubazione orotracheale: la durata della ventilazione non invasiva prima del ricovero in Rianimazione (ma non dopo), insieme all'età, appaiono fattori di rischio indipendenti di mortalità intraospedaliera.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

<p>ventilation: a multicenter observational study</p> <p><a href="https://www.nature.com/articles/s41598-021-96762-1">https://www.nature.com/articles/s41598-021-96762-1</a></p>	<p>are: (1) investigating in-hospital mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) ICU patients receiving endotracheal intubation after NIV failure and (2) assessing whether the length of NIV application affects patient survival. This observational multicenter study included all consecutive COVID-19 adult patients, admitted into the twenty-five ICUs of the COVID-19 VENETO ICU network (February–April 2020), who underwent endotracheal intubation after NIV failure. Among the 704 patients admitted to ICU during the study period, 280 (40%) presented the inclusion criteria and were enrolled. The median age was 69 [60–76] years; 219 patients (78%) were male. In-hospital mortality was 43%. Only the length of NIV application before ICU admission (OR 2.03 (95% CI 1.06–4.98), <math>p=0.03</math>) and age (OR 1.18 (95% CI 1.04–1.33), <math>p&lt;0.01</math>) were identified as independent risk factors of in-hospital mortality; whilst the length of NIV after ICU admission did not affect patient outcome. In-hospital mortality of ICU patients intubated after NIV failure was 43%. Days on NIV before ICU admission and age were assessed to be potential risk factors of greater in-hospital mortality.</p>	<p>Commento: Lo studio, che ha il limite di essere un semplice studio osservazionale, sottolinea un concetto evidenziato nella corrente pratica clinica nel trattamento dei pazienti con COVID 19 e insufficienza respiratoria. L'uso inopportuno prolungato della ventilazione non invasiva prima del ricovero in TI/Rianimazione è un fattore di rischio per la mortalità ospedaliera. La conclusione che se ne può trarre è che sarebbe opportuno confinare l'uso della NIV ad un periodo più breve fuori dalla terapia intensiva, non esitando a ricoverare in Rianimazione quei pazienti che trattati in NIV hanno condizioni di maggiore instabilità.</p>
<p>Barrett CD et al</p> <p>Chest</p>	<p>Background: Pulmonary vascular microthrombi are a proposed mechanism of COVID-19 respiratory failure. We hypothesized that early administration of tissue plasminogen activator (tPA) followed by therapeutic heparin would improve pulmonary function in these patients.</p>	<p>Piccolo trial clinico di fase 1/2 su 50 pazienti totali ricoverati con insufficienza respiratoria da COVID-19 e randomizzati a ricevere o meno, in aggiunta alla terapia standard, un farmaco in grado di favorire la dissoluzione dei trombi (fibrinolitico). In particolare nella fase 1 il fibrinolitico in bolo è seguito da dosi terapeutiche dell'anticoagulante eparina, nella fase 2 un'infusione di fibrinolitico associata a basse dosi</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

Study of Alteplase for Respiratory Failure in SARS-CoV-2 COVID-19 A Vanguard Multicenter, Rapidly Adaptive, Pragmatic, Randomized Controlled Trial

[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(21\)04063-0/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(21)04063-0/fulltext)

Research Question: Does tPA improve pulmonary function in severe COVID-19 respiratory failure, and is it safe?  
Study Design and Methods: Adults with COVID-19-induced respiratory failure were randomized from May 14, 2020 through March 3, 2021, in two phases. Phase 1 (n = 36) comprised a control group (standard-of-care treatment) vs a tPA bolus (50-mg tPA IV bolus followed by 7 days of heparin; goal activated partial thromboplastin time [aPTT], 60-80 s) group. Phase 2 (n = 14) comprised a control group vs a tPA drip (50-mg tPA IV bolus, followed by tPA drip 2 mg/h plus heparin 500 units/h over 24 h, then heparin to maintain aPTT of 60-80 s for 7 days) group. Patients were excluded from enrollment if they had not undergone a neurologic examination or cross-sectional brain imaging within the previous 4.5 h to rule out stroke and potential for hemorrhagic conversion. The primary outcome was Pao<sub>2</sub> to Fio<sub>2</sub> ratio improvement from baseline at 48 h after randomization. Secondary outcomes included Pao<sub>2</sub> to Fio<sub>2</sub> ratio improvement of > 50% or Pao<sub>2</sub> to Fio<sub>2</sub> ratio of ≥ 200 at 48 h (composite outcome), ventilator-free days (VFD), and mortality.

Results: Fifty patients were randomized: 17 in the control group and 19 in the tPA bolus group in phase 1 and eight in the control group and six in the tPA drip group in phase 2. No severe bleeding events occurred. In the tPA bolus group, the Pao<sub>2</sub> to Fio<sub>2</sub> ratio was significantly (P < .017) higher than baseline at 6 through 168 h after randomization; the control

di eparina è seguita da eparina in infusione. Ciò nell'ipotesi che i microtrombi del circolo polmonare siano un fattore determinante di insufficienza respiratoria in COVID-19. Nella fase 1 si osserva un miglioramento sostenuto degli scambi respiratori rispetto ai controlli, in assenza di eventi emorragici gravi (grazie probabilmente a una accurata selezione dei malati da trattare) per cui gli Autori auspicano uno studio di fase 3 su un numero più consistente di pazienti.

Commento: Studio preliminare su piccolo campione di soggetti che utilizza un farmaco che dissolve la fibrina con l'intento di eliminare i microtrombi nel circolo polmonare nei pazienti più seri con COVID 19. Lo studio "pilota" conclude sulla sicurezza di questo approccio farmacologico, ma invoca la necessità di un largo studio randomizzato e controllato per confermare il dato preliminare.

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>group showed no significant improvements. Among patients receiving a tPA bolus, the Pao2 to Fio2 ratio at 48 h (16.9% [interquartile range (IQR), –8.3% to 36.8%] vs 29.8% [IQR, 4.5%-88.7%]; P = .11), the composite outcome (11.8% vs 47.4%; P = .03), VFD (0.0 [IQR, 0.0-9.0] vs 12.0 [IQR, 0.0-19.0]; P = .11), and in-hospital mortality (41.2% vs 21.1%; P = .19) did not reach statistically significant differences when compared with those of control participants. The patients who received a tPA drip did not experience benefit.</p> <p>Interpretation: The combination of tPA bolus plus heparin is safe in severe COVID-19 respiratory failure. A phase 3 study is warranted given the improvements in oxygenation and promising observations in VFD and mortality.</p>	
<p>Chen E et al</p> <p>Critical Care Explorations</p> <p>Interhospital Transfer Outcomes for Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Requiring Mechanical Ventilation</p>	<p>IMPORTANCE: Studying interhospital transfer of critically ill patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in the spring 2020 surge may help inform future pandemic management.</p> <p>OBJECTIVES: To compare outcomes for mechanically ventilated patients with coronavirus disease 2019 transferred to a tertiary referral center with increased surge capacity with patients admitted from the emergency department.</p> <p>DESIGN, SETTING, PARTICIPANTS: Observational cohort study of single center urban academic medical center ICUs. All patients admitted and discharged with coronavirus disease 2019 pneumonia who received invasive ventilation between March 17, 2020, and October 14, 2020.</p>	<p>Studio di coorte retrospettivo monocentrico su 298 pazienti ricoverati in Rianimazione e sottoposti a ventilazione meccanica per COVID-19, di cui 181 provenienti direttamente dal pronto soccorso e 117 trasferiti da altri ospedali: non si osserva differenza di mortalità o durata di ricovero a seconda della provenienza, per cui gli Autori ritengono che i trasferimenti di pazienti fra centri diversi (che richiedono un notevole sforzo organizzativo) siano una opportunità di cura da mantenere attiva nel contesto dell'epidemia.</p> <p>Commento: Lo studio retrospettivo conclude che l'evoluzione dell'esito finale dei pazienti con COVID 19 è indipendente dalla provenienza dei pazienti che poi si ricoverano in terapia intensiva provenienti da altri ospedali o dal pronto soccorso.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

<https://europepmc.org/article/PMC/PMC8553251>

**MAIN OUTCOME AND MEASURES:** Demographic and clinical variables were obtained from the electronic medical record. Patients were classified as emergency department admits or interhospital transfers. Regression models tested the association between transfer status and survival, adjusting for demographics and presentation severity.

**RESULTS:** In total, 298 patients with coronavirus disease 2019 pneumonia were admitted to the ICU and received mechanical ventilation. Of these, 117 were transferred from another facility and 181 were admitted through the emergency department. Patients were primarily male (64%) and Black (38%) or Hispanic (45%). Transfer patients differed from emergency department admits in having English as a preferred language (71% vs 56%;  $p = 0.008$ ) and younger age (median 57 vs 61 yr;  $p < 0.001$ ). There were no differences in race/ethnicity or primary payor. Transfers were more likely to receive extracorporeal membrane oxygenation (12% vs 3%;  $p = 0.004$ ). Overall, 50 (43%) transferred patients and 78 (43%) emergency department admits died prior to discharge. There was no significant difference in hospital mortality or days from intubation to discharge between the two groups.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE:** In a single-center retrospective cohort, no significant differences in hospital mortality or length of stay between interhospital transfers and emergency department admits were found. While more

Il concetto che se ne desume è che il trasferimento interospedaliero rimane una possibilità per meglio distribuire il carico assistenziale.

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>study is needed, this suggests that interhospital transfer of critically ill patients with coronavirus disease 2019 can be done safely and effectively.</p>	
<p>Saad M et al JAMA Association Between COVID-19 Diagnosis and In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34714327/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34714327/</a></p>	<p>Importance: There has been limited research on patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and COVID-19. Objective: To compare characteristics, treatment, and outcomes of patients with STEMI with vs without COVID-19 infection. Design, setting, and participants: Retrospective cohort study of consecutive adult patients admitted between January 2019 and December 2020 (end of follow-up in January 2021) with out-of-hospital or in-hospital STEMI at 509 US centers in the Vizient Clinical Database (N = 80 449). Exposures: Active COVID-19 infection present during the same encounter. Main outcomes and measures: The primary outcome was in-hospital mortality. Patients were propensity matched on the likelihood of COVID-19 diagnosis. In the main analysis, patients with COVID-19 were compared with those without COVID-19 during the previous calendar year. Results: The out-of-hospital STEMI group included 76 434 patients (551 with COVID-19 vs 2755 without COVID-19 after matching) from 370 centers (64.1% aged 51-74 years; 70.3% men). The in-hospital STEMI group included 4015 patients (252 with COVID-19 vs 756 without COVID-19 after</p>	<p>Studio di coorte retrospettivo su quasi 80.000 persone che hanno avuto un infarto del miocardio sul territorio e ulteriori 4015 persone con infarto intraospedaliero: in entrambi i casi, avere un'infezione da SARS-CoV-2 è associato a maggiore mortalità, inoltre i pazienti già ricoverati con COVID-19 che hanno un infarto hanno meno probabilità di essere sottoposti a procedure diagnostiche e terapeutiche invasive (coronarografia e interventi percutanei) rispetto a chi non ha COVID-19.</p> <p>Commento: Largo studio retrospettivo che sottolinea come l'insorgenza di infarto del miocardio (evidenziata dal sopraslivellamento del tratto ST) sia gravata da una maggiore mortalità se associata ad infezione con il SARS Cov 2, rispetto ad un periodo precedente, fuori dalla pandemia. Il legame fisiopatologico rimane ancora da essere spiegato anche se i fenomeni di microtrombosi e danno cellulare diretto potrebbero giocare un ruolo. Preoccupante il fatto che un contributo all'aumento della mortalità sia stato determinato da un ritardo nell'esecuzione delle procedure coronariche necessarie.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

matching) from 353 centers (58.3% aged 51-74 years; 60.7% men). In patients with out-of-hospital STEMI, there was no significant difference in the likelihood of undergoing primary percutaneous coronary intervention by COVID-19 status; patients with in-hospital STEMI and COVID-19 were significantly less likely to undergo invasive diagnostic or therapeutic coronary procedures than those without COVID-19. Among patients with out-of-hospital STEMI and COVID-19 vs out-of-hospital STEMI without COVID-19, the rates of in-hospital mortality were 15.2% vs 11.2% (absolute difference, 4.1% [95% CI, 1.1%-7.0%];  $P = .007$ ). Among patients with in-hospital STEMI and COVID-19 vs in-hospital STEMI without COVID-19, the rates of in-hospital mortality were 78.5% vs 46.1% (absolute difference, 32.4% [95% CI, 29.0%-35.9%];  $P < .001$ ).

Conclusions and relevance: Among patients with out-of-hospital or in-hospital STEMI, a concomitant diagnosis of COVID-19 was significantly associated with higher rates of in-hospital mortality compared with patients without a diagnosis of COVID-19 from the past year. Further research is required to understand the potential mechanisms underlying this association.

