

COVID-19 REPORT

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>M. Miguera et al. J Clin Virol. Evaluation of two RT-PCR screening assays for identifying SARS-CoV-2 variants https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653221002365</p>	<p>Abstract</p> <p>Background: The recent emergence of new SARS CoV-2 variants (variants of concern, VOC) that spread rapidly and may lead to immune escape has emphasized the urgent need to monitor and control their spread.</p> <p>Methods: We analyzed 2018 SARS-CoV-2 positive specimens collected between February 9 and March 22, 2021 using the ThermoFisher® TaqPath™ COVID-19 CE-IVD RT-PCR kit (TaqPath) and the ID solutions® ID™ SARS-CoV-2/UK/SA Variant Triplex RT-PCR (ID triplex) assay to screen for VOCs.</p> <p>Results: The ID triplex assay identified 62.8% of them as VOCs: 61.8% B.1.1.7 and 0.9% B.1.351/P.1. The agreement between the ID triplex results for B.1.1.7 and the TaqPath S gene target failure (SGTF)/S gene target late detection (SGTL) profile for this variant agreed very well ($k = 0.86$). A low virus load was the main cause of discrepancies. Sequencing discordant results with both assays indicated that the TaqPath assay detected the B.1.1.7 lineage slightly better. Both assays suggested that</p>	<p>Lo studio va a valutare la capacità della metodica ID triplex di rilevare le VOC e determinare il grado di correlazione con la metodica TaqPath, usata come metodica RT-PCR di screening. E' stata riscontrata una elevata concordanza fra le due metodiche nella rilevazione della variante B.1.1.7, la quale sembra inoltre associarsi a cariche virali più elevate. La metodica ID triplex sembra essere in grado di rilevare rapidamente ed efficacemente le tre varianti al momento prevalenti.</p> <p>Commento: E' certo che le indagini epidemiologiche che mirano alla individuazione delle nuove varianti virali di SARS-CoV-2 hanno significato solo se eseguite su larga scala. Tuttavia, una volta che le varianti si sono affermate in una determinata popolazione o a livello mondiale, come è il caso</p>

	<p>the virus loads of B.1.1.7 variants were significantly higher than those of non-B.1.1.7 strains. Only 10/20 B1.351/P.1 strains detected with the ID triplex assay were confirmed by sequencing.</p> <p>Conclusions: We conclude that the SGTF/SGTL profiles identified using the TaqPath assay and ID triplex results are suitable for detecting the B.1.1.7 lineage. The ID triplex assay, which rapidly determines all three current VOCs simultaneously, could be a valuable tool for limiting virus spread by supporting contact-tracing and isolation.</p>	<p>delle varianti prima alfa e poi delta, può essere utile dotare i singoli laboratori di saggi che permettano una rilevazione rapida ed efficace. Ciò allo scopo di adottare, se del caso, misure speciali e/o specifiche di contenimento. In questo ambito l'osservazione relativa alla messa a punto di un nuovo saggio molecolare assume una certa rilevanza nel panorama delle recenti acquisizioni.</p>
Arpan Acharya et al. J Virol. Discovery and evaluation of entry inhibitors for SARS-CoV-2 and its emerging variants. https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01437-21	<p>Abstract</p> <p>The outbreak of SARS-CoV-2 is responsible for the COVID-19 pandemic. Despite unprecedented research and developmental efforts, SARS-CoV-2-specific antivirals are still unavailable for the treatment of COVID-19. In most instances, SARS-CoV-2 infection initiates with the binding of spike glycoprotein to the host cell ACE2 receptor. Utilizing the crystal structure of the ACE2/Spike receptor-binding domain (S-RBD) complex (PDB file 6M0J) in a computer-aided drug design (CADD) approach, we identified and validated 5 potential inhibitors of S-RBD and ACE-2 interaction. Two of the five compounds, MU-UNMC-1 and MU-UNMC-2, blocked the entry of pseudovirus particles expressing SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. In live SARS-CoV-2 infection assays, both the compounds showed antiviral activity with IC₅₀ values in the micromolar range (MU-UNMC-1: IC₅₀= 0.67 μM and MU-UNMC-2: IC₅₀= 1.72 μM) in human bronchial epithelial cells. Furthermore, MU-UNMC-1 and MU-UNMC-2 effectively blocked the replication of rapidly transmitting variants of concern: South African variant B.1.351 (IC₅₀= 9.27 μM & 3.00 μM) and Scotland variant B.1.222 (IC₅₀= 2.64 μM & 1.39 μM) respectively. Following these assays, we conducted 'induced-fit (flexible) docking' to understand the binding mode of MU-UNMC-1/MU-UNMC-2 at the S-RBD/ACE2 interface. Our data showed that mutation N501Y (present in B.1.351 variant) alters the binding mode of MU-UNMC-2 such that it is partially exposed to the solvent and has reduced polar contacts. Finally, MU-UNMC-2 displayed high synergy with remdesivir (RDV), the only approved drug for treating hospitalized COVID-19 patients.</p>	<p>Lo studio mira a ricercare dei possibili inibitori dell'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula dell'ospite mediante un modello « computer-aided drug design ». Gli autori hanno rilevato cinque potenziali inibitori dell'ingresso di SARS-CoV-2, due dei quali esprimono attività antivirale sia per il ceppo classico che per le VOC emergenti sudafricana e scozzese ; inoltre, uno di tali inibitori possiede attività sinergica con il remdesivir.</p> <p>Commento : Esistono diverse situazioni logistiche e cliniche che non consentono la somministrazione del vaccino. Per questa ragione la ricerca di nuovi farmaci antivirali contro la replicazione di SARS-CoV-2 deve andare avanti. In questo ambito si colloca la ricerca pubblicata su J. Virology, la rivista più prestigiosa nell'ambito della virologia di base. Si tratta di osservazioni importanti sulla identificazione di inibitori della replicazione virale a livello dell'adsorbimento. I dati tuttavia necessitano di consolidamento soprattutto in relazione al loro utilizzo in vivo.</p>