ASPETTI MEDICO-LEGALI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO

COMMENTO CRITICO : PROF. PAOLO ARBARELLO

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Nejati-Zarnaqi B, et al. J Forensic Leg Med.</p> <p>Factors affecting management of corpses of the confirmed COVID-19 patients during pandemic: A systematic review.</p> <p><a href="https://www.sciencedirect.com/science/article">https://www.sciencedirect.com/science/article</a></p>	<p>Introduction: The global spread of the COVID 19 disease and the concerning rise in the number of corpses of the patients dying of the disease has caused challenges in handling the corpses by the health system and relevant organizations in most countries. The aim of the present study was to investigate factors affecting the corpse management process of the patients dying of COVID 19.</p> <p>Materials and methods: This study was a systematic review of literature using the PRISMA guideline. Without time limit until the end of January 2021, the studies related to corpse management in patients with COVID 19 were extracted from the data resources of Medline (PubMed), Web of Science, Google scholar, Embase, ProQuest, Scopus, Iranmedex, SID, and ISC, and also the reference lists of selected studies, as well as other systematic reviews, key</p>	<p>In questa revisione della letteratura sono stati indagati i fattori che influenzano il processo di gestione dei cadaveri dei pazienti deceduti per COVID-19. Le criticità gestionali comprendevano tre tematiche principali (fattori psicosociali, fattori ambientali e risorse) e otto sottotemi (sostegno ai familiari, costumi, valori, controllo dell'infezione, identificazione e sepoltura dei cadaveri, trasferimento, attrezzature e capacità dei governi). L'implementazione di alcuni aspetti tra cui quelli psicologici, spirituali, sociali, tradizionali e di sicurezza nel controllo dell'infezione nelle varie fasi, rappresentano le strategie più importanti nel processo di gestione dei cadaveri. Così come, relativamente alle consuetudini di commiato, sottolineare la necessità di soluzioni alternative a causa della trasmissibilità dell'infezione, ribadire</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

[/pii/S1752928X2100158X?via%3Dihub](#)

journals, and proceedings of conferences and congresses. Finally, thematic analysis was used to analyze the obtained data. Results: 190 studies were identified based on the initial search, and finally 21 studies were entered into analysis. Based on the systematic review and thematic content analysis, challenges in the process of managing the corpses of COVID-19 victims were divided into three main themes and eight sub-themes. The themes included psychosocial factors, environmental factors, and resources, and the sub-themes included supporting survivors, customs, values, infection control, corpse identification and burial, corpse transferring, equipment, and governments' capacity. Conclusion: Implementing psychological, social, and spiritual support programs for grieving families, the observance of customs and values governing the community at the time of funeral and burial, and planning to control infection and safety in the process of maintenance, transfer to the cemetery and safe burial are the most important strategies that can be used in the process of corpse management. Utilizing and aligning religious leaders with the health system in order to inform people about the ways of disease transmission from the bodies and to use alternative solutions for holding religious and cultural ceremonies (e.g., virtual mourning), as well as providing personal protective equipment to those in close contact with corpses, the development and implementation of health protocols for managing possibly a large number of bodies, capacity building, and anticipating necessary resources are highly recommended strategies.

l'importanza dell'utilizzo dei DPI per gli operatori a contatto con i corpi, sviluppare e/o migliorare protocolli di gestione puntuali e ottimizzare le risorse.

IMMUNOLOGIA E IMMUNOPATOGENESI

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

COMMENTO CRITICO : PROF. VINCENZO BARNABA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Naranbhai V, et al. J Clin Oncol. Immunogenicity and Reactogenicity of SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Cancer: The CANVAX Cohort Study.</p>	<p>Purpose: The immunogenicity and reactogenicity of SARS-CoV-2 vaccines in patients with cancer are poorly understood. Methods: We performed a prospective cohort study of adults with solid-organ or hematologic cancers to evaluate anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin A/M/G spike antibodies, neutralization, and reactogenicity <math>\geq</math> 7 days following two doses of mRNA-1273, BNT162b2, or one dose of Ad26.COVS.2.S. We analyzed responses by multivariate regression and included data from 1,638 healthy controls, previously reported, for comparison. Results: Between April and July 2021, we enrolled 1,001 patients; 762 were eligible for analysis (656 had</p>	<p>In questo studio prospettico realizzato su un'ampia coorte di pazienti oncologici sono state valutate immunogenicità e reattogenicità dei vaccini anti SARS-CoV-2 mediante valutazione di anticorpi anti spike (IgA/IgM/IgG), della capacità neutralizzante e della reattogenicità dopo almeno 7 giorni dalla somministrazione di un ciclo vaccinale completo (due dosi di mRNA-1273 e BNT162b2, o una dose di Ad26.COVS.2.S). Il vaccino mRNA-1273 è risultato il più immunogenico seguito dal BNT162b2. Dai dati dell'analisi multivariata emerge un più basso titolo anticorpale e una minor capacità neutralizzante nei pazienti affetti da neoplasia rispetto ai controlli sani, indipendentemente dal tipo di vaccino somministrato. La risposta immunologica era più rilevante nei pazienti che precedentemente erano stati affetti da COVID-19 ; l'aver effettuato chemioterapia</p>

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01891>

neutralization measured). mRNA-1273 was the most immunogenic ( $\log_{10}$  geometric mean concentration [GMC] 2.9,  $\log_{10}$  geometric mean neutralization titer [GMT] 2.3), followed by BNT162b2 (GMC 2.4; GMT 1.9) and Ad26.COVS (GMC 1.5; GMT 1.4;  $P < .001$ ). The proportion of low neutralization ( $< 20\%$  of convalescent titers) among Ad26.COVS recipients was 69.9%. Prior COVID-19 infection (in 7.1% of the cohort) was associated with higher responses ( $P < .001$ ). Antibody titers and neutralization were quantitatively lower in patients with cancer than in comparable healthy controls, regardless of vaccine type ( $P < .001$ ). Receipt of chemotherapy in the prior year or current steroids were associated with lower antibody levels and immune checkpoint blockade with higher neutralization. Systemic reactogenicity varied by vaccine and correlated with immune responses ( $P = .002$  for concentration,  $P = .016$  for neutralization). In 32 patients who received an additional vaccine dose, side effects were similar to prior doses, and 30 of 32 demonstrated increased antibody titers (GMC 1.05 before additional dose, 3.17 after dose).

Conclusion: Immune responses to SARS-CoV-2 vaccines are modestly impaired in patients with cancer. These data suggest utility of antibody testing to identify patients for whom additional vaccine doses may be effective and appropriate, although larger prospective studies are needed.

nell'ultimo anno o una terapia steroidea concomitante erano associate con più bassi titoli anticorpali, mentre la terapia con farmaci immunoterapici con una più elevata neutralizzazione. La reattogenicità sistemica variava in base al vaccino e correlava con la risposta immune. Da questo lavoro emerge pertanto che in questa categoria di pazienti i vaccini anti SARS-CoV-2 sono ben tollerati, generano risposte associate a protezione nella maggior parte dei casi seppur alcuni trattamenti oncologici possano comprometterne la risposta.

Commento : I chemioterapici, i farmaci immunosoppressori o quelli fortemente antiinfiammatori (come cortisone) possono deprimere la risposta immunitaria sia innata sia adattativa. Da questo lavoro si evince che il vaccino Moderna più di Pfizer/BionTech e quest'ultimo più di J&J sono immunogenici anche nei pazienti oncologici che assumono chemioterapici. Importante il fatto che tutti i vaccini suddetti comunque provocano protezione nei pazienti, anche se i titoli e il potere neutralizzante degli anticorpi sono minori rispetto ai controlli sani vaccinati. Si conferma anche nei pazienti sottoposti a chemioterapici, che quelli che avevano avuto una infezione COVID precedente e poi vaccinati (« hybrid immunity ») evocano una migliore risposta e sono i più protetti. Quest'ultima osservazione è importante anche perchè si correla con l'evidenza che una terza dose incrementa ancora di più la risposta anticorpale nei pazienti solo vaccinati rendendola simile alla hybrid immunity. In conclusione, il regime con tre dosi sarebbe augurabile per tali pazienti.

<p>Pullen KM, et al. Cell Rep. Selective functional antibody transfer into the breastmilk after SARS-CoV-2 infection. <a href="https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(21)01436-4?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124721014364%3Fshowall%3Dtrue">https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(21)01436-4?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124721014364%3Fshowall%3Dtrue</a></p>	<p>Antibody transfer via breastmilk represents an evolutionary strategy to boost immunity in early life. Although severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-specific antibodies have been observed in the breastmilk, the functional quality of these antibodies remains unclear. Here, we apply systems serology to characterize SARS-CoV-2-specific antibodies in maternal serum and breastmilk to compare the functional characteristics of antibodies in these fluids. Distinct SARS-CoV-2-specific antibody responses are observed in the serum and breastmilk of lactating individuals previously infected with SARS-CoV-2, with a more dominant transfer of immunoglobulin A (IgA) and IgM into breastmilk. Although IgGs are present in breastmilk, they are functionally attenuated. We observe preferential transfer of antibodies capable of eliciting neutrophil phagocytosis and neutralization compared to other functions, pointing to selective transfer of certain functional antibodies to breastmilk. These data highlight the preferential transfer of SARS-CoV-2-specific IgA and IgM to breastmilk, accompanied by select IgG subpopulations, positioned to create a non-pathologic but protective barrier against coronavirus disease 2019 (COVID-19).</p>	<p>L'obiettivo di questo lavoro era definire la qualità e la funzionalità degli anticorpi del latte materno e nel siero materno dopo infezione da SARS-CoV-2 mediante sistemi sierologici in una coorte di 45 coppie di campioni sandue-latte appaiati. È stata rilevata una diversa risposta anticorpale specifica. Mentre nel sangue materno si realizza un'attivazione anti-spike IgG polifunzionale, nel latte materno la risposta anticorpale è caratterizzata dal passaggio di IgG seppur queste ultime funzionalmente attenuate rispetto a quelle sieriche ma preferenzialmente di IgA e IgM secretorie con capacità di anticorpi neutralizzanti e attivatori della fagocitosi dei neutrofili. Tale pattern si configura quale meccanismo per promuovere il trasferimento di anticorpi protettivi ma non infiammatori nel neonato. Inoltre è emerso che la severità della malattia impatta sul passaggio anticorpale nel latte materno, suggerendo che le madri con malattie più gravi e profili potenzialmente più infiammatori nel siero trasferiscono titoli più elevati di anticorpi meno funzionali nel latte materno.</p> <p>Commento: Lavoro interessante che stigmatizza il ruolo dell'immunità materna durante l'allattamento attraverso cui si trasferiscono anticorpi di diverse classi, IgG, IgM ed IgA: di questi, soprattutto gli anticorpi secretori IgA ed IgM proteggono senza provocare attività infiammatoria come gli anticorpi IgG. Questa regola è seguita anche dagli anticorpi secretori anti-SARS-CoV-2 neutralizzanti che vengono trasferiti attraverso il latte materno ai neonati che non hanno ancora una immunità "allenata", seppure matura e completa. Quindi una promozione all'allattamento da parte di madri che sono guarite da COVID, le quali trasferiscono al neonato soprattutto gli anticorpi secretori che proteggono e</p>
---	--	--

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

		<p>non inducono infiammazione, ed una attenzione a quelle con COVID o che hanno avuto una precedente infezione molto grave, perché queste ultime potrebbero trasferire anticorpi IgG ad alta affinità pro-infiammatori, che sarebbero dannosi per i neonati.</p>
<p>Frasca D, et al. Inter J Obesity</p> <p>The majority of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients with obesity are autoimmune and not neutralizing</p> <p><a href="https://www.nature.com/articles/s41366-021-01016-9">https://www.nature.com/articles/s41366-021-01016-9</a></p>	<p>Obesity decreases the secretion of SARS-CoV-2-specific IgG antibodies in the blood of COVID-19 patients. How obesity impacts the quality of the antibodies secreted, however, is not understood. Therefore, the objective of this study is to evaluate the presence of neutralizing versus autoimmune antibodies in COVID-19 patients with obesity.</p> <p>Thirty serum samples from individuals who tested positive for SARS-CoV-2 infection by RT-PCR were collected from inpatient and outpatient settings. Of these, 15 were lean (BMI &lt; 25) and 15 were obese (BMI ≥ 30). Control serum samples were from 30 uninfected individuals, age-, gender-, and BMI-matched, recruited before the current pandemic. Neutralizing and autoimmune antibodies were measured by ELISA. IgG autoimmune antibodies were specific for malondialdehyde (MDA), a marker of oxidative stress and lipid peroxidation, and for adipocyte-derived protein antigens (AD), markers of virus-induced cell death in the obese adipose tissue.</p> <p>SARS-CoV-2 infection induces neutralizing antibodies in all lean but only in few obese COVID-19 patients. SARS-CoV-2 infection also induces anti-MDA and anti-AD autoimmune</p>	<p>Studio analizzante l'attività dell'immunità umorale in campioni prelevati da 15 individui normopeso (BMI &lt; 25) e 15 individui obesi (BMI &gt; 30) risultati positivi all'infezione da SARS-CoV2. In questa popolazione, gli individui obesi hanno dimostrato di produrre, in corso di infezione, concentrazioni maggiori di autoanticorpi diretti verso molecole dello stress ossidativo e antigeni caratteristici del tessuto adiposo. Questi risultati suggeriscono che, negli individui con BMI &gt; 30, parte dell'aumentata gravità della malattia possa essere giustificata da una perdita della tolleranza al self.</p> <p>Commento : Interessante lavoro che conferma il ruolo dannoso dell'obesità sul sistema immunitario, rendendolo meno efficiente e, in alcune condizioni, inducendo una disregolazione dell'immunità stessa che può provocare autoimmunità, da un lato, e tumori, dall'altro. Nei soggetti obesi, il tessuto adiposo disfunzionale è caratterizzato da un'alterata secrezione di adipocitochine, che promuove uno stato infiammatorio cronico di bassa intensità (chronic low-grade inflammation), il quale, a sua volta, predispone a una serie di patologie allergiche e autoimmuni, come l'asma, la rinite allergica, l'artrite reumatoide e la psoriasi. Inoltre, l'obesità correla con una ridotta sorveglianza immunitaria e, di conseguenza, un maggior rischio di tumori.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

antibodies more in lean than in obese patients as compared to uninfected controls. Serum levels of these autoimmune antibodies, however, are always higher in obese versus lean COVID-19 patients. Moreover, because the autoimmune antibodies found in serum samples of COVID-19 patients have been correlated with serum levels of C-reactive protein (CRP), a general marker of inflammation, we also evaluated the association of anti-MDA and anti-AD antibodies with serum CRP and found a positive association between CRP and autoimmune antibodies.