Nacher M, et al. PLoS One Diagnostic accuracy and acceptability of molecular diagnosis of COVID-19 on saliva samples relative to nasopharyngeal swabs in tropical hospital and extra-hospital contexts: The COVISAL study. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437265/pdf/pone.0257169.pdf	<p>Abstract</p> <p>A prospective study was conducted among different intra and extra-hospital populations of French Guiana to evaluate the performance of saliva testing compared to nasopharyngeal swabs. Persons aged 3 years and older with mild symptoms suggestive of COVID-19 and asymptomatic persons with a testing indication were prospectively enrolled. Nasopharyngeal and salivary samples were stored at 4°C before analysis. Both samples were analyzed with the same Real-time PCR amplification of E gene, N gene, and RdRp gene. Between July 22th and October 28th, 1159 persons were included, of which 1028 were analyzed. When only considering as positives those with 2 target genes with Ct values <35, the sensitivity of RT-PCR on saliva samples was 100% relative to nasopharyngeal samples. Specificity positive and negative predictive values were above 90%. Across a variety of cultures and socioeconomic conditions, saliva tests were generally much preferred to nasopharyngeal tests and persons seemed largely confident that they could self-sample. For positive patients defined as those with the amplification of 2 specific target genes with Ct values below 35, the sensitivity and specificity of RT-PCR on saliva samples was similar to nasopharyngeal samples despite the broad range of challenging circumstances in a tropical environment.</p>	<p>Studio prospettico condotto in French Guiana che mira a valutare la performance del test salivare molecolare rispetto al tampone nasofaringeo molecolare. Sono stati inclusi nell'analisi 1028 pazienti. E' stata riscontrata una sensibilità del test salivare del 100%, un potere predittivo positivo e negativo di circa il 90%.</p> <p>Commento: Gli studi sulla potenzialità della saliva come campione biologico da utilizzare per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 sono molti. Essi hanno assunto una certa rilevanza soprattutto in riferimento all'utilizzo della saliva come campione di scelta in alcuni contesti/ambienti, per esempio quello scolastico. Il lavoro rappresenta un ulteriore passo di un percorso che tuttavia non si è ancora concluso vista, la non sovrapposizione assoluta tra risultati del tampone rinofaringeo con quelli ottenuti dalla saliva. Vale la pena di ribadire con forza che è fondamentale, dal punto di vista della virologia clinica, che ogni saggio venga utilizzato nel contesto giusto.</p>

ASPETTI DI TERAPIA INTENSIVA
ESTENSORE : DOTT.SSA ELEONORA TADDEI
COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Sulaiman I et al <i>Nature Microbiology</i> Microbial signatures in the lower airways of mechanically ventilated COVID-19 patients associated with poor clinical outcome https://www.nature.com/articles/s41564-021-00961-5</p>	<p>Respiratory failure is associated with increased mortality in COVID-19 patients. There are no validated lower airway biomarkers to predict clinical outcome. We investigated whether bacterial respiratory infections were associated with poor clinical outcome of COVID-19 in a prospective, observational cohort of 589 critically ill adults, all of whom required mechanical ventilation. For a subset of 142 patients who underwent bronchoscopy, we quantified SARS-CoV-2 viral load, analysed the lower respiratory tract microbiome using metagenomics and metatranscriptomics and profiled the host immune response. Acquisition of a hospital-acquired respiratory pathogen was not associated with fatal outcome. Poor clinical outcome was associated with lower airway enrichment with an oral commensal (<i>Mycoplasma salivarium</i>). Increased SARS-CoV-2 abundance, low anti-SARS-CoV-2 antibody response and a distinct host transcriptome profile of the lower airways were most predictive of mortality. Our data provide evidence that secondary respiratory infections do not drive mortality in COVID-19 and clinical management strategies should prioritize reducing viral replication and maximizing host responses to SARS-CoV-2.</p>	<p>Studio osservazionale prospettico su una coorte di 589 adulti trattati con ventilazione meccanica per COVID-19, di cui 142 sottoposti a broncoscopia : associazione della mortalità con una alta carica di SARS-CoV-2 nel BAL, una ridotta risposta antincorpale contro SARS-CoV-2 e un trascrittoma mostrante down-regolazione di meccanismi antinfiammatori e pro-apoptotici; non si dimostra invece una associazione con l'isolamento da BAL di patogeni nosocomiali.</p> <p>Commento : Lo studio tende a chiarire il ruolo delle infezioni polmonari secondarie in pazienti COVID 19 ventilati meccanicamente. Interessante il rilievo nei 142 pazienti sui 589 studiati e sottoposti a prelievo di materiale broncoscopico, di una downregolazione dei meccanismi antiinfiammatori e apoptotici. Lo studio conclude dando priorità alla replicazione virale e al potenziamento della risposta dell'ospite, negando un ruolo determinante delle infezioni secondarie respiratorie in termini di mortalità</p>

	<p>OBJECTIVE: Determine the characteristics of postintensive care syndrome in the cognitive, physical, and psychiatric domains in coronavirus disease 2019 ICU survivors.</p> <p>DESIGN: Single-center descriptive cohort study from April 21, to July 7, 2020.</p> <p>SETTING: Critical care recovery clinic at The Mount Sinai Hospital in New York City.</p> <p>PATIENTS: Adults who had critical illness due to coronavirus disease 2019 requiring an ICU stay of 7 days or more and who agreed to a telehealth follow-up in the critical care recovery clinic 1-month post hospital discharge.</p> <p>INTERVENTIONS: None.</p> <p>MEASURES AND MAIN RESULTS: Patient-reported outcome measures assessing physical and psychiatric domains were collected electronically, a cognitive test was performed by a clinician, and clinical data were obtained through electronic medical records. Outcome measures assessed postintensive care syndrome symptoms in the physical (Modified Rankin Scale, Dalhousie Clinical Frailty Scale, Neuro-Quality of Life Upper Extremity and Lower Extremity Function, Neuro-Quality of Life Fatigue), psychiatric (Insomnia Severity Scale; Patient Health Questionnaire-9; and Posttraumatic Stress Disorder Checklist for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition), and cognitive (Telephone Montreal Cognitive Assessment) domains. The 3-Level Version of Euro-QoL-5D was used to assess the physical and psychiatric domains. A diagnosis of postintensive care syndrome was made in cases with evidence of impairment in at least one postintensive care syndrome domain. We included 45 patients with a mean (sd) age of 54 (13) years, and 73% were male. Ninety-one percent of coronavirus disease 2019 ICU survivors fit diagnostic criteria for postintensive care syndrome. 86.7 % had impairments in the physical domain, 22 (48%) reported impairments in the psychiatric domain, and four (8%) had impairments on cognitive screening. We found that 58% had some degree of mobility impairment. In the psychiatric</p>	<p>Studio osservazionale che mostra una prevalenza di oltre 90% della sindrome « post-rianimazione » (PICS, definita sul piano fisico, psichiatrico e cognitivo) in una coorte di 45 pazienti dimessi dopo ricovero di almeno 7 giorni in terapia intensiva per COVID-19.</p> <p>Commento : I pazienti con COVID 19 che hanno avuto una malattia più severa e ricoverati in terapia intensiva pagano un prezzo pesante, con elevata probabilità di sviluppare una sindrome post Covid in termini fisici e neurocognitivi. Viene sottolineata l'importanza di elaborare una strategia di supporto e trattamento dopo il ricovero in Terapia Intensiva nelle forme più gravi. Nonostante il grande interesse, il limite dello studio è il campione relativamente piccolo della popolazione in studio che proviene da un unico centro universitario</p>
--	---	--

	<p>domain, 38% exhibited at least mild depression, and 18 % moderate to severe depression. Eighteen percent presented Posttraumatic Stress Disorder Checklist for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, scores suggestive of posttraumatic stress syndrome diagnosis. In the Telephone Montreal Cognitive Assessment, 9% had impaired cognition.</p> <p>CONCLUSIONS: Survivors of critical illness related to coronavirus disease 2019 are at high risk of developing postintensive care syndrome. These findings highlight the importance of planning for appropriate post-ICU care to diagnose and treat this population.</p>	
Ehrmann S et al The Lancet Respiratory Medicine Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8378833/	<p>Background : Awake prone positioning has been reported to improve oxygenation for patients with COVID-19 in retrospective and observational studies, but whether it improves patient-centred outcomes is unknown. We aimed to evaluate the efficacy of awake prone positioning to prevent intubation or death in patients with severe COVID-19 in a large-scale randomised trial.</p> <p>Methods : In this prospective, a priori set up and defined, collaborative meta-trial of six randomised controlled open-label superiority trials, adults who required respiratory support with high-flow nasal cannula for acute hypoxaemic respiratory failure due to COVID-19 were randomly assigned to awake prone positioning or standard care. Hospitals from six countries were involved: Canada, France, Ireland, Mexico, USA, Spain. Patients or their care providers were not masked to allocated treatment. The primary composite outcome was treatment failure, defined as the proportion of patients intubated or dying within 28 days of enrolment. The six trials are registered with ClinicalTrials.gov, NCT04325906, NCT04347941, NCT04358939, NCT04395144, NCT04391140, and NCT04477655.</p> <p>Findings : Between April 2, 2020 and Jan 26, 2021, 1126 patients were enrolled and randomly assigned to awake prone positioning (n=567) or standard care (n=559). 1121 patients (excluding five who withdrew from the study) were included in the intention-to-</p>	<p>Meta-trial clinico su oltre 1100 pazienti ricoverati in 6 Paesi diversi per COVID-19 con necessità di ossigenoterapia ad alti flussi: far assumere al paziente (cosciente) la posizione prona riduce il rischio di intubazione e decesso a 28 giorni.</p> <p>Commento: La posizione prona dei pazienti con quadri severi di sindromi da distress respiratorio acuto (ARDS) si è dimostrata essere una misura semplice ed efficace per migliorare “l’outcome” e la sopravvivenza. L’utilizzo della posizione prona nei pazienti svegli e collaboranti che ricevono l’alto flusso di ossigeno è stata usata finora largamente senza la dimostrazione piena di efficacia. Questa meta-trial di 6 studi randomizzati e controllati, analizzando un grande numero di pazienti, conclude che l’adozione della posizione prona nei soggetti svegli con COVID 19 e con O2 ad alti flussi è una procedura sicura e scevra da maggiori effetti negativi e riduce significativamente la necessità della ventilazione invasiva con il tubo endotracheale. Forte è il suggerimento di implementare le cure ai COVID 19 più severi con l’adozione routinaria di questa procedura Il punto di forza dello studio è il coinvolgimento</p>

	<p>treat analysis. Treatment failure occurred in 223 (40%) of 564 patients assigned to awake prone positioning and in 257 (46%) of 557 patients assigned to standard care (relative risk 0·86 [95% CI 0·75–0·98]). The hazard ratio (HR) for intubation was 0·75 (0·62–0·91), and the HR for mortality was 0·87 (0·68–1·11) with awake prone positioning compared with standard care within 28 days of enrolment. The incidence of prespecified adverse events was low and similar in both groups.</p> <p>Interpretation : Awake prone positioning of patients with hypoxaemic respiratory failure due to COVID-19 reduces the incidence of treatment failure and the need for intubation without any signal of harm. These results support routine awake prone positioning of patients with COVID-19 who require support with high-flow nasal cannula.</p>	<p>internazionale di centri operanti in Europa, Nord e Sud America, con risultati riproducibili.</p>
Siddiqui S et al The Lancet Respiratory Medicine Pathological disease in the lung periphery after acute COVID-19 https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00378-7/fulltext	<p>These observations point to a high burden of respiratory symptomatology in patients with long COVID. Studies that have evaluated lung function after COVID-19 are limited to patients who were hospitalised. However, follow-up data are available in approximately 1000 individuals for 2–7 months after infection, and in 83 individuals with 12 months' follow-up. The group mean data from these studies have consistently shown a normal ratio of FEV1 to forced vital capacity (FVC), with a normal forced expiratory flow at 25–75% where reported. The largest of these studies found that 10% of the participants had evidence of airflow obstruction, but this finding was in line with the proportion that had pre-existing obstructive lung disease. By contrast, most but not all of these studies reported abnormal lung diffusion in approximately one-third of patients.</p>	<p>Disamina delle evidenze sulla persistenza di sintomi dopo l'infezione da SARS-CoV-2 ("long COVID"): essa appare frequente, fino al 30-50% in chi è stato ricoverato per COVID-19. Le prove di funzionalità respiratoria e in particolare lo studio della diffusione di CO (DLCO), influenzata dal danno capillare, appare il metodo di screening più affidabile.</p> <p>Commento: Studio solido su una popolazione di 1000 pazienti sulle sequele post Covid puntando l'accento sui deficit respiratori persistenti nei mesi successivi al ricovero. La preesistenza della bronchite cronica ostruttiva esita in un quadro di maggior serietà post ricovero. Importante quindi focalizzare l'attenzione su questa categoria di pazienti fragili.</p>
Schultz MJ et al The Lancet Respiratory Medicine	<p>These findings show the real distinction between COVID-19-associated ARDS and ARDS due to other causes—it is the sheer numbers of patients that make the difference. Health-care systems had to function, and still are functioning, under immense stress, with shortages of beds and ventilators causing delays and</p>	<p>La mortalità per COVID-19 in pazienti di gravità comparabile non sembra la stessa in Paesi a reddito alto e medio-basso: gli Autori di questo commento osservano come il ritardato ricovero in Rianimazione per carenza di posti possa spiegare la differenza. In uno scenario del genere la scelta della</p>