In questo lavoro si evidenzia che obesi con infezione da SARS-CoV-2 sono più suscettibili a produrre autoanticorpi che riconoscono molecole dello stress ossidativo e antigeni che derivano dagli adipociti (le cellule del grasso) e si correlano con un incremento dell'inflammation, come mostrato dal parallelo incremento della protein C reattiva, una ben nota molecola marker di inflammation. Questo stato di iper-inflammation sarebbe molto pericoloso nel rendere la malattia COVID molto più grave. Questi dati confermano una volta di più l'importanza di stili di vita sani (alimentazione corretta, movimento fisico regolare, peso nella norma) e del controllo degli stati infiammatori nella prevenzione e nella cura sia delle patologie allergiche o autoimmuni, sia, a questo punto, anche del COVID.

**CLINICA E EPIDEMIOLOGIA**

**ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA**

**COMMENTO CRITICO : PROF. GIAMPIERO CAROSI**

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Marquez N et al. JAMA COVID-19 Incidence and Mortality in Federal and State Prisons Compared With the US Population, April 5, 2020, to April 3, 2021 <a href="https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784944">https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784944</a></p>	<p>Early in the COVID-19 pandemic, case and death rates in US prisons substantially exceeded national rates. Prison systems subsequently reported adopting several policies to contain COVID-19 spread, including limiting social interactions, distributing personal protective equipment, and expediting prisoner releases, although failures of infection prevention and control have been documented. We examined COVID-19 cases and deaths among US federal and state prisoners during the first 52 weeks of the pandemic and compared these rates with the overall US population, updating a previously published report analyzing COVID-19 incidence and mortality in prisons through June 6, 2020.</p>	<p>Studio osservazionale paragonante l'incidenza di COVID-19 e la relativa mortalità tra la popolazione generale degli Stati Uniti e la popolazione dei detenuti. Fino al 3 aprile 2021, lo studio riporta un tasso di incidenza cumulativa pari a 30.780 casi per 100.000 detenuti vs 9.350 casi per 100.000 abitanti. Il tasso di mortalità invece è risultato essere, rispettivamente, 199 e 81 morti per 100.000 detenuti e 100.000 abitanti.</p> <p>Commento: Il report conferma che la vita carceraria favorisce la trasmissibilità dell'infezione da COVID-19, ne aggrava il decorso, ne incrementa la mortalità in maniera significativa. E' necessario pertanto assumere misure di contenimento più stringenti. Questo è tanto più vero per l'Italia che soffre di un grave problema di sovraffollamento carcerario.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

<p>Ganslmeier M et al.</p> <p>Scientific reports</p> <p>The impact of weather on COVID-19 pandemic</p> <p><a href="https://www.nature.com/articles/s41598-021-01189-3">https://www.nature.com/articles/s41598-021-01189-3</a></p>	<p>Rising temperature levels during spring and summer are often argued to enable lifting of strict containment measures even in the absence of herd immunity. Despite broad scholarly interest in the relationship between weather and coronavirus spread, previous studies come to very mixed results. To contribute to this puzzle, the paper examines the impact of weather on the COVID-19 pandemic using a unique granular dataset of over 1.2 million daily observations covering over 3700 counties in nine countries for all seasons of 2020. Our results show that temperature and wind speed have a robust negative effect on virus spread after controlling for a range of potential confounding factors. These effects, however, are substantially larger during mealtimes, as well as in periods of high mobility and low containment, suggesting an important role for social behaviour.</p>	<p>Grosso studio esplorante gli effetti del clima sulla trasmissione di SARS-CoV2, analizzante un database di dati provenienti da 9 stati (Austria, Danimarca, Finlandia, Irlanda, Italia, Norvegia, Portogallo, Svezia e Stati Uniti), per oltre 1.2 milioni di rilevazioni. Questa analisi conferma l'associazione negativa tra forti venti e temperatura elevata nei confronti della diffusione del virus. Tale effetto, tuttavia, è risultato essere più pronunciato all'ora dei pasti, quando la trasmissione del virus è influenzata dalla decisione se assembrarsi all'aperto o in uno spazio chiuso. Tali risultati sembrerebbero suggerire l'importanza di aumentare le restrizioni sociali durante i mesi invernali.</p> <p>Commento: Viene documentato il forte effetto negativo sulla trasmissione di SARS-CoV-2 dell'innalzamento della temperatura e della presenza vento nella stagione primaverile e estiva. Questo effetto è particolarmente accentuato all'ora dei pasti e negli orari di più intenso traffico, il che indica come i comportamenti umani rappresentino un fattore anche più importante rispetto ai climatici ad influenzare la trasmissione del virus.</p>
<p>Bean DJ et al.</p> <p>Clinical Infectious Diseases</p> <p>SARS-CoV-2 reinfection associates with unstable housing and</p>	<p>We identified patients with SARS-CoV-2 infection and at least one repeat reverse transcription (RT) – polymerase chain reaction (PCR) result a minimum of 90 days after the initial positive test and prior to January 21, 2021. Those with a repeat positive test were deemed to have reinfection (n = 75), and those with only negative tests were classified as convalescents (n = 1,594). Demographics, coronavirus</p>	<p>Studio retrospettivo esplorante i fattori associati a reinfezione da SARS-CoV2 in campione di residenti dell'area di Boston, USA, tra il 12 marzo 2020 e il 21 gennaio 2021. I 75 casi di reinfezione, definiti con il riscontro di tampone nuovamente positivo a distanza di almeno 90 giorni dall'iniziale diagnosi, sono stati paragonati con un campione di 1.594 pazienti "persistentemente positivi". Le comorbidity non hanno dimostrato un'associazione significativa, mentre</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

occurs in the presence of antibodies

<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab940/6424810>

disease 2019 (COVID-19) severity, and treatment histories were obtained from the Boston Medical Center electronic medical record. Humoral responses were analyzed using SARS-CoV-2 specific enzyme linked immunosorbent assays and pseudovirus neutralizations in subset of reinfection (n = 16) and convalescent samples (n = 32). Univariate, multivariate, and time to event analyses were used to identify associations.

Individuals with reinfection had more frequent testing at shorter intervals compared to the convalescents. Unstable housing was associated with more than two-fold greater chance of reinfection. Pre-existing comorbidities and COVID-19 severity after the initial infection were not associated with reinfection. SARS-CoV-2 IgG levels and pseudovirus neutralization were not different within the early weeks after primary infection and at a time-point at least 90 days later in the two groups. In the convalescents, but not in those with reinfection, the late as compared to early humoral responses were significantly higher.

ciò si è verificato per l'instabilità abitativa. Inoltre, in questo studio le due popolazioni hanno presentato una risposta immunologica anticorpale simile, suggerendo che siano più i fattori socio-demografici, rispetto a stato immunologico e malattie croniche, a determinare il rischio di reinfettarsi.

Commento: La precarietà abitativa (assunta come marcatore di povertà) risulta in questo studio fattore associato a rischio di reinfezione. Pertanto si può considerare che i soggetti con fattori socio-demografici più scadenti è importante che vengano inclusi fra i gruppi "fragili" che beneficiano di una dose booster di vaccino. Tale assunto sembra essere confermato anche dai risultati di un'indagine sierologica condotta su un gruppo di soggetti vaccinati versus soggetti convalescenti. Nella sezione "descrizione" andrebbe meglio chiarita la definizione del gruppo di controllo "convalescenti" ("persistentemente positivi")

VACCINI

ESTENSORE : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO

COMMENTO CRITICO : PROF. ANTONIO CASSONE

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Walter E.B. et al. The NEJM Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age <a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2116298?articleToolbox=true">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2116298?articleToolbox=true</a></p>	<p>BACKGROUND: Safe, effective vaccines against coronavirus disease 2019 (Covid-19) are urgently needed in children younger than 12 years of age. METHODS: A phase 1, dose-finding study and an ongoing phase 2–3 randomized trial are being conducted to investigate the safety, immunogenicity, and efficacy of two doses of the BNT162b2 vaccine administered 21 days apart in children 6 months to 11 years of age. We present results for 5-to-11-year-old children. In the phase 2–3 trial, participants were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive two doses of either the BNT162b2 vaccine at the dose level identified during the open-label phase 1 study or placebo. Immune responses 1 month after the second dose of BNT162b2 were immunologically bridged to those in 16-to-25-year-olds from the pivotal trial of two</p>	<p>CONTENUTO : Trial clinico randomizzato, controllato volto ad analizzare il dosaggio, la sicurezza e l’immunogenicità, del vaccino per Sars-CoV2 BNT162b2 in una popolazione sana di età compresa tra i 6 mesi e gli 11 anni. Nel paper sono presenti i dati della popolazione dai 5 agli 11 anni, non ancora disponibili quelli delle fasce di età inferiori. Sono stati esclusi dallo studio bambini con pregressa infezione da Sars-CoV2 o con immunodeficit o in terapia con farmaci immunosoppressori. Il regime di somministrazione del vaccino consta di due dosi iniettate intramuscolo, a distanza di 21 giorni l’una dall’altra, al dosaggio di 10-20 o 30 µg (16 partecipanti per gruppo nella fase 1). In base all’immunogenicità e alla reattogenicità la dose di 10 µg è stata utilizzata per il prosieguo dello studio. Nella fase 2-3 del trial una popolazione di 2268 bambini è stata assegnata con un rapporto di 2:1 al gruppo ricevente il vaccino o il</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

30- $\mu$ g doses of BNT162b2. Vaccine efficacy against Covid-19 at 7 days or more after the second dose was assessed.

RESULTS During the phase 1 study, a total of 48 children 5 to 11 years of age received 10  $\mu$ g, 20  $\mu$ g, or 30  $\mu$ g of the BNT162b2 vaccine (16 children at each dose level). On the basis of reactogenicity and immunogenicity, a dose level of 10  $\mu$ g was selected for further study. In the phase 2–3 trial, a total of 2268 children were randomly assigned to receive the BNT162b2 vaccine (1517 children) or placebo (751 children). At data cutoff, the median follow-up was 2.3 months. In the 5-to-11-year-olds, as in other age groups, the BNT162b2 vaccine had a favorable safety profile. No vaccine-related serious adverse events were noted. One month after the second dose, the geometric mean ratio of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. (SARS-CoV-2) neutralizing titers in 5-to-11-year-olds to those in 16-to-25-year-olds was 1.04 (95% confidence interval [CI], 0.93 to 1.18), a ratio meeting the prespecified immunogenicity success criterion (lower bound of two-sided 95% CI,  $>0.67$ ; geometric mean ratio point estimate,  $\geq 0.8$ ). Covid-19 with onset 7 days or more after the second dose was reported in three recipients of the BNT162b2 vaccine and in 16 placebo recipients (vaccine efficacy, 90.7%; 95% CI, 67.7 to 98.3).

CONCLUSIONS A Covid-19 vaccination regimen consisting of two 10- $\mu$ g doses of BNT162b2 administered 21 days apart was found to be safe, immunogenic, and efficacious in children 5 to 11 years of age.

placebo. Non sono state evidenziate reazioni avverse severe nel gruppo dei vaccinati, con riscontro di un buon profilo di sicurezza. Tre casi di infezione da Sars-CoV2 sono stati riscontrati nel gruppo dei vaccinati, ad almeno sette giorni dalla seconda dose, 16 nel gruppo ricevente il placebo. In conclusione, un regime vaccinale con due dosi di BNT162b2, a distanza di 21 giorni ed al dosaggio di 10  $\mu$ g si è dimostrato sicuro, immunogenico ed efficace in una popolazione di bambini tra i 5 e gli 11 anni.

COMMENTO : Si tratta dei primi dati di uno studio sulla sicurezza e l'efficacia del vaccino Pfizer-BT in bambini di 6-11 anni reclutati in US, Spagna, Finlandia e Polonia. Immunizzati con due dosi di 10ug del vaccino. Quantunque i dati indichino un accettabile profilo di sicurezza ed una alta efficacia, essi dovrebbero essere considerati ancora preliminari per la ragione fondamentale che i bambini sotto trial sono stati troppo pochi (1518 vaccinati contro 750 con placebo). Questa così bassa numerosità ha due conseguenze : la prima, e più importante, è che un evento grave nei vaccinati (ad esempio, una ospedalizzazione per miocardite) che abbia una probabilità (comunque ragguardevole) di uno su mille ha un'alta probabilità di non essere osservata. Tenendo conto che il rischio di ospedalizzazione per COVID in questa fascia di età è, a detta degli Autori stessi, 1,1 su 100000, questa è da considerare una grave deficienza del trial. La seconda conseguenza è che i casi nei vaccinati e nei controlli sono comunque pochi e questo incide sull'intervallo di credibilità dell'efficacia, che è sì del 90% ma c'è il 95% di probabilità che cada fra il 65 ed il