<p>Battling COVID-19-related mortality: from a fight for ventilators to a cry for oxygen</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00267-8/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email</p>	<p>denials, all resulting in massive numbers of deaths in many countries. Not surprisingly, the world fought back, with many initiatives to develop simpler and cheaper ventilators, many of which got approval for emergency use.</p>	<p>ventilazione non invasiva (alti flussi contro CPAP) è necessariamente influenzata dalla disponibilità di ossigeno, fattore ultimo che incide sulla mortalità dei pazienti.</p> <p>Commento: Il lavoro pone un importante quesito etico per cui la carenza di risorse nei paesi a minor reddito e la mancanza di disponibilità di posti letto intensivi agiscono come determinanti della mortalità dei pazienti più seri affetti da COVID 19. Viene suggerito lo sviluppo e utilizzo di attrezzature semplici e a basso costo come ventilatori meccanici con funzioni essenziali, onde supplire a tali carenze</p>
<p>Banoei MM et al Critical Care Machine-learning-based COVID-19 mortality prediction model and identification of patients at low and high risk of dying</p> <p>https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03749-5</p>	<p>Background : The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by the SARS-CoV2 virus has become the greatest health and controversial issue for worldwide nations. It is associated with different clinical manifestations and a high mortality rate.</p> <p>Predicting mortality and identifying outcome predictors are crucial for COVID patients who are critically ill. Multivariate and machine learning methods may be used for developing prediction models and reduce the complexity of clinical phenotypes.</p> <p>Methods : Multivariate predictive analysis was applied to 108 out of 250 clinical features, comorbidities, and blood markers captured at the admission time from a hospitalized cohort of patients (N = 250) with COVID-19. Inspired modification of partial least square (SIMPLS)-based model was developed to predict hospital mortality. Prediction accuracy was randomly assigned to training and validation sets. Predictive partition analysis was performed to obtain cutting value for either continuous or categorical variables. Latent class analysis (LCA) was carried to cluster the patients with COVID-19 to identify low- and high-risk patients. Principal component analysis and LCA were used to find a subgroup of survivors that tends to die.</p> <p>Results : SIMPLS-based model was able to predict hospital mortality in patients with COVID-19 with moderate predictive</p>	<p>Studio di machine learning alla ricerca di predittori di mortalità intraospedaliera per COVID-19, includendo comorbidità, caratteristiche cliniche ed esami di laboratorio al momento del ricovero in 250 pazienti: emergono come principali fattori associati a mortalità la coronaropatia, il diabete, l'alterazione dello stato di coscienza, una età superiore a 65 anni, la demenza, valori ematici elevati di proteina C reattiva, protrombina e lattati.</p> <p>Commento: Studio utile a preparare un planning di grande attenzione terapeutica per i pazienti con COVID 19 a maggior rischio di morte identificati attraverso l'algoritmo dell'intelligenza artificiale</p>

	<p>power ($Q_2 = 0.24$) and high accuracy ($AUC > 0.85$) through separating non-survivors from survivors developed using training and validation sets. This model was obtained by the 18 clinical and comorbidities predictors and 3 blood biochemical markers. Coronary artery disease, diabetes, Altered Mental Status, age > 65, and dementia were the topmost differentiating mortality predictors. CRP, prothrombin, and lactate were the most differentiating biochemical markers in the mortality prediction model. Clustering analysis identified high- and low-risk patients among COVID-19 survivors.</p> <p>Conclusions : An accurate COVID-19 mortality prediction model among hospitalized patients based on the clinical features and comorbidities may play a beneficial role in the clinical setting to better management of patients with COVID-19. The current study revealed the application of machine-learning-based approaches to predict hospital mortality in patients with COVID-19 and identification of most important predictors from clinical, comorbidities and blood biochemical variables as well as recognizing high- and low-risk COVID-19 survivors.</p>	
Ren-qi Y et al World Journal of Emergency Medicine Development of septic shock and prognostic assessment in critically ill patients with coronavirus disease outside Wuhan, China https://www.proquest.com/openview/59832b56913f5ce23d94c1349c11436f/1?pq-	<p>BACKGROUND: The study aims to illustrate the clinical characteristics and development of septic shock in intensive care unit (ICU) patients confirmed with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, and to perform a comprehensive analysis of the association between septic shock and clinical outcomes in critically ill patients with coronavirus disease (COVID-19).</p> <p>METHODS: Patients confirmed with SARS-CoV-2 infection, who were admitted to the ICU of the Third People's Hospital of Shenzhen from January 1 to February 7, 2020, were enrolled. Clinical characteristics and outcomes were compared between patients with and without septic shock.</p> <p>RESULTS: In this study, 35 critically ill patients with COVID-19 were included. Among them, the median age was 64 years (interquartile range [IQR] 59–67 years), and 10 (28.4%) patients were female. The median ICU length of stay was 16 days (IQR 8–</p>	<p>Su 35 pazienti ricoverati in Rianimazione all'inizio della pandemia di COVID-19 (gennaio-febbraio 2020) in Cina, oltre un quarto ha presentato shock settico con prognosi peggiore in termini di disfuzione d'organo e mortalità rispetto agli altri.</p> <p>Commento: Lo studio pone l'accento su come anche il COVID 19 possa esitare nello shock settico che è uno dei quadri più pericoloso e devastante nei pazienti ricoverati in terapia intensiva. Il campione è limitato ma il segnale in parte confermato da altri studi internazionali è forte e preoccupante.</p>