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

		<p>95%. Se i dati fossero solo questi ed il beneficio fosse solo evitare che il bambino si ammali di COVID-19 i dati di questo trial non avrebbero giustificato l'approvazione neanche emergenziale evidentemente l'ente regolatorio americano dispone di ulteriori dati che giustificano questa autorizzazione.</p>
<p>Roozen G.V.T. et al. MedRxiv Tolerability, safety and immunogenicity of intradermal delivery of a fractional dose mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults as a dose sparing strategy <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.27.21261116v1.full.pdf">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.27.21261116v1.full.pdf</a></p>	<p>Background : There is an urgent need for fair and equitable access to safe and effective vaccines to end the COVID-19 pandemic. Shortages in reagents and vaccines are a major challenge, as well as limited knowledge on dose response relationship with mRNA COVID-19 vaccines. We explored intradermal fractional dose administration of a mRNA SARS-CoV-2/COVID-19 vaccine as a potential dose-sparing strategy. Methods: We conducted a proof-of-concept, dose-escalation, open-label, randomised-controlled vaccine trial (IDSCOVA) in healthy adults aged 18-30 years. To test initial safety, ten participants received 10 µg mRNA-1273 vaccine through intradermal injection at day 1 and 29. Following a favourable safety review, thirty participants were 1:1 randomised to receive 20 µg mRNA-1273 either intradermally or intramuscularly. The primary endpoint was tolerability and safety. The secondary endpoint was seroconversion and specific IgG concentration against SARS-CoV-2 spike S1 and Receptor Binding Domain (RBD) after the second dose at day 43. We compared results to two historical cohorts of non-hospitalised COVID-19 patients and vaccinated individuals. Findings Thirty-eight of forty</p>	<p>CONTENUTO : Trial clinico randomizzato controllato, finalizzato a testare una strategia di dose-sparing con somministrazione intradermica del vaccino a mRNA-1273 per Sars-CoV-2, in una popolazione sana tra i 18-30 anni, valutando la tollerabilità e la sicurezza. End-point secondario : sieroconversione e la concentrazione delle IgG specifiche contro la proteina spike S1 ed il RBP del Sars-CoV-2 . I partecipanti eleggibili nello studio appartengono ad una popolazione non vaccinata, non a rischio per COVID-19 severo, senza reazioni allergiche severe a pregresse vaccinazioni, senza storia di patologie autoimmuni o immunocompromissione, non in terapia con corticosteroidi, non in gravidanza. In una prima fase è stata testata la tollerabilità, la sicurezza e l'immunogenicità della somministrazione intradermica di due dosi da 10 µg del vaccino mRNA-1273, ad un intervallo di 28 giorni. Nella seconda fase 30 partecipanti sono stati randomizzati con un rapporto di 1:1 nel ricevere due dosi IM o ID da 20 µg con lo stesso intervallo di tempo. Non sono state riscontrate reazioni avverse serie nel corso dello studio, con reazioni sistemiche più frequenti nel gruppo che ha ricevuto il dosaggio più alto, ma ben tollerate. In tutti i 38 partecipanti che hanno completato lo studio è stata riscontrato un titolo anticorpale di IgG anti-spike e RBD maggiore rispetto ai controlli COVID-19 utilizzati (due coorti precedentemente</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>included participants (median age 25 years) completed the study. There were no serious adverse events. Self-reported local adverse reactions after intradermal delivery were mild, both in the 10 µg and the 20 µg group. In the higher dose group, systemic adverse reactions were more common, but still well tolerated. All 38 participants mounted substantially higher IgG-anti-S1 and IgG-anti-RBD concentrations at day 43 than COVID-19 controls. At day 43, anti-S1 (95% CI) was 1,696 (1,309-2,198) BAU/mL for the 10 µg intradermal group, 1,406 (953-5-2,074) BAU/mL for the 20 µg intramuscular group and 2,057 (1,421-2,975) BAU/mL for the 20 µg intradermal group. Anti-S1 was 107·2 (63-182·2) BAU/mL for the convalescent plasma control group and 1,558 (547·8-4,433) BAU/mL for the individuals vaccinated with 100 µg mRNA-1273. Interpretation Intradermal administration of 10 µg and 20 µg mRNA-1273 vaccine was well tolerated and safe, and resulted in a robust antibody response. Intradermal vaccination has the potential to be deployed for vaccine dose-sparing.</p>	<p>acquisite, PIENTER-Corona). La somministrazione intradermica, ad entrambi i dosaggi, è stata meglio tollerata ed ha elicitato una robusta risposta immunitaria.</p> <p>COMMENTO : Si tratta di uno studio preliminare ma molto interessante, in cui c'è una prima dimostrazione che il concetto di minidose vaccinale, che abbiamo con Cauda molto sostenuto per il vaccino Moderna, viene applicato congiuntamente alla somministrazione per via intradermica ( in genere molto efficiente ai fini dell'immunogenicità) per dimostrare una ottima tollerabilità (notevole il fatto che in questi adulti non c'è il tipico spiking degli effetti collaterali sistemici dopo la seconda dose ! come quando si usa la dose inter adel vaccino per via intramuscolare). L'immunogenicità è buona con un titolo anticorpale sovrapponibile a quello di adulti vaccinati con il vaccino ad alto dosaggio, almeno in un certo intervallo temporale. Sono dati che incoraggiano fortemente l'esecuzione un trial di efficacia vaccinale.</p>
<p>Angyal A. et al. The Lancet T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose</p>	<p>Background: Previous infection with SARS-CoV-2 affects the immune response to the first dose of the SARS-CoV-2 vaccine. We aimed to compare SARS-CoV-2-specific T-cell and antibody responses in health-care workers with and without previous SARS-CoV-2 infection following a single dose of the BNT162b2 (tozinameran; Pfizer–BioNTech)</p>	<p>CONTENUTO : Studio in vitro condotto nel Regno Unito, al fine di comparare la risposta anticorpale e delle cellule T specifiche per Sars-CoV2 dopo una singola dose di vaccino BNT162b2, in operatori sanitari con e senza una pregressa infezione da Sars-CoV2. Tra il dicembre 2020 ed il febbraio 2021, 119 operatori sanitari Sars-CoV2 naive e 145 convalescenti arruolati nello studio PITCH (4 ospedali nel</p>

in previously infected and SARS-CoV-2-naive UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-5247%2821%2900275-5>

mRNA vaccine. Methods: We sampled health-care workers enrolled in the PITCH study across four hospital sites in the UK (Oxford, Liverpool, Newcastle, and Sheffield). All health-care workers aged 18 years or older consenting to participate in this prospective cohort study were included, with no exclusion criteria applied. Blood samples were collected where possible before vaccination and 28 ( $\pm$ 7) days following one or two doses (given 3–4 weeks apart) of the BNT162b2 vaccine. Previous infection was determined by a documented SARS-CoV-2-positive RT-PCR result or the presence of positive anti-SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies. We measured spike-specific IgG antibodies and quantified T-cell responses by interferon- $\gamma$  enzyme-linked immunospot assay in all participants where samples were available at the time of analysis, comparing SARS-CoV-2-naive individuals to those with previous infection. Findings: Between Dec 9, 2020, and Feb 9, 2021, 119 SARS-CoV-2-naive and 145 previously infected health-care workers received one dose, and 25 SARS-CoV-2-naive health-care workers received two doses, of the BNT162b2 vaccine. In previously infected health-care workers, the median time from previous infection to vaccination was 268 days (IQR 232–285). At 28 days (IQR 27–33) after a single dose, the spike-specific T-cell response measured in fresh peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was higher in previously infected (n=76) than in infection-naive (n=45) health-care workers (median 284 [IQR 150–461] vs 55 [IQR 24–132]

Regno Unito) hanno ricevuto la prima dose del vaccino, 25 naive due dosi. Sono stati prelevati campioni di siero a prima della vaccinazione e in media 28 giorni dopo la somministrazione vaccinale. Su tali campioni sono stati analizzati i livelli di IgG spike-specifiche nel siero mentre la risposta cellulo-mediata è stata quantificata con un saggio di produzione di IFN-gamma da linfociti T presenti in colture linfo-monocitarie del sangue periferico. I livelli di IgG come già documentato in altri studi sono risultati più elevati nella popolazione precedentemente infetta anche rispetto al gruppo naive con due dosi, e vi erano anche sostanziali differenze nella risposta T a vantaggio dei soggetti previamente infettati quando si usavano PBMC di sangue fresco (dato non confermato quando si usavano PBMC criopreservati da tempo).. Tali evidenze puntano a dimostrare che una singola dose di tale vaccino a mRNA in persone con pregressa infezione possa garantire una ottima protezione contro il Sars-CoV2 anche contro le variants of concern, informazione che potrebbe risultare utile per ottimizzare le tempistiche e la distribuzione delle dosi nelle campagne vaccinali in atto e valutare in soggetti infettati l'eventuale uso di una seconda dose.

COMMENTO : Documenta in maniera esauriente e dettagliata quanto in qualche misura già si conosceva da pregressi dati, e di fatto alquanto ovvia e cioè che i soggetti con previa infezione da SARS fanno un priming immunologico contro la proteina Spike (e altri componenti virali, in particolare la nucleoproteina) e quindi rispondono ad una dose vaccinale assai più profondamente sia come

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

spot-forming units [SFUs] per 106 PBMCs;  $p < 0.0001$ ). With cryopreserved PBMCs, the T-cell response in previously infected individuals ( $n=52$ ) after one vaccine dose was equivalent to that of infection-naive individuals ( $n=19$ ) after receiving two vaccine doses (median 152 [IQR 119–275] vs 162 [104–258] SFUs/106 PBMCs;  $p=1.00$ ). Anti-spike IgG antibody responses following a single dose in 142 previously infected health-care workers (median 270 373 [IQR 203 461–535 188] antibody units [AU] per mL) were higher than in 111 infection-naive health-care workers following one dose (35 001 [17 099–55 341] AU/mL;  $p < 0.0001$ ) and higher than in 25 infection-naive individuals given two doses (180 904 [108 221–242 467] AU/mL;  $p < 0.0001$ ). Interpretation: A single dose of the BNT162b2 vaccine is likely to provide greater protection against SARS-CoV-2 infection in individuals with previous SARS-CoV-2 infection, than in SARS-CoV-2-naive individuals, including against variants of concern. Future studies should determine the additional benefit of a second dose on the magnitude and durability of immune responses in individuals vaccinated following infection, alongside evaluation of the impact of extending the interval between vaccine doses.

immunità umorale (anticorpi) che come immunità cellulo-mediata. Le differenze con operatori sanitari ma senza una previa infezione sono elevate ed ampiamente giustificano l'uso di una singola dose vaccinale, anche come sicurezza.

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

<p>Uriu K. et al.</p> <p>The NEJM</p> <p>Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum</p> <p><a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2114706?articleTools=true">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2114706?articleTools=true</a></p>	<p>Abstract non disponibile</p>	<p>CONTENUTO : Letter con focus su la neutralizzazione della variante Mu di Sars-CoV2 dal siero di convalescenti o pazienti vaccinati. I virus neutralization assays eseguiti con l'utilizzo di campioni di siero di 13 persone guarite dal COVID-19 nella prima fase della pandemia (da aprile a settembre 2020), hanno dimostrato che la variante mu è 10.6 volte più resistente alla neutralizzazione rispetto al ceppo B1. I saggi condotti con il siero di 14 persone vaccinate con BNT162b2 hanno mostrato che la variante di interesse mu è 9.1 volte più resistente rispetto al ceppo B1. Inoltre la variante mu si è dimostrata rispettivamente 1.5 volte più resistente al siero di vaccinati e 2 volte più resistente al siero dei convalescenti, rispetto alla variante beta.</p> <p>COMMENTO : variante mu più resistente di tutte le altre VOC alla neutralizzazione</p>
---	---------------------------------	--

### CLINICA E FISIOPATOLOGIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Roberto Cauda

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Orbea CP et al JAMA Network Open Association of Sleep-Related Hypoxia With Risk of COVID-19 Hospitalizations and Mortality in a Large Integrated Health System <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785921">https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785921</a></p>	<p><b>Importance</b> The influence of sleep-disordered breathing (SDB) and sleep-related hypoxemia in SARS-CoV-2 viral infection and COVID-19 outcomes remains unknown. Controversy exists regarding whether to continue treatment for SDB with positive airway pressure given concern for aerosolization with limited data to inform professional society recommendations.</p> <p><b>Objective</b> To investigate the association of SDB (identified via polysomnogram) and sleep-related hypoxia with (1) SARS-CoV-2 positivity and (2) World Health Organization (WHO)-designated COVID-19 clinical outcomes while accounting for confounding including obesity, underlying cardiopulmonary disease, cancer, and smoking history.</p> <p><b>Design, Setting, and Participants</b> This case-control study was conducted within the Cleveland Clinic Health System (Ohio and Florida) and included all patients who were tested for COVID-19 between March 8 and November 30, 2020, and who had an available sleep study record. Sleep indices and SARS-CoV-2 positivity were assessed with overlap propensity score weighting, and COVID-19 clinical outcomes were assessed using the institutional registry.</p> <p><b>Exposures</b> Sleep study-identified SDB (defined by frequency of apneas and hypopneas using the Apnea-Hypopnea Index [AHI]) and sleep-related hypoxemia (percentage of total sleep time at &lt;90% oxygen saturation [TST &lt;90]).</p>	<p>Studio caso-controllo sull'associazione di disturbi respiratori nel sonno (SDB) e ipossia sonno-relata (misurata come percentuale del tempo totale di sonno con una saturazione di ossigeno &lt;90% - TST &lt;90) con positività per SARS-CoV-2 e outcome clinici di COVID-19 secondo la scala utilizzata dall'OMS (ospedalizzazione, uso di ossigeno supplementare, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica o ECMO e morte). Nello studio sono stati inclusi 5402 pazienti ricoverati tra marzo e novembre 2020 testati per COVID-19 che avessero almeno una polisomnografia.</p> <p>All'analisi statistica non è stata evidenziata alcuna associazione tra SDB e positività per SARS-CoV-2. Il TST &lt;90 mediano risultava invece associato all'outcome clinico secondo la scala ordinale dell'OMS. All'analisi di sopravvivenza, l'ipossia sonno-relata si è dimostrata associata ad un aumento del rischio di ospedalizzazione e morte del 31% nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p><b>Main Outcomes and Measures</b> Outcomes were SARS-CoV-2 infection and WHO-designated COVID-19 clinical outcomes (hospitalization, use of supplemental oxygen, noninvasive ventilation, mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation, and death).</p> <p><b>Results</b> Of 350 710 individuals tested for SARS-CoV-2, 5402 (mean [SD] age, 56.4 [14.5] years; 3005 women [55.6%]) had a prior sleep study, of whom 1935 (35.8%) tested positive for SARS-CoV-2. Of the 5402 participants, 1696 were Black (31.4%), 3259 were White (60.3%), and 822 were of other race or ethnicity (15.2%). Patients who were positive vs negative for SARS-CoV-2 had a higher AHI score (median, 16.2 events/h [IQR, 6.1-39.5 events/h] vs 13.6 events/h [IQR, 5.5-33.6 events/h]; <math>P &lt; .001</math>) and increased TST &lt;90 (median, 1.8% sleep time [IQR, 0.10%-12.8% sleep time] vs 1.4% sleep time [IQR, 0.10%-10.8% sleep time]; <math>P = .02</math>). After overlap propensity score-weighted logistic regression, no SDB measures were associated with SARS-CoV-2 positivity. Median TST &lt;90 was associated with the WHO-designated COVID-19 ordinal clinical outcome scale (adjusted odds ratio, 1.39; 95% CI, 1.10-1.74; <math>P = .005</math>). Time-to-event analyses showed sleep-related hypoxia associated with a 31% higher rate of hospitalization and mortality (adjusted hazard ratio, 1.31; 95% CI, 1.08-1.57; <math>P = .005</math>).</p> <p><b>Conclusions and Relevance</b> In this case-control study, SDB and sleep-related hypoxia were not associated with increased SARS-CoV-2 positivity; however, once patients were infected with SARS-CoV-2, sleep-related hypoxia was an associated risk factor for detrimental COVID-19 outcomes.</p>	<p>In conclusione, SDB ed ipossia sonno-relata non risultano associate ad un aumentato rischio di positività per SARS-CoV-2 ma, nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2, l'ipossia sonno-relata rappresenta un fattore di rischio per outcome clinico negativo.</p> <p>Commento: E' un articolo interessante anche se come prima impressione sembra riguardare un argomento di nicchia quali le alterazioni del respiro nel sonno e la possibile ipossia sonno-relata in corso di infezione da SARS-CoV-2. Da questo studio emerge in modo chiaro che la presenza di disturbi del sonno non è un elemento che favorisce l'infezione. Una volta che questa si è però sviluppata l'ipossia sonno-relata gioca un ruolo importante nel determinare un aumento del rischio di ospedalizzazione di morte. Questo studio ancora una volta conferma che il polmone è un organo chiave nel corso di COVID-19.</p>
--	---	--