origsite=gscholar&cbl=2050688	<p>23 days). Three (8.6%) patients died during hospitalization. Nine (25.7%) patients developed septic shock in the ICU, and these patients had a significantly higher incidence of organ dysfunction and a worse prognosis than patients without septic shock.</p> <p>CONCLUSIONS: Septic shock is associated with a poor outcome in critically ill COVID-19 patients and is one of the hallmarks of the severity of patients receiving ICU care. A dysregulated immune response, uncontrolled inflammation, and coagulation disorders are strongly associated with the development and progression of COVID-19-related septic shock.</p>	
Berges AJ et al JAMA Otolaryngology Quantifying Viral Particle Aerosolization Risk During Tracheostomy Surgery and Tracheostomy Care https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2782370	<p>Importance During respiratory disease outbreaks such as the COVID-19 pandemic, aerosol-generating procedures, including tracheostomy, are associated with the risk of viral transmission to health care workers.</p> <p>Objective To quantify particle aerosolization during tracheostomy surgery and tracheostomy care and to evaluate interventions that minimize the risk of viral particle exposure.</p> <p>Design, Setting, and Participants This comparative effectiveness study was conducted from August 2020 to January 2021 at a tertiary care academic institution. Aerosol generation was measured in real time with an optical particle counter during simulated (manikin) tracheostomy surgical and clinical conditions, including cough, airway nebulization, open suctioning, and electrocautery. Aerosol sampling was also performed during <i>in vivo</i> swine tracheostomy procedures ($n = 4$), with or without electrocautery. Fluorescent dye was used to visualize cough spread onto the surgical field during swine tracheostomy. Finally, 6 tracheostomy coverings were compared with no tracheostomy covering to quantify reduction in particle aerosolization.</p> <p>Main Outcomes and Measures Respirable aerosolized particle concentration.</p> <p>Results Cough, airway humidification, open suctioning, and electrocautery produced aerosol particles substantially above baseline. Compared with uncovered tracheostomy, decreased aerosolization was found with the use of tracheostomy coverings,</p>	<p>Confronto fra diversi metodi di gestione della tracheostomia – simulati su animale e su manichino - al fine di ridurre l'emissione di aerosol e dunque il rischio di trasmissione aerea di agenti infettanti: l'utilizzo di filtri HME (scambiatori di calore e umidità) e di una maschera chirurgica sovrapposta appare la soluzione più efficace.</p> <p>Commento: Lettera sperimentale di estremo interesse per la proposizione di una soluzione semplice ad un problema delicato: la diffusione ambientale delle secrezioni espulse con la tosse o le manovre di aspirazione nei pazienti tracheostomizzati con il COVID 19, ricoverati in terapia intensiva. Nonostante l'utilizzo dei mezzi di protezione individuali, la condizione può rappresentare un rischio per gli operatori sanitari. La semplice soluzione di apporre una mascherina chirurgica sulla tracheostomia non causa problemi e riduce significamente la disseminazione nell'ambiente delle goccioline infette e conseguente trasmissione virale.</p>

including a cotton mask (73.8% [(95% CI, 63.0%-84.5%]; d = 3.8), polyester gaiter 79.5% [95% CI, 68.7%-90.3%]; d = 7.2), humidification mask (82.8% [95% CI, 72.0%-93.7%]; d = 8.6), heat moisture exchanger (HME) (91.0% [95% CI, 80.2%-101.7%]; d = 19.0), and surgical mask (89.9% [95% CI, 79.3%-100.6%]; d = 12.8). Simultaneous use of a surgical mask and HME decreased the particle concentration compared with either the HME (95% CI, 1.6%-12.3%; Cohen d = 1.2) or surgical mask (95% CI, 2.7%-13.2%; d = 1.9) used independently. Procedures performed with electrocautery increased total aerosolized particles by 1500 particles/m³ per 5-second interval (95% CI, 1380-1610 particles/m³ per 5-second interval; d = 1.8). Conclusions and Relevance The findings of this laboratory and animal comparative effectiveness study indicate that tracheostomy surgery and tracheostomy care are associated with significant aerosol generation, putting health care workers at risk for viral transmission of airborne diseases. Combined HME and surgical mask coverage of the tracheostomy was associated with decreased aerosolization, thereby reducing the risk of viral transmission to health care workers.

ASPETTI MEDICO-LEGALI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO
COMMENTO CRITICO : PROF. PAOLO ARBARELLO

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
De-Giorgio F, et al. Int J Environ Res Public Health. Dying "from" or "with" COVID-19 during the Pandemic: Medico-Legal Issues According to a Population Perspective https://www.mdpi.com/1660-4601/18/16/8851/htm	<p>There is still a lack of knowledge concerning the pathophysiology of death among COVID-19-deceased patients, and the question of whether a patient has died <i>with</i> or <i>due to</i> COVID-19 is still very much debated. In Italy, all deaths of patients who tested positive for SARS-CoV-2 are defined as COVID-19-related, without considering pre-existing diseases that may either contribute to or even cause death. Our study included nine subjects from two different nursing homes (Cases 1–4, Group A; Cases 5–9, Group B). The latter included patients who presumably died from CO poisoning due to a heating system malfunction. All subjects tested positive for COVID-19 both ante- and post-mortem and were examined using post-mortem computed tomography prior to autopsy. COVID-19 was determined to be a contributing cause in the deaths of four out of nine subjects (death <i>due to</i> COVID-19; i.e., pneumonia and sudden cardiac death). In the other five cases, for which CO poisoning was identified as the cause of death, the infection presumably had no role in exitus (death <i>with</i> COVID-19). In our attempt to classify our patients as</p>	<p>Piccola casistica di 9 patienti degenti in due case di cura risultati positivi per COVID-19 prima o dopo il decesso, nei quali l'utilizzo di dati istopatologici da prelievi autoptici e dati radiologici ottenuti da esame TAC eseguito pre-autopsia si è rivelato utile per classificare il ruolo del COVID nel contribuire al decesso (decessi <i>per o con</i> COVID-19).</p> <p>Commento: Il rapporto tra accertamenti strumentali pre-autopsia e l'istologia post-mortem si conferma di grande utilità nello studio della mortalità da Covid</p>