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

<p>Sattui SE et al</p> <p>The Lancet Reumatology</p> <p>Outcomes of COVID-19 in patients with primary systemic vasculitis or polymyalgia rheumatica from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry: a retrospective cohort study</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2665-9913(2021)2900316-7">https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2665-9913(2021)2900316-7</a></p>	<p>Background Patients with primary systemic vasculitis or polymyalgia rheumatica might be at a high risk for poor COVID-19 outcomes due to the treatments used, the potential organ damage cause by primary systemic vasculitis, and the demographic factors associated with these conditions. We therefore aimed to investigate factors associated with COVID-19 outcomes in patients with primary systemic vasculitis or polymyalgia rheumatica.</p> <p>Methods In this retrospective cohort study, adult patients (aged <math>\geq 18</math> years) diagnosed with COVID-19 between March 12, 2020, and April 12, 2021, who had a history of primary systemic vasculitis (antineutrophil cytoplasmic antibody [ANCA]-associated vasculitis, giant cell arteritis, Behçet's syndrome, or other vasculitis) or polymyalgia rheumatica, and were reported to the COVID-19 Global Rheumatology Alliance registry were included. To assess COVID-19 outcomes in patients, we used an ordinal COVID-19 severity scale, defined as: (1) no hospitalisation; (2) hospitalisation without supplemental oxygen; (3) hospitalisation with any supplemental oxygen or ventilation; or (4) death. Multivariable ordinal logistic regression analyses were used to estimate odds ratios (ORs), adjusting for age, sex, time period, number of comorbidities, smoking status, obesity, glucocorticoid use, disease activity, region, and medication category. Analyses were also stratified by type of rheumatic disease.</p> <p>Findings Of 1202 eligible patients identified in the registry, 733 (61.0%) were women and 469 (39.0%) were men, and their mean age was 63.8 years (SD 17.1). A total of 374 (31.1%) patients had polymyalgia rheumatica, 353 (29.4%) had ANCA-associated</p>	<p>Studio retrospettivo di coorte su pazienti adulti con diagnosi di COVID-19 tra marzo 2020 e aprile 2021 e con storia di vasculite primaria sistemica o polimialgia reumatica, con l'obiettivo di valutare i fattori associati ad una maggiore gravità dell'outcome clinico. L'outcome clinico è stato valutato utilizzando una scala ordinale di gravità per COVID-19: 1) no ospedalizzazione, 2) ospedalizzazione senza necessità di ossigeno, 3) ospedalizzazione con necessità di ossigeno o ventilazione, 4) morte. Nello studio sono stati inclusi 1202 pazienti, per 1020 di loro era disponibile il dato sull'outcome clinico.</p> <p>All'analisi di regressione logistica multivariata l'età, il genere maschile, le comorbidità, un dosaggio di prednisolone <math>&gt;10</math> mg/die e un'attività di malattia moderato-severa erano fattori correlati con una maggiore probabilità di outcome clinico sfavorevole.</p> <p>Nei pazienti con vasculite sistemica primaria e polimialgia reumatica la gravità della malattia COVID-19 è legata a molteplici fattori di rischio, per la maggior parte non modificabili, tra cui il trattamento con glucocorticoidi ad alto dosaggio.</p> <p>Commento: Questo studio retrospettivo della durata di un anno condotto sui dati presenti nel</p>
--	--	--

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>vasculitis, 183 (15.2%) had giant cell arteritis, 112 (9.3%) had Behçet's syndrome, and 180 (15.0%) had other vasculitis. Of 1020 (84.9%) patients with outcome data, 512 (50.2%) were not hospitalised, 114 (11.2%) were hospitalised and did not receive supplemental oxygen, 239 (23.4%) were hospitalised and received ventilation or supplemental oxygen, and 155 (15.2%) died. A higher odds of poor COVID-19 outcomes were observed in patients who were older (per each additional decade of life OR 1.44 [95% CI 1.31–1.57]), were male compared with female (1.38 [1.05–1.80]), had more comorbidities (per each additional comorbidity 1.39 [1.23–1.58]), were taking 10 mg/day or more of prednisolone compared with none (2.14 [1.50–3.04]), or had moderate, or high or severe disease activity compared with those who had disease remission or low disease activity (2.12 [1.49–3.02]). Risk factors varied among different disease subtypes.</p> <p>Interpretation Among patients with primary systemic vasculitis and polymyalgia rheumatica, severe COVID-19 outcomes were associated with variable and largely unmodifiable risk factors, such as age, sex, and number of comorbidities, as well as treatments, including high-dose glucocorticoids. Our results could be used to inform mitigation strategies for patients with these diseases.</p>	<p>registro della Global Rheumatology Alliance valuta l'impatto di SARS-CoV-2 su pazienti con vasculite primaria o polimialgia reumatica. Si tratta di pazienti affetti da patologie croniche che spesso richiedono la somministrazione di alte dosi di steroidi. Tra i vari fattori di rischio di aggravamento dalla malattia COVID-19 risulta un dosaggio di cortisone elevato. Credo sia a questo proposito necessaria una riflessione su questo risultato. Attualmente gli steroidi vengono impiegati dopo qualche iniziale esitazione, con un discreto successo nelle fasi avanzate di malattia quando a prevalere è l'iperinfiammazione. Da questo risultato emerge, seppur in maniera indiretta, che gli steroidi utili in fase avanzata potrebbero non esserlo se somministrati precocemente nel corso della malattia.</p>
<p>Cheon IS et al Science Immunology</p>	<p>Severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia survivors often exhibit long-term pulmonary sequelae, but the underlying mechanisms or associated local and systemic immune correlates are not known. Here, we have performed high-dimensional characterization of the pathophysiological and immune traits of</p>	<p>I pazienti che sopravvivono a una polmonite grave da COVID-19 spesso presentano sequele polmonari a lungo termine, anche se i meccanismi immunologici sistemici e locali correlati al danno polmonare non sono noti. In</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.2021.11.11741>

aged COVID-19 convalescents, and correlated the local and systemic immune profiles with pulmonary function and lung imaging. We found that chronic lung impairment was accompanied by persistent respiratory immune alterations. We showed that functional severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)–specific memory T and B cells were enriched at the site of infection compared with those of blood. Detailed evaluation of the lung immune compartment revealed that dysregulated respiratory CD8<sup>+</sup> T cell responses were associated with the impaired lung function after acute COVID-19. Single-cell transcriptomic analysis identified the potential pathogenic subsets of respiratory CD8<sup>+</sup> T cells contributing to persistent tissue conditions after COVID-19. Our results have revealed pathophysiological and immune traits that may support the development of lung sequelae after SARS-CoV-2 pneumonia in older individuals, with implications for the treatment of chronic COVID-19 symptoms.

questo studio gli autori mettono in correlazione i tratti immunologici e fisiopatologici dei pazienti convalescenti da COVID-19 con la funzionalità e l'imaging polmonare, scoprendo che le cellule B e T di memoria specifiche per SARS-CoV-2 sono presenti in quantità notevolmente maggiore nel compartimento polmonare piuttosto che nel sangue. Un'analisi dettagliata del compartimento immunologico polmonare ha mostrato inoltre che una risposta disregolata delle cellule T CD8<sup>+</sup> è associata con una peggiore funzionalità polmonare. L'individuazione del meccanismo immunologico che potrebbe essere alla base delle sequele polmonari post-COVID-19 potrebbe avere implicazioni per il trattamento dei sintomi a lungo termine.

Commento: Il cosiddetto long Covid è ormai una realtà clinica ben codificata tanto che l'OMS qualche settimana fa ha indicato le sue caratteristiche, pur specificando che trattandosi di una realtà in divenire con possibili nuove acquisizioni, questa definizione potrà essere eventualmente modificata nel tempo. In realtà se da un punto di vista clinico si sa già molto, non è così per quanto attiene i meccanismi patogenetici specie quelli di natura immunologica. Per questo motivo, questo studio è assai importante perché

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

		<p>indica che alla base del Long Covid ci potrebbe essere una disregolazione dei linfociti a fenotipo CD8. Resta evidentemente da comprendere quanto questa iniziale segnalazione (e quelle che eventualmente verranno) avranno un impatto positivo sul trattamento di questa forma morbosa.</p>
--	--	--

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

ESTENSORE : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO CICCOZZI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Tang CC, et al. Sci Rep Factors influencing the protective behavior of individuals during COVID-19: a transnational survey. <a href="https://www.nature.com/articles/s41598-021-01239-w.pdf">https://www.nature.com/articles/s41598-021-01239-w.pdf</a></p>	<p>To slow the spread of infectious disease, it is crucial to understand the engagement of protective behavior among individuals. The purpose of this study was to systematically examine individuals' protective behaviors and the associated factors across countries during COVID-19. This causal comparative study used a self-developed online survey to assess individuals' level of engagement with six protective behaviors. Analysis of variance and McNemar's test were employed for data analysis. Three hundred and eighty-four</p>	<p>Studio internazionale che indaga sulle variabili che influenzano i comportamenti protettivi per la trasmissione del COVID-19. Vengono messi in risalto le categorie più aderenti alle misure preventive e le motivazioni che potrebbero aver influenzato comportamenti più o meno ligi alle regole.</p> <p>COMMENTO : In questo articolo si descrive il lavoro fatto dai ricercatori sui comportamenti che possono influenzare l'adesione e l'aderenza alle misure protettive più comuni. Statisticamente è molto corretto l'uso dell'analisi della varianza ed il test di McNemar. 384 individui in tre differenti paesi sono stati oggetto di studio ( Taiwan Giuappone e Nord America). I risultati mostrano come partecipanti Hanno avuto un livello elevato di impegno nei comportamenti protettivi.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>responses were analyzed. The majority of participants lived in three areas: Taiwan, Japan, and North America. Overall, the participants reported a high level of engagement in protective behaviors. However, engagement levels varied according to several demographic variables. Hand hygiene and cleaning/ventilation are two independent behaviors that differ from almost all other protective behaviors. There is a need to target the population at risk, which demonstrates low compliance. Different strategies are needed to promote specific protective behaviors.</p>	
<p>Kim JM., et al. Viruses Viral Shedding among Re-Positive Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Positive Individuals in Republic of Korea.  file:///C:/Users/02436269/Downloads/viruses-13-02089.pdf</p>	<p>This study investigated the infectivity of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) in individuals who re-tested positive for SARS-CoV-2 RNA after recovering from their primary illness. We investigated 295 individuals with re-positive SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) test results and 836 of their close contacts. We attempted virus isolation in individuals with re-positive SARS-CoV-2 PCR test results using cell culture and confirmed the presence of neutralizing antibodies using serological tests. Viral culture was negative in all 108 individuals with re-positive SARS-CoV-2 PCR</p>	<p>Studio condotto in Corea che indaga sulla capacità infettante dei soggetti che presentano un nuovo tampone positivo per SARS-CoV-2 dopo essere guariti dalla malattia. Questa questione è estremamente cruciale nella gestione dei pazienti soprattutto in ospedale.</p> <p>COMMENTO : un interessante lavoro sulla capacità infettante di pazienti dopo essere guariti dalla malattia presentando un tampone positivo. 295 pazienti in studio con tampone positivo e 836 contatti stretti Sono stati evidenziati solamente 3 casi di contatti stretti due di loro avevano avuto contatto col caso indice e tutti e tre avevano evidenza anticorpale di passata infezione. Non è stata descritta alcuna evidenza di trasmissione tra individui test positivi dopo la malattia</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>test results in whom viral culture was performed. Three new cases of SARS-CoV-2 infection were identified among household contacts using PCR. Two of the three new cases had had contact with the index patient during their primary illness, and all three had antibody evidence of past infection. Thus, there was no laboratory evidence of viral shedding and no epidemiological evidence of transmission among individuals with re-positive SARS-CoV-2 PCR test results.</p>	
<p>Singanayagam A., et al. Lancet Infect Dis Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study.</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900648-4">https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900648-4</a></p>	<p>BACKGROUND: The SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant is highly transmissible and spreading globally, including in populations with high vaccination rates. We aimed to investigate transmission and viral load kinetics in vaccinated and unvaccinated individuals with mild delta variant infection in the community. METHODS: Between Sept 13, 2020, and Sept 15, 2021, 602 community contacts (identified via the UK contract-tracing system) of 471 UK COVID-19 index cases were recruited to the Assessment of Transmission and Contagiousness of COVID-19 in Contacts cohort study and contributed 8145 upper respiratory tract samples from daily sampling for up to 20 days. Household and non-household exposed contacts aged 5 years or</p>	<p>Lavoro sulla trasmissione della variante Delta tra i contatti domestici di persone con forme lievi di COVID-19 non ricoverate. La particolarità è il confronto tra i vaccinati e i non vaccinati in termini di tasso di contagio, ma anche di trend della carica virale e di tempi di negativizzazione.</p> <p>COMMENTO: lavoro molto interessante su tematiche importanti Gli autori in un anno di osservazioni su 602 contatti identificati grazie al loro sistema UK di contact tracing di 471 casi indice. Si sono analizzati i rischi di trasmissione per 231 contatti di 162 casi indice. Sono state inoltre comparati le cariche virali dei sogetti vaccinati con due dosi (29) con i non vaccinati(16) verso la variante delta</p> <p>We analysed transmission risk by vaccination status for 231 contacts exposed to 162 epidemiologically linked delta variant-infected index cases. We compared viral load trajectories from fully vaccinated individuals with delta infection (n=29) with</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