	dying with or due to COVID-19, we found the use of complete assessments (both histological analyses and computed tomography examination) fundamental.	
Ondruschka B, et al. Int J Legal Med. Multiorgan tropism of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. https://link.springer.com/article/10.1007/s00414-021-02691-z	Due to the development of novel functionalities, distinct SARS-CoV-2 variants such as B.1.1.7 fuel the current pandemic. B.1.1.7 is not only more transmissible, but may also cause an increased mortality compared to previous SARS-CoV-2 variants. Human tissue analysis of the SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 is urgently needed, and we here present autopsy data from 7 consecutive SARS-CoV-2 B.1.1.7 cases. The initial RT-qPCR analyses from nasopharyngeal swabs taken post mortem included typing assays for B.1.1.7. We quantitated SARS-CoV-2 B.1.1.7 viral load in autopsy tissue of multiple organs. Highest levels of SARS-CoV-2 B.1.1.7 copies normalized to β-globin were detected in the respiratory system (lung and pharynx), followed by the liver and heart. Importantly, SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 was found in 100% of cases in the lungs and in 85.7% in pharynx tissue. Detection also in the kidney and brain highlighting a pronounced organ tropism. Comparison of the given results to a former cohort of SARS-CoV-2 deaths during the first wave in spring 2020 showed resembling organ tropism. Our results indicate that also SARS-CoV-2 B.1.1.7 has a relevant organ tropism beyond the respiratory tract. We speculate that B.1.1.7 spike protein's affinity to human ACE2 facilitates transmission, organ tropism, and ultimately morbidity and mortality. Further studies and larger cohorts are obligatory to proof this link.	Studio che riporta i dati di 7 autopsie su casi affetti da infezione da SARS-CoV-2 variante B.1.1.7, da cui emerge una più elevata carica virale nel tratto respiratorio, ed in secondo luogo a livello epatico e cardiaco, con un tropismo della variante virale anche per altri distretti (renale e cerebrale), in linea con quanto già precedentemente riscontrato. Probabilmente l'affinità della proteina spike di B.1.1.7 con ACE2 facilita la trasmissione e il tropismo verso i vari organi con conseguente impatto su morbilità e mortalità. Commento: Il riscontro autoptico è qui, pur nell'esiguità dei casi, reale conferma dell'aumentato tropismo della variante B.1.1.7 verso organi e distretti diversi come vene ed encefalo, originalmente assai poco presi in considerazione
Frisoni P, et al. Forensic Sci Med Pathol. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-	This study involves the histological analysis of samples taken during autopsies in cases of COVID-19 related death to evaluate the inflammatory cytokine response and the tissue localization of the virus in various organs. In all the selected cases, SARS-CoV-2 RT-PCR on swabs collected from the upper (nasopharynx and oropharynx) and/or the lower respiratory (trachea and primary bronchi) tracts were positive. Tissue localization of SARS-CoV-2	Questo studio caso-controllo è incentrato sull'analisi istologica di campioni raccolti in corso di 60 autopsie di casi di decessi COVID-19 relati, confrontati con 20 controllo autoptici non COVID-19, al fine di valutare la risposta citochinica e la presenza del virus nei vari organi. Questo lavoro mette in evidenza l'impatto morfologico della

<p>related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1β, IL-6, IL-15 and TNF-α.</p> <p>https://link.springer.com/article/10.1007/s12024-021-00414-9</p>	<p>was detected using antibodies against the nucleoprotein and the spike protein. Overall, we tested the hypothesis that the overexpression of proinflammatory cytokines plays an important role in the development of COVID-19-associated pneumonia by estimating the expression of multiple cytokines (IL-1β, IL-6, IL-10, IL-15, TNF-α, and MCP-1), inflammatory cells (CD4, CD8, CD20, and CD45), and fibrinogen. Immunohistochemical staining showed that endothelial cells expressed IL-1β in lung samples obtained from the COVID-19 group ($p < 0.001$). Similarly, alveolar capillary endothelial cells showed strong and diffuse immunoreactivity for IL-6 and IL-15 in the COVID-19 group ($p < 0.001$). TNF-α showed a higher immunoreactivity in the COVID-19 group than in the control group ($p < 0.001$). CD8 + T cells were more numerous in the lung samples obtained from the COVID-19 group ($p < 0.001$). Current evidence suggests that a cytokine storm is the major cause of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure and is consistently linked with fatal outcomes.</p>	<p>tempesta citochinica innescata dall'infezione da SARS-CoV-2 e dalla potente risposta infiammatoria coinvolta nella patogenesi di COVID-19. Le citochine coinvolte sono rappresentate da un gruppo ampio di mediatori, tra cui citochine proinfiammatorie, prodotte nei siti di infiammazione. Esiste pertanto una specifica risposta immunitaria con una tempesta citochinica che si correla con la sindrome da distress respiratorio dell'adulto ma anche con l'innesto dei processi di coagulopatia.</p> <p>Commento: La casistica post-mortem è stata decisiva nel confermare la risposta immunitaria con tempeste citochiniche, sindromi da distaccamento da distress respiratorio ed innesto dei processi di coagulopatia</p>
<p>Ihlow J, et al. BMC Infect Dis.</p> <p>COVID-19: a fatal case of acute liver failure associated with SARS-CoV-2 infection in pre-existing liver cirrhosis.</p> <p>https://bmccomponents.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06605-7</p>	<p>Background. The detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) is challenging, particularly in post-mortem human tissues. However, there is increasing evidence for viral SARS-CoV-2 manifestation in non-respiratory tissues. In this context, it is a current matter of debate, whether SARS-CoV-2 shows hepatotropism.</p> <p>Case presentation. Here, we report a case of an 88-year-old woman with massive SARS-CoV-2 viremia, severe jaundice and clinical signs of an acute hepatitis, who died within a few days from an acute liver failure without showing any clinical signs of pneumonia. Autopsy revealed a severe chronic and acute liver damage with bile duct infestation by SARS-CoV-2 that was accompanied by higher expressions of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), Cathepsin L and transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2).</p> <p>Conclusion. Our findings indicate an enhanced biliary susceptibility to viral infection with SARS-CoV-2, that might have</p>	<p>In questo caso report viene presentato il caso di infezione da SARS-CoV2 ad alta carica con epatite fulminante in assenza di coinvolgimento polmonare. I dati autoptici hanno rivelato un'aumentata suscettibilità dell'epitelio dei dotti biliari all'infezione virale a causa di una maggiore espressione di ACE2, TMPRSS3 e in particolare Cathepsina L, che potrebbe essere dovuta ad un pre-esistente danno epatico severo.</p> <p>Commento: Anche qui la assoluta evidenza scientifica che emerge dal dato post-mortem, aiuta ad identificare (nel caso de quo, l'epitelio dei dotti biliari) come organi bersaglio in luogo delle strutture polmonari fornendo quindi ai clinici il suggerimento del particolare allarme che dovrebbe esercitare un pre-esistente danno epatico severo in caso di</p>