older were eligible for recruitment if they could provide informed consent and agree to self-swabbing of the upper respiratory tract. We analysed transmission risk by vaccination status for 231 contacts exposed to 162 epidemiologically linked delta variant-infected index cases. We compared viral load trajectories from fully vaccinated individuals with delta infection (n=29) with unvaccinated individuals with delta (n=16), alpha (B.1.1.7; n=39), and pre-alpha (n=49) infections. Primary outcomes for the epidemiological analysis were to assess the secondary attack rate (SAR) in household contacts stratified by contact vaccination status and the index cases' vaccination status. Primary outcomes for the viral load kinetics analysis were to detect differences in the peak viral load, viral growth rate, and viral decline rate between participants according to SARS-CoV-2 variant and vaccination status. FINDINGS: The SAR in household contacts exposed to the delta variant was 25% (95% CI 18-33) for fully vaccinated individuals compared with 38% (24-53) in unvaccinated individuals. The median time between second vaccine dose and study recruitment in fully vaccinated contacts was longer for infected individuals (median 101 days

unvaccinated individuals with delta (n=16). Gli autori concludono che la vaccinazione reduce il rischio di infezione da variante Delta e accelera la clearance virale. Tuttavia, gli individui completamente vaccinati hanno un picco di carica virale simile ai casi non vaccinati e possono trasmettere in modo efficiente l'infezione in ambienti domestici, anche a contatti completamente vaccinati.

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

[IQR 74-120]) than for uninfected individuals (64 days [32-97],  $p=0.001$ ). SAR among household contacts exposed to fully vaccinated index cases was similar to household contacts exposed to unvaccinated index cases (25% [95% CI 15-35] for vaccinated vs 23% [15-31] for unvaccinated). 12 (39%) of 31 infections in fully vaccinated household contacts arose from fully vaccinated epidemiologically linked index cases, further confirmed by genomic and virological analysis in three index case-contact pairs. Although peak viral load did not differ by vaccination status or variant type, it increased modestly with age (difference of 0.39 [95% credible interval -0.03 to 0.79] in peak log<sub>10</sub> viral load per mL between those aged 10 years and 50 years). Fully vaccinated individuals with delta variant infection had a faster (posterior probability >0.84) mean rate of viral load decline (0.95 log<sub>10</sub> copies per mL per day) than did unvaccinated individuals with pre-alpha (0.69), alpha (0.82), or delta (0.79) variant infections. Within individuals, faster viral load growth was correlated with higher peak viral load (correlation 0.42 [95% credible interval 0.13 to 0.65]) and slower decline (-0.44 [-0.67 to -0.18]).

INTERPRETATION: Vaccination reduces the risk

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>of delta variant infection and accelerates viral clearance. Nonetheless, fully vaccinated individuals with breakthrough infections have peak viral load similar to unvaccinated cases and can efficiently transmit infection in household settings, including to fully vaccinated contacts. Host-virus interactions early in infection may shape the entire viral trajectory.</p>	
--	--	--

PEDIATRIA

ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI

COMMENTO CRITICO : PROF. ANDREA PESSION

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Alfredo Tagarro et al. Eur J Pediatr</p> <p>Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children</p> <p><a href="https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00431-021-04306-6.pdf">https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00431-021-04306-6.pdf</a></p>	<p>We aimed to identify the spectrum of disease in children with COVID-19, and the risk factors for admission in paediatric intensive care units (PICUs). We conducted a multicentre, prospective study of children with SARS-CoV-2 infection in 76 Spanish hospitals. We included children with COVID-19 or multi-inflammatory syndrome (MIS-C) younger than 18 years old, attended during the first year of the pandemic. We enrolled 1200 children. A total of 666 (55.5%) were hospitalised, and 123 (18.4%) required admission to PICU. Most frequent major clinical syndromes in the cohort were mild syndrome (including upper respiratory tract infection and flu-like syndrome, skin or mucosae problems and asymptomatic), 44.8%; bronchopulmonary syndrome (including pneumonia, bronchitis</p>	<p>CONTENUTO : Studio di coorte prospettico multicentro condotto in 76 ospedali spagnoli con l'obiettivo di valutare le caratteristiche cliniche dei bambini affetti da COVID-19 e i fattori di rischio associati al ricovero in terapia intensiva. Sono stati arruolati 1200 bambini, di questi il 55,5% sono stati ricoverati e il 18,4% hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva. Le caratteristiche cliniche più frequenti erano l'infezione lieve (44.8%), la polmonite (18.5%), la febbre (16.2%), la MIS-C (10,6%), sindrome gastrointestinale (10%). I fattori di rischio associati al ricovero in ICU erano età, MIS-C, malattie cardiache croniche, asma o dispnea ricorrente, patologia epatica.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

and asthma flare), 18.5%; fever without a source, 16.2%; MIS-C, 10.6%; and gastrointestinal syndrome, 10%. In hospitalised children, the proportions were 28.5%, 25.7%, 16.5%, 19.1% and 10.2%, respectively. Risk factors associated with PICU admission were age in months (OR: 1.007; 95% CI 1.004 to 1.01), MIS-C (OR: 14.4, 95% CI 8.9 to 23.8), chronic cardiac disease (OR: 4.8, 95% CI 1.8 to 13), asthma or recurrent wheezing (OR: 2.5, 95% CI 1.2 to 5.2) and after excluding MIS-C patients, moderate/severe liver disease (OR: 8.6, 95% CI 1.6 to 47.6). However, asthmatic children were admitted into the PICU due to MIS-C or pneumonia, not due to asthma flare. Conclusion: Hospitalised children with COVID-19 usually present as one of five major clinical phenotypes of decreasing severity. Risk factors for PICU include MIS-C, elevation of inflammation biomarkers, asthma, moderate or severe liver disease and cardiac disease. What is Known: • All studies suggest that children are less susceptible to serious SARS-CoV-2 infection when compared to adults. Most studies describe symptoms at presentation. However, it remains unclear how these symptoms group together into clinically identifiable syndromes and the severity associated with them. What is New: • We have gathered the primary diagnoses into five major syndromes of decreasing severity: MIS-C, bronchopulmonary syndrome, gastrointestinal syndrome, fever without a source and mild syndrome. Classification of the children in one of the syndromes is unique and helps to assess the risk of critical illness and to define the spectrum of the disease instead of just describing symptoms and signs.

COMMENTO : interessante la proposta degli Autori di raggruppare le diagnosi di COVID-19 in età pediatrica in cinque sindromi principali di gravità decrescente : MIS-C, sindrome broncopolmonare, sindrome gastro-intestinale, febbre senza causa nota e la sindrome lieve. La classificazione dei bambini in una delle sindromi è uno strumento nuovo che può essere di supporto nel valutare il rischio di malattia critica all'esordio di essa e a definire lo spettro della malattia invece di descrivere solo sintomi e segni.

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

<p>Christopher M. Bartley et al.</p> <p>JAMA Neurol</p> <p>Anti-SARS-CoV-2 and Autoantibody Profiles in the Cerebrospinal Fluid of 3 Teenaged Patients With COVID-19 and Subacute Neuropsychiatric Symptoms</p> <p><a href="https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2785032">https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2785032</a></p>	<p><b>Importance</b> Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 have been reported in the pediatric population.</p> <p><b>Objective</b> To determine whether anti-SARS-CoV-2 and autoreactive antibodies are present in the cerebrospinal fluid (CSF) of pediatric patients with COVID-19 and subacute neuropsychiatric dysfunction.</p> <p><b>Design, Setting, and Participants</b> This case series includes 3 patients with recent SARS-CoV-2 infection as confirmed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction or IgG serology with recent exposure history who were hospitalized at the University of California, San Francisco Benioff Children’s Hospital and for whom a neurology consultation was requested over a 5-month period in 2020. During this period, 18 total children were hospitalized and tested positive for acute SARS-CoV-2 infection by reverse transcriptase-polymerase chain reaction or rapid antigen test.</p> <p><b>Main Outcomes and Measures</b> Detection and characterization of CSF anti-SARS-CoV-2 IgG and antineural antibodies.</p> <p><b>Results</b> Of 3 included teenaged patients, 2 patients had intrathecal anti-SARS-CoV-2 antibodies. CSF IgG from these 2 patients also indicated antineural autoantibodies on anatomic immunostaining. Autoantibodies targeting transcription factor 4 (TCF4) in 1 patient who appeared to have a robust response to immunotherapy were also validated.</p> <p><b>Conclusions and Relevance</b> Pediatric patients with COVID-19 and prominent subacute neuropsychiatric symptoms, ranging from severe anxiety to delusional psychosis, may have anti-SARS-CoV-</p>	<p><b>CONTENUTO:</b> Case series di 3 pazienti pediatriche affette da infezione da Sars-CoV-2 con coinvolgimento neuropsichiatrico subacuto. Due di questi avevano anticorpi anti-SARS-Cov-2 e anticorpi antineurali dosabili nel liquor. Sono stati inoltre dosati gli autoanticorpi anti-fattore di trascrizione 4 (TCF4) in un paziente che ha avuto una risposta importante all'immunoterapia.</p> <p><b>COMMENTO :</b> al momento non sappiamo con certezza quale sia il meccanismo alla base delle manifestazioni cliniche e se il quadro si accompagna alla presenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 o antineurali nel liquido cerebrospinale di pazienti pediatriche con COVID-19 e sintomi neuropsichiatrici. Questa serie di casi di 3 pazienti pediatriche con compromissione neuropsichiatrica subacuta suggerisce come il meccanismo patogenetico possa essere di tipo autoimmune. I pazienti pediatriche con COVID-19 e preminenti sintomi neuropsichiatrici subacuti, che vanno dall'ansia grave alla psicosi delirante, possono infatti presentare anticorpi anti-SARS-CoV-2 e antineurali nel loro CSF. Questi dati sono sufficienti per raccomandare uno studio sistematico dell'immunità umorale nel liquor cefalorachidiano dei pazienti pediatriche con coinvolgimento neuropsichiatrico da COVID-19 e suggeriscono come un'immunoterapia a base di immunoglobuline endovena e corticoterapia possa essere efficace consentendo una completa restitutio ad integrum nella maggioranza dei casi.</p>
--	---	---

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>2 and antineural antibodies in their CSF and may respond to immunotherapy.</p>	
<p>Emmanuel B Walter et al. N Engl J Med Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age <a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2116298?articleTools=true">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2116298?articleTools=true</a></p>	<p>Background: Safe, effective vaccines against coronavirus disease 2019 (Covid-19) are urgently needed in children younger than 12 years of age.</p> <p>Methods: A phase 1, dose-finding study and an ongoing phase 2-3 randomized trial are being conducted to investigate the safety, immunogenicity, and efficacy of two doses of the BNT162b2 vaccine administered 21 days apart in children 6 months to 11 years of age. We present results for 5-to-11-year-old children. In the phase 2-3 trial, participants were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive two doses of either the BNT162b2 vaccine at the dose level identified during the open-label phase 1 study or placebo. Immune responses 1 month after the second dose of BNT162b2 were immunologically bridged to those in 16-to-25-year-olds from the pivotal trial of two 30-<math>\mu</math>g doses of BNT162b2. Vaccine efficacy against Covid-19 at 7 days or more after the second dose was assessed.</p> <p>Results: During the phase 1 study, a total of 48 children 5 to 11 years of age received 10 <math>\mu</math>g, 20 <math>\mu</math>g, or 30 <math>\mu</math>g of the BNT162b2 vaccine (16 children at each dose level). On the basis of reactogenicity and immunogenicity, a dose level of 10 <math>\mu</math>g was selected for further study. In the phase 2-3 trial, a total of 2268 children were randomly assigned to receive the BNT162b2 vaccine (1517 children) or placebo (751 children). At data cutoff,</p>	<p>CONTENUTO : In questo studio vengono presentati i risultati dei trial clinici di fase 1 e 2-3 (tuttora in corso) per studiare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia di due dosi del vaccino Bnt162b2 somministrate a distanza di 21 giorni nei bambini dai 5 agli 11 anni. Durante lo studio di fase 1, sulla base della reattività e dell'immunogenicità, è stato selezionato una dose pari a 10 <math>\mu</math>g. Nella fase 2-3 dello studio, un totale di 1517 bambini sono stati assegnati a ricevere il vaccino Bnt162b2 e 751 bambini hanno ricevuto placebo ; i dati hanno mostrato che il profilo di sicurezza è favorevole, in particolare non sono stati rilevati gravi eventi avversi legati al vaccino. Un mese dopo la seconda dose, il titolo anticorpale soddisfaceva il criterio di successo dell'immunogenicità. Tre bambini che hanno ricevuto il vaccino Bnt162b2 e 16 che hanno ricevuto placebo hanno contratto Covid-19 dopo 7 giorni o più dalla la seconda dose (efficacia del vaccino, 90,7%).</p> <p>COMMENTO : Sebbene la COVID-19 sia generalmente più lieve nei bambini che negli adulti, a seguito di un'infezione primaria possono verificarsi sia una malattia grave sia complicanze a lungo termine. Al momento, inoltre, i bambini in età scolare rappresentano un'alta</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