	<p>resulted from pre-existing severe liver damage. Furthermore, our findings emphasize the differential diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated liver failure in the clinical setting of an inexplicable jaundice.</p>	<p>infezione da SARS_CoV2</p>
<p>Danics K, et al. Geroscience A COVID-19-association-dependent categorization of death causes in 100 autopsy cases. https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11357-021-00451-w</p>	<p>From March through December 2020, 100 autopsies were performed (Semmelweis University, Budapest, Hungary), with chart review, of patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection demonstrated by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction testing (mean age, 74.73 years, range 40-102 years; 50 males, mean age 71.96 years, and 50 females, mean age 77.5 years). Classified by the date of death, 21 cases were from the pandemic's "first wave" (March through July) and 79 from the "second wave" (August through December). Three mortality categories were defined by relevance of SARS-CoV-2 infection: (1) "strong" association (n=57), in which COVID-19 was primary responsible for death; (2) "contributive" association (n=27), in which a pre-existing condition independent of COVID-19 was primary responsible for death, albeit with substantial COVID-19 co-morbidity; (3) "weak" association (n=16), in which COVID-19 was minimally or not at all responsible for death. Distributions among categories differed between the first wave, in which the "contributive" association cases dominated (strong: 24%, contributive: 48%, weak: 28%), and the second wave, in which the "strong" association cases dominated (strong: 66%, contributive: 21%, weak: 13%). Charted co-morbidities included hypertension (85 %), cardiovascular diseases (71 %), diabetes (40 %), cerebrovascular diseases (31 %), chronic respiratory diseases (30 %), malignant tumors (20 %), renal diseases (19 %), diseases of the central nervous system (15 %), and liver diseases (6 %). Autopsy evaluation analyzed alterations on macroscopy as well as findings on microscopy of scanned and scored sections of formalin-fixed, paraffin-embedded tissue samples (50-80 blocks/case). Severity of histological abnormalities in the lung differed significantly</p>	<p>Sono state effettuate 100 autopsie di pazienti affetti da COVID-19 durante la prima e la seconda ondata del 2020, classificando i decessi in base alla forza dell'associazione con SARS-CoV-2: fortemente correlati, contributivi, deboli, anche sulla base di revisione di cartelle cliniche e confronto con i clinici. Tra gli organi colpiti, il danno polmonare era il più severo sia dal punto di vista macroscopico, sia istologico. La gravità delle anomalie istopatologiche polmonari differiva in maniera significativa tra le categorie. La variazione della distribuzione delle tre categorie nelle due ondate, con prevalenza dei decessi fortemente correlati a COVID-19 nella seconda ondata, potrebbe riflettere un miglioramento della gestione clinica per una crescita delle competenze acquisite nell'arco dei mesi.</p> <p>Commento: questa ricerca dimostra in modo chiarissimo l'importanza decisiva del tutto sottovalutata nella prima fase del Covid 19 dei riscontri istopatologici su cadavere: laddove invece, inizialmente essi furono addirittura «impositivamente» trascurati.</p>

between "strong" and "contributive" ($p<0.0001$) and between "strong" and "weak" categories ($p<0.0001$). Abnormalities included diffuse alveolar damage, macrophage infiltration, and vascular and alveolar fibrin aggregates (lung), with macro- and microvascular thrombi and thromboemboli (lung, kidney, liver). In conclusion, autopsies clarified in what extent COVID-19 was responsible for death, demonstrated the pathological background of clinical signs and symptoms, and identified organ alterations that led to the death. Clinicopathologic correlation, with conference discussions of severity of co-morbidities and of direct pathological signs of disease, permitted accurate categorization of cause of death and COVID-19 association as "strong," "contributive," or "weak." Lung involvement, with reduced ventilatory capacity, was the primary cause of death in the "strong" and "contributive" categories. Shifts in distribution among categories, with "strong" association between COVID-19 and death dominating in the second wave, may reflect improved clinical management of COVID-19 as expertise grew.

IMMUNOLOGIA E IMMUNOPATOGENESI

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

COMMENTO CRITICO : PROF. VINCENZO BARNABA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Van Praet JT, et al. J Infect Dis <i>Dynamics of the cellular and humoral immune response after BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in Covid-19 naive nursing home residents.</i> https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab458/6369254	Short-term humoral and cellular immune responses are diminished after BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in Covid-19 naive nursing home residents, a population particularly vulnerable to the disease. We found both responses to decline after four weeks and remain lower than those of healthcare workers after twenty-four weeks, with an estimated half-life of the antibody response of 47 days. At four weeks, older age was significantly associated with a decreased humoral response, and diabetes mellitus and active malignancy with a decreased cellular response. Our results imply that Covid-19 naive nursing home residents are a target group for booster vaccination trials.	Studio effettuato su 100 pazienti degenti in due case di riposo in Belgio sottoposti a vaccinazione con Pfizer-BioNTech, confrontati con un gruppo di controllo di 34 operatori sanitari. Mediante prelievo a 4, 8, 24 settimane sono stati valutati il titolo anticorpale e l'immunità cellulare misurata mediante la secrezione di interferon-gamma da parte delle cellule mononucleate dopo stimolazione con glicoproteina di SARS-CoV-2. Entrambi si riducevano significativamente nel corso delle 24 settimane e risultavano inferiori rispetto a quelli degli operatori sanitari, soprattutto tra i pazienti degenti COVID-19 naive nei quali l'emivita della risposta anticorpale era di 47 giorni. Emerge una risposta immunitaria al vaccino quantitativamente più bassa e con una durata delle protezione inferiore rispetto a quella di adulti sani. La più giovane età è stata associata ad un più alto titolo anticorpale a 4 settimane, mentre diabete mellito e neoplasia attiva ad una inferiore risposta dell'immunità cellulo-mediata. Solo eventi avversi minori sono stati osservati, confermando un profilo di sicurezza della vaccinazione nel breve termine.