	<p>the median follow-up was 2.3 months. In the 5-to-11-year-olds, as in other age groups, the BNT162b2 vaccine had a favorable safety profile. No vaccine-related serious adverse events were noted. One month after the second dose, the geometric mean ratio of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) neutralizing titers in 5-to-11-year-olds to those in 16-to-25-year-olds was 1.04 (95% confidence interval [CI], 0.93 to 1.18), a ratio meeting the prespecified immunogenicity success criterion (lower bound of two-sided 95% CI, &gt;0.67; geometric mean ratio point estimate, ≥0.8). Covid-19 with onset 7 days or more after the second dose was reported in three recipients of the BNT162b2 vaccine and in 16 placebo recipients (vaccine efficacy, 90.7%; 95% CI, 67.7 to 98.3).</p> <p>Conclusions: A Covid-19 vaccination regimen consisting of two 10-µg doses of BNT162b2 administered 21 days apart was found to be safe, immunogenic, and efficacious in children 5 to 11 years of age. (Funded by BioNTech and Pfizer; ClinicalTrials.gov number, NCT04816643.).</p>	<p>percentuale di casi di COVID-19 e giocano un ruolo importante nella trasmissione della infezione da SARS-CoV-2 ivi compresa la diffusione della variante B.1.617.2 (o delta) altamente trasmissibile. Anche i ricoveri dovuti alla COVID-19 tra i bambini sono costantemente in aumento con punte che hanno raggiunto recentemente in alcuni Paesi il massimo storico di 1,1 per 100.000 abitanti. La pandemia ha anche interrotto la frequenza scolastica e influenzato negativamente lo sviluppo sociale ed emotivo e la salute mentale anche dei bambini così come negli adolescenti. La disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci per i bambini in età scolare è dunque fondamentale e attesa dalla Pediatria che è innanzitutto medicina proattiva preventiva e sociale. Questo lavoro sarà parte della documentazione che le agenzie regolatorie internazionali e nazionali analizzeranno per poi procedere con l'autorizzazione alla messa in commercio di un vaccino che spetta a noi pediatri proporre e raccomandare ai genitori per la salvaguardia della salute del bambino e della società in cui si trova a crescere.</p>
	<p>Background. This case-control study aims to investigate the clinical characteristics in pediatric patients with pneumonia infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), influenza A, and human adenoviruses (HAdVs).</p> <p>Methods. Hospitalized pediatric patients with pneumonia infected with SARS-CoV-2 at Wuhan Children's Hospital and</p>	<p>CONTENUTO : Studio retrospettivo caso-controllo condotto in Cina con l'obiettivo di studiare le caratteristiche cliniche dei pazienti pediatrici affetti da</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

<p>Miao Liu et al.</p> <p>Clinical Pediatrics</p> <p>Comparison of the Epidemiological and Clinical Characteristics of Hospitalized Children With Pneumonia Caused by SARS-CoV-2, Influenza A, and Human Adenoviruses: A Case-Control Study</p> <p><a href="https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/00099228211058601">https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/00099228211058601</a></p>	<p>pneumonia infected with influenza A, and HAdVs at Qilu Children's Hospital were compared. Clinical manifestations, laboratory examinations, and imaging characteristics were analyzed.</p> <p>Results. The proportions of hyperpyrexia (54.3%, 33.9%), cough (100%, 99.2%), wheezing (45.7%, 53.7%), diarrhea (31.4%, 14.9%), and fever (100%, 75.2%) in patients with influenza A and HAdVs were higher than those of patients with SARS-CoV-2 (9.4%, <math>P &lt; .001</math>; 48.5%, <math>P &lt; .001</math>; 0%, <math>P &lt; .001</math>; 8.8%, <math>P = .002</math>; 41.5%, <math>P &lt; .001</math>; respectively). Laboratory examinations revealed the proportions of leukocytosis (37.1%, 52.9%), abnormal rates of neutrophils (40%, 40.5%), and lymphocytosis (42.9%, 65.3%) in influenza A and HAdV pneumonia groups were significantly higher than coronavirus disease 2019 (COVID-19) group (0%, <math>P &lt; .001</math>; 0%, <math>P &lt; .001</math>; 0%, <math>P &lt; .001</math>; respectively). The proportion of elevated procalcitonin (5.7%, 14%) in patients with influenza A and HAdVs was significantly lower than those in patients with SARS-CoV-2 (64%, <math>P &lt; .001</math>). In chest computed tomography, ground-glass opacities near the pleura were more common in patients with COVID-19 than those in patients with influenza A and HAdVs (32.7% vs 0% vs 0%, <math>P &lt; .001</math>).</p> <p>Conclusion. Fever, cough, and wheezing are more common in the influenza A and HAdVs groups, whereas procalcitonin and computed tomography findings are likely to be pronounced in COVID-19 pneumonia. It provides a variety of methods except polymerase chain reaction for differentiating COVID-19 pneumonia from influenza A and HAdVs pneumonia.</p>	<p>polmonite da SARS-CoV-2, influenza A e Adenovirus umani (Hadvs). L'analisi dei dati raccolti ha evidenziato che febbre, tosse, dispnea e diarrea sono più comuni nei bambini affetti da Influenza A e Hadvs, così come l'aumento dei globuli bianchi; invece l'aumento della procalcitonina e le alterazioni a vetro smerigliato evidenti all'esame TC sono più frequenti nei bambini con COVID-19.</p> <p>COMMENTO: oggi in considerazione della fase pandemica, nella pratica clinica la diagnosi di polmonite impone innanzitutto la diagnosi differenziale tra l'infezione da SARS-CoV-2 e quella da Adenovirus o Virus influenzale in particolare di ceppi di tipo A (H3N2, H1N1). Il lavoro conferma in un setting retrospettivo caso-controllo il profilo clinico laboratoristico differenziale relativamente semplice da confermare con la sola eccezione della necessità di eseguire una TC nei sospetti di COVID-19. Commentando questo articolo, non si può comunque non sottolineare come quest'anno sia attesa una forte recrudescenza dell'influenza e mai come in questo momento pandemico, con riduzione del ricorso a presidi individuali di protezione, si debba raccomandare anche nel bambino la vaccinazione anti-influenzale.</p>
--	--	--

**CLINICA E TERAPIA**

**Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze**

**Commento critico : Prof. Carlo Torti**

<b>Articolo</b>	<b>Abstract</b>	<b>Contenuto e Commento</b>
<p>Mazeraud A et al The Lancet Respiratory Medicine Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial <a href="https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2">https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2</a></p>	<p>Background Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a major complication of COVID-19 and is associated with high mortality and morbidity. We aimed to assess whether intravenous immunoglobulins (IVIg) could improve outcomes by reducing inflammation-mediated lung injury. Methods In this multicentre, double-blind, placebo-controlled trial, done at 43 centres in France, we randomly assigned patients (1:1) receiving invasive mechanical ventilation for up to 72 h with PCR confirmed COVID-19 and associated moderate-to-severe ARDS to receive either IVIg (2 g/kg over 4 days) or placebo. Random assignment was done with a web-based system and was stratified according to the participating centre and the duration of invasive mechanical ventilation before inclusion in the trial (&lt;12 h, 12–24 h, and &gt;24–72 h), and treatment was administered within the first 96 h of invasive mechanical ventilation. To minimise the risk of adverse events, the IVIg administration was divided into four perfusions of 0.5 g/kg each administered over at least 8 hours.</p>	<p>Trial randomizzato, controllato con placebo, multicentrico, in doppio cieco, condotto in 43 centri francesi con l'obiettivo di valutare se l'utilizzo di immunoglobuline per via endovenosa (IVIg) possa ridurre il danno polmonare infiammatorio e quindi migliorare l'outcome dei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) da COVID-19. Pazienti in ventilazione meccanica da un tempo &lt;72 ore con una diagnosi di COVID-19 confermata all'esame molecolare e con ARDS moderato-severa, sono stati randomizzati a ricevere IVIg 2g/kg in 4 giorni o placebo. il trattamento è stato somministrato entro le prime 96 ore di ventilazione meccanica.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

<p><u>213-2600%2821%2900440-9</u></p>	<p>Patients in the placebo group received an equivalent volume of sodium chloride 0.9% (10 mL/kg) over the same period. The primary outcome was the number of ventilation-free days by day 28, assessed according to the intention-to-treat principle. This trial was registered on <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04350580">ClinicalTrials.gov</a>, <a href="https://doi.org/10.1186/1745-6215-9-2600">NCT04350580</a>.</p> <p>Findings Between April 3, and October 20, 2020, 146 patients (43 [29%] women) were eligible for inclusion and randomly assigned: 69 (47%) patients to the IVIG group and 77 (53%) to the placebo group. The intention-to-treat analysis showed no statistical difference in the median number of ventilation-free days at day 28 between the IVIG group (0.0 [IQR 0.0–8.0]) and the placebo group (0.0 [0.0–6.0]; difference estimate 0.0 [0.0–0.0]; p=0.21). Serious adverse events were more frequent in the IVIG group (78 events in 22 [32%] patients) than in the placebo group (47 events in 15 [20%] patients; p=0.089).</p> <p>Interpretation In patients with COVID-19 who received invasive mechanical ventilation for moderate-to-severe ARDS, IVIG did not improve clinical outcomes at day 28 and tended to be associated with an increased frequency of serious adverse events, although not significant. The effect of IVIGs on earlier disease stages of COVID-19 should be assessed in future trials.</p>	<p>Lo studio ha incluso 146 pazienti, di cui 69 nel gruppo IVIG e 77 nel gruppo placebo. L'analisi statistica non ha mostrato differenze significative in termini di giorni liberi da ventilazione meccanica al giorno 28, mentre gli eventi avversi sono stati maggiori nel gruppo IVIG rispetto al gruppo placebo. Nei pazienti con COVID-19 in ventilazione meccanica per ARDS moderato-severa, la somministrazione di IVIG non migliora l'outcome clinico a 28 giorni e tende ad essere associato con una frequenza maggiore di eventi avversi, anche se non significativa.</p> <p>COMMENTO: In questo studio randomizzato controllato in doppio cieco, multicentrico, condotto esclusivamente in Francia, il trattamento con IVIG (<i>intravenous immunoglobulin</i>) in pazienti COVID-19 positivi e sottoposti a ventilazione meccanica per ARDS moderata-severa non si è dimostrato efficace né nel ridurre la durata della ventilazione meccanica né la mortalità al 28° giorno di osservazione. Inoltre gli autori segnalano come il trattamento con IVIG si correla a un aumento degli eventi avversi di tipo trombotico rispetto al gruppo di controllo e a un aumento della concentrazione plasmatica di interleuchina 13 che potrebbe essere implicata nel favorire la progressione della</p>
---------------------------------------	---	---

		<p>fibrosi polmonare in quanto si associa ad una maggiore infiammazione dell'epitelio bronchiale. Sulla base di questi risultati, gli autori sconsigliano quindi tale tipologia di trattamento per i pazienti con ARDS moderata- severa e COVID relata, in supporto respiratorio mediante ventilazione meccanica. I dati dello studio sono affidabili grazie al disegno dello stesso (randomizzato controllato in doppio cieco e multicentrico) e alla equa distribuzione delle caratteristiche dei pazienti (le comorbidità preesistenti e l'utilizzo di trattamenti concomitanti quali tocilizumab e corticosteroidi si distribuivano in egual misura tra i due gruppi in studio). Da notare inoltre che il 55% dei pazienti nel gruppo sperimentale e il 64% degli stessi nel gruppo di controllo avevano un'età maggiore o uguale ai 65 anni. Tuttavia possiamo evidenziare come tali risultati siano validi per pazienti in ventilazione meccanica ma in fase tardiva. Infatti, il tempo dall'esordio dei sintomi all'inizio della ventilazione meccanica invasiva era di 8 giorni e ben il 33% dei pazienti del gruppo sperimentale (vs. 30 % dei pazienti del gruppo placebo) venivano randomizzati a ricevere il trattamento con IVIG dopo 24-72 ore dall'inizio della ventilazione invasiva.</p>
--	--	---

Non si può escludere quindi che il trattamento con immunoglobuline per via endovenosa possa essere benefico in pazienti trattati più precocemente come già riportato in alcuni studi di letteratura:

- Nello studio di Xie *et al.* si evidenziava come l'utilizzo di IVIG entro 48 ore dall'entrata in terapia intensiva poteva ridurre significativamente la mortalità, la necessità di ricorrere alla ventilazione meccanica, la durata di degenza in terapia intensiva e la durata dell'ospedalizzazione.
- Lo studio di Herth *et al.* confermava questi risultati (la somministrazione precoce di IVIG si correlava con una minore durata dell'ospedalizzazione).

In conclusione, il *take home message* dello studio è sicuramente quello di non utilizzare il trattamento con immunoglobuline per via endovenosa nei pazienti con COVID-19 in ARDS ed in supporto respiratorio tramite ventilazione meccanica in fasi tardive di malattia.

Sarebbe invece ancora utile implementare studi randomizzati e controllati, possibilmente con un campione di pazienti numeroso, e condotti su

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

		<p>scala globale per stabilire l'efficacia dell'utilizzo di IVIG in pazienti degenti in terapia intensiva in fase precoce o addirittura in pazienti COVID-19 positivi con forme lievi – moderate di malattia che non necessitano di ricovero in terapia intensiva.</p>
<p>Pulvirenti F et al</p> <p>The Journal of Infectious Diseases</p> <p>SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination therapy in patients with COVID-19 and primary antibody deficiency</p> <p><a href="https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab554/6423060">https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab554/6423060</a></p>	<p>Previous reports highlighted the efficacy of SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies (mAbs) against COVID-19. Here we conducted a prospective study on clinical outcome and antiviral effect of mAbs added to standard of care therapy in SARS-CoV-2 infected patients with Primary Antibody Defects. Median time of SARS-CoV-2 qPCR positivity was shorter in eight patients treated with mAbs (22 days) than in ten patients treated with standard of care therapy only (37 days, <math>p=0.026</math>). Median time of SARS-CoV-2 qPCR positivity from mAbs administration was 10 days. SARS-CoV-2 mAbs treatment was effective and well-tolerated in patients with Primary Antibody Defects.</p>	<p>Studio prospettico sull'utilizzo di anticorpi monoclonali (mAbs) in aggiunta a terapia standard nel trattamento di pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e deficit anticorpali primari. Gli autori dimostrano che nei pazienti con deficit anticorpale primario che ricevono terapia con mAbs la durata della positività della PCR per SARS-CoV-2 è significativamente più breve (una mediana di 22 vs 37 giorni) rispetto ai pazienti che non ricevono mAbs.</p> <p>COMMENTO: Attualmente il numero di studi in pazienti con immunodeficienza primitiva ed infezione da SARS-CoV-2 è scarso; nei precedenti <i>reports</i>, i pazienti presentavano sintomatologia variabile e tasso di mortalità intorno al 10%. Sono stati arruolati in questo studio 18 pazienti affetti da immunodeficienza primitiva con età media di 52 anni; di questi, 14 erano sintomatici (6 sono stati ospedalizzati). I sintomi più comuni</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

erano febbre, tosse e dispnea. In 5 (28%) pazienti è stata evidenziata polmonite radiologica. La somministrazione di anticorpi monoclonali ha ridotto in maniera significativa la durata di positività del tampone per SARS-CoV-2 (22 giorni dalla comparsa dei sintomi; 10 giorni dalla somministrazione degli anticorpi).

Ciò che emerge da questo studio è come la somministrazione di anticorpi monoclonali in aggiunta alla terapia *standard*, in questa categoria di pazienti vulnerabili, influenzi positivamente la risposta virologica e clinica. Infatti, la maggior parte dei pazienti si è mantenuta persistentemente asintomatica, mentre solo due pazienti con severe sottostanti comorbidità hanno avuto necessità di ospedalizzazione. In sostanza, questa strategia terapeutica potrebbe ricoprire un ruolo cruciale in questa categoria di pazienti in cui la risposta alla vaccinazione risulta scarsamente efficace e la durata della replicazione virale potrebbe essere più lunga favorendo la selezione di mutanti virali resistenti alla stessa risposta immunitaria indotta dagli attuali vaccini. E' importante sottolineare però che, in questo studio, i pazienti sono stati sottoposti precocemente a trattamento con anticorpi monoclonali (tampone molecolare

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

		<p>effettuato entro un giorno dalla comparsa dei sintomi). Per tale motivo risulta importante un attento <i>follow-up</i> dei pazienti con immunodeficienza in modo da favorire una pronta somministrazione di anticorpi monoclonali per impedire l'evoluzione della infezione e accorciare quanto più possibile il periodo di positività. Al fine di rendere più facile l'accesso alle cure si sta valutando inoltre la possibilità di somministrare tale terapia oltre che per via endovenosa anche per via intramuscolare.</p>
--	--	---

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

### GLOBAL HEALTH E ASPETTI REGOLATORI

ESTENSORE : DOTT. GIANMARIA BALDIN

COMMENTO CRITICO : PROF. STEFANO VELLA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>S. Singh et al. The Lancet How an outbreak became a pandemic: a chronological analysis of crucial junctures and international obligations in the early months of the</p>	<p>Understanding the spread of SARS-CoV-2, how and when evidence emerged, and the timing of local, national, regional, and global responses is essential to establish how an outbreak became a pandemic and to prepare for future health threats. With that aim, the Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response has developed a chronology of events, actions, and recommendations, from December, 2019, when the first cases of COVID-19 were identified in China, to the end of March, 2020, by which time the outbreak had spread extensively worldwide and had been characterised as a pandemic. Datapoints are based on two literature reviews, WHO documents and correspondence, submissions to the Panel, and an expert verification process. The retrospective analysis of the chronology shows a dedicated initial response by WHO and some national governments, but also aspects of the response that</p>	<p>CONTENUTO: L'articolo effettua un'analisi retrospettiva dell'andamento della pandemia COVID-19 e delle misure intraprese per il suo contenimento nell'ottica di valutare la risposta internazionale e stimolare eventuali riforme compresa la creazione di Framework Convention on Pandemic Preparedness and Response.</p> <p>COMMENTO:</p> <p>La catastrofe causata dalla pandemia di COVID-19 è un segno di quanto sia vulnerabile fragile sia il nostro mondo. Il virus ha sconvolto le società, messo in grave pericolo la popolazione mondiale ed creato profonde disuguaglianze. Le divisioni e le disuguaglianze tra i paesi e all'interno di essi sono state esacerbate, e l'impatto è stato maggiore sulle persone più svantaggiate. È stata la peggiore crisi sanitaria e socioeconomica combinata a memoria d'uomo.</p>

## COVID-19 REPORT – VIII settimana

<p>COVID-19 pandemic</p> <p><a href="https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673621018973?token=6DF3AF9E0925952FBF0BCD7F8CC29EE0CF730A303F3FDF5E43FAB0A102C300136A347058DD9B601523B66A833F31DB64&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20211112124638">https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673621018973?token=6DF3AF9E0925952FBF0BCD7F8CC29EE0CF730A303F3FDF5E43FAB0A102C300136A347058DD9B601523B66A833F31DB64&amp;originRegion=eu-west-1&amp;originCreation=20211112124638</a></p>	<p>could have been quicker, including outbreak notifications under the International Health Regulations (IHR), presumption and confirmation of human-to-human transmission of SARS-CoV-2, declaration of a Public Health Emergency of International Concern, and, most importantly, the public health response of many national governments. The chronology also shows that some countries, largely those with previous experience with similar outbreaks, reacted quickly, even ahead of WHO alerts, and were more successful in initially containing the virus. Mapping actions against IHR obligations, the chronology shows where efficiency and accountability could be improved at local, national, and international levels to more quickly alert and contain health threats in the future. In particular, these improvements include necessary reforms to international law and governance for pandemic preparedness and response, including the IHR and a potential framework convention on pandemic preparedness and response.</p>	<p>Gli esperti avevano avvertito della minaccia di nuove malattie pandemiche e hanno sollecitato grandi cambiamenti, ma questo non è avvenuto. Non appena una minaccia sanitaria o un'epidemia mortale svanisce dalla memoria, la compiacenza prende il sopravvento in quello che è stato definito un ciclo di panico e negligenza.</p> <p>Ha causato una crisi così profonda e ampia che presidenti, primi ministri e capi di organismi internazionali e regionali devono ora urgentemente accettare la loro responsabilità di trasformare il modo in cui il mondo si prepara e risponde alle minacce sanitarie globali. Se non ora, quando?</p> <p>Il messaggio di questo articolo è chiaro: niente più pandemie !</p> <p>L'articolo elenca fallimenti e lacune nelle risposte internazionali e nazionali che devono essere corrette. Le attuali istituzioni, pubbliche e private, non sono riuscite a proteggere le persone da una pandemia devastante. Senza un cambiamento sostanziale, non riusciranno a prevenirne una futura.</p> <p>Cosa occorre fare quindi ?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>I. Applicare sistematicamente e rigorosamente misure di salute pubblica non farmaceutiche in ogni paese. Tutti i paesi devono avere una strategia esplicita, basata sull'evidenza, concordata al più alto livello di governo per ridurre la trasmissione di COVID-19.</li><li>II. I paesi ad alto reddito con una <i>pipeline</i> di vaccini e farmaci, dovrebbero impegnarsi a fornire ai 92 paesi a basso e</li></ol>
---	--	---

		<p>medio reddito del Gavi COVAX Advance Market Commitment, almeno un miliardo di dosi di vaccino non oltre il 2021 e più di due miliardi di dosi entro la metà del 2022, da rendere disponibili attraverso il COVAX e altri meccanismi coordinati.</p> <p>III. L'Organizzazione Mondiale del Commercio e l'OMS devono convocare i principali paesi produttori di vaccini e i produttori di farmaci (che stanno arrivando) per ottenere un accordo sulle licenze volontarie e sugli accordi di trasferimento tecnologico per i vaccini COVID-19 (anche attraverso il Medicines Patent Pool).</p> <p>IV. La produzione e l'accesso ai test e alle terapie COVID-19, compreso l'ossigeno, dovrebbero essere aumentati con urgenza nei paesi a basso e medio reddito.</p> <p>V. L'OMS deve sviluppare immediatamente una tabella di marcia per il breve termine, e scenari per la risposta a medio e lungo termine all'epidemia COVID-19, ma ovviamente con in mente la necessità di non trovarsi impreparati nel caso una pandemia di queste proporzioni dovesse ripresentarsi. Una cosa che sarebbe folle escludere a priori.</p>
--	--	---

M. Pelling et al.

Journal of  
Extreme Events

Synergies  
Between COVID-  
19 and Climate  
Change Impacts  
and Responses

<https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S2345737621310023>

The COVID-19 pandemic and anthropogenic climate change are global crises. We show how strongly these crises are connected, including the underlying societal inequities and problems of poverty, substandard housing, and infrastructure including clean water supplies. The origins of all these crises are related to modern consumptive industrialisation, including burning of fossil fuels, increasing human population density, and replacement of natural with human dominated ecosystems. Because business as usual is unsustainable on all three fronts, transformative responses are needed. We review the literature on risk management interventions, implications for COVID-19, for climate change risk and for equity associated with biodiversity, water and WaSH, health systems, food systems, urbanization and governance. This paper details the considerable evidence base of observed synergies between actions to reduce pandemic and climate change risks while enhancing social justice and biodiversity conservation. It also highlights constraints imposed by governance that can impede deployment of synergistic solutions. In contrast to the response to the COVID-19 pandemic, governance systems have procrastinated on addressing climate change and biodiversity loss as these are interconnected chronic crises. It is now time to address all three to avoid a multiplication of future crises across health, food, water, nature, and climate systems.

CONTENUTO: L'articolo evidenzia le connessioni tra la pandemia COVID-19 e i cambiamenti climatici e sulla necessità di una pronta risposta da parte dei governi.

COMMENTO:

Per commentare questo articolo riporto qui l'introduzione di un "policy paper" su ONE HEALTH sviluppato da un gruppo dell'Istituto Superiore di Sanità, all'interno del T20, di cui sono stato Co-Chair:

Il SARS-CoV-2, responsabile della pandemia COVID-19, è emerso e si è diffuso rapidamente in tutto il mondo con un devastante bilancio di morti e una perdita economica globale stimata in oltre 20 trilioni di euro.

La pandemia COVID-19 ha dimostrato che mentre le minacce alla salute globale possono essere innescate da singoli agenti, lo scenario che emerge è necessariamente quello che coinvolge una moltitudine di fattori (come quelli socio-economici, culturali, alimentari, ambientali) che colpiscono le comunità su scala globale, ben oltre gli effetti biologici specifici di un singolo agente. Per questo motivo, l'impatto del COVID-19 è stato definito "sindemico"; cioè determinato dalle interazioni aggregative o sinergiche con altre condizioni sanitarie, socio-economiche e ambientali avverse.

Allo stesso tempo, è fuorviante ricondurre una pandemia a un singolo fattore scatenante, senza considerare le cause reali e complesse, i determinanti e i driver che gli stanno dietro e hanno contribuito al verificarsi dell'evento.

Purtroppo, i sistemi sanitari operano in isolamento e la preparazione globale (sotto forma di raccolta e traduzione delle conoscenze, formazione del personale, procedure e piani necessari in caso di emergenza sanitaria), viene spesso effettuata senza coinvolgere tutte le discipline e le parti interessate. Questo oscura la caratterizzazione completa dei fattori di minaccia per la salute, la valutazione delle possibili conseguenze e degli impatti ineguali su paesi, comunità e settori della società.

L'approccio prevalente alle epidemie e alle pandemie cerca di controllare semplicemente i pericoli per la salute una volta che essi emergono (o riemergono), mentre un'efficiente strategia di preparazione globale dovrebbe valutare prontamente i molteplici fattori di rischio potenziali coinvolti prima che diventino una minaccia per prevenire o mitigare le conseguenze.

Il SARS-CoV-2, responsabile del COVID-19, deriva, secondo tutte le informazioni disponibili finora e come il 75% dei patogeni umani emergenti, dallo spillover da specie animali.

Si ritiene che nei mammiferi e negli uccelli esistano circa 1,67 milioni di virus non ancora descritti, di cui si stima che fino alla metà abbiano il potenziale di riversarsi nell'uomo (Dennis, 2018).

L'origine zoonotica della maggior parte dei patogeni emergenti, il ruolo cruciale svolto dalla specie umana nell'eccessivo sfruttamento dell'ambiente e la complessità dei driver socio-economici coinvolti nell'emergere e nel diffondersi delle epidemie richiedono un approccio One

Health per migliorare l'efficacia dei piani di prevenzione e preparazione alle prossime, possibili pandemie.

In altre parole, è chiaro che soltanto considerando insieme la salute umana, quella animale e la protezione dell'ambiente in cui viviamo (incluso il controllo del cambiamento climatico) potremmo evitare di innescare quei circoli viziosi che potrebbero portare a una possibile futura pandemia.

Il concetto è che se continuiamo ad alterare l'equilibrio tra animali e uomo, c'è un rischio reale che qualche spillover risucceda, tenendo anche presenti l'aumento della popolazione mondiale e il fatto che sempre più vivremo in grandi aree urbane.