		Commento: Questo lavoro suggerisce che i soggetti anziani, popolazione particolarmente vulnerabile a diverse patologie metaboliche o neoplasie, sono un target prioritario per la terza dose di vaccino contro il virus del COVID-19. Infatti essi, sebbene vaccinati con le due dosi convenzionali del vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19 (Pfizer-BioNTech), presentano un declino significativo, dopo 4 settimane, delle risposte immunitarie protettive contro il vaccino, rispetto ad operatori sanitari sani, usati come controllo. In particolare, nei soggetti più anziani le risposte anticorpali neutralizzanti il virus si riducono significativamente, mentre nei pazienti anziani con neoplasie o diabete mellito si riducono anche le risposte dei linfociti T antivirali. Ricordiamo che queste ultime sono le più importanti ad evitare che una eventuale infezione (anche in soggetti vaccinati con due dosi) esiti in gravi sequele come gravi malattie, soprattutto a livello respiratorio, o morte, e quindi in ricoveri in reparti di terapia intensiva. Il motivo delle deficitarie difese immunitarie negli anziani è dovuto a un progressivo invecchiamento del sistema immunitario e ad una ridotta generazione di nuove cellule immunitarie che provengono dal midollo o dal timo (che nell'anziano è atrofizzato). Inoltre le difese immunitarie vengono ulteriormente rese inefficienti in corso di diabete, dove i linfociti sono meno attivi e funzionali a causa di processi dismetabolici, o in corso di tumori, in cui i linfociti non funzionano e diventano "esauriti" a causa della persistenza del tumore. Pertanto, l'anziano <i>per se</i> e ancora di più l'anziano diabetico e/o neoplastico, rispondono significativamente meno bene alle vaccinazioni in generale, e dovrebbero avere priorità alla terza dose del vaccino anti-virus del COVID-19, come indicato anche nel nuovo regolamento vaccinale del nostro SSN.
Khan A, et al. Nature Virus-induced	Derailed cytokine and immune cell networks account for organ damage and clinical severity of COVID-19 ¹⁻⁴ . Here we show that SARS-CoV-2, like other viruses, evokes cellular senescence as a primary stress response in infected cells. Virus-induced senescence (VIS) is indistinguishable from other forms of cellular	Review sulla capacità del virus SARS-CoV-2 di indurre stress cellulare nelle cellule infettate grazie ad un intrinseco fenotipo secretorio, costituito da vari marcatori quali citochine pro-infiammatorie, fattori extracellulari e pro-coagulativi, in grado di determinare senescenza cellulare, che rappresenterebbe un

<p>senescence is driver and therapeutic target in COVID-19.</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41586-021-03995-1</p>	<p>senescence and accompanied by a senescence-associated secretory phenotype (SASP), composed of pro-inflammatory cytokines, extracellular matrix-active factors and pro-coagulatory mediators⁵⁻⁷. COVID-19 patients displayed markers of senescence in their airway mucosa <i>in situ</i> and elevated serum levels of SASP factors. Mirroring COVID-19 hallmark features such as macrophage and neutrophil infiltration, endothelial damage and widespread thrombosis in affected lung tissue^{1,8,9}, <i>in vitro</i> assays demonstrated macrophage activation with SASP-reminiscent secretion, complement lysis and SASP-amplifying secondary senescence of endothelial cells, neutrophil extracellular trap (NET) formation as well as activation of platelets and the clotting cascade in response to supernatant of VIS cells, including SARS-CoV-2-induced senescence. Senolytics such as Navitoclax and Dasatinib/Quercetin selectively eliminated VIS cells, mitigated COVID-19-reminiscent lung disease and reduced inflammation in SARS-CoV-2-driven hamster and mouse models. Our findings mark VIS as pathogenic trigger of COVID-19-related cytokine escalation and organ damage, and suggest senolytic targeting of virus-infected cells as a novel treatment option against SARS-CoV-2 and perhaps other viral infections.</p>	<p>principio patogeno centrale della malattia in quanto tali markers, espressi nei tessuti infettati e nel torrente circolatorio, danno luogo ad attivazione di tutti quei processi infiammatori patologici che rappresentano le caratteristiche tipiche del COVID-19. Pertanto le cellule infettate indotte in senescenza possono essere considerate un obiettivo terapeutico centrale nell'infezione da SARS-CoV-2, la cui eliminazione precoce potrebbe mitigare il decorso della malattia.</p> <p>Commento: Cosa si intende, prima di tutto, per senescenza cellulare (SC). La SC è uno stato per cui la cellula diventa quiescente, in quanto non è più in grado di proliferare, perde le proprie funzioni, ma diventa resistente alla morte programmata (apoptosi), in seguito alle numerose duplicazioni come nei tumori, o ad eccessivi segnali mitogenetici, infiammatori, o virali. Questo meccanismo, come tutti i meccanismi biologici, può essere favorevole o dannoso a seconda dei contesti. Per esempio, la SC dei tumori può contrastare la crescita dei tumori, ma se esagerata può aiutarla, perché le cellule senescenti hanno la proprietà di secernere varie molecole (citochine, tossine, RNA, fattori pro-coagulatori) che caratterizzano il cosiddetto senescence-associated secretory phenotype (SASP), e che possono incrementare la proliferazione delle cellule contigue come quelle tumorali. Gli autori dimostrano che SARS-CoV-2 può indurre SC delle cellule infettate, come quelle della mucosa delle vie respiratorie, attraverso l'aumentata espressione dei geni associati alla SC (per esempio quelli associati al SASP): le cellule indotte alla SC da alta carica virale non moriranno, diventeranno quiescenti, e produrranno le molecole associate a SASP. Queste ultime favoriranno coagulazione, infiammazione, e l'attivazione di macrofagi e neutrofili, che tentano di eliminare le cellule infettate senescenti attraverso la fagocitosi (la capacità dei macrofagi di "divorare e digerire" tutto ciò che può essere dannoso come cellule morte o infettate) o la "neutrophil extracellular trap" (NET) (la capacità dei neutrofili di proiettare all'esterno una rete</p>
--	---	--

		fibrillare extracellulare che fornisce un'elevata concentrazione di sostanze antimicrobiche nei siti di infezione che previene la diffusione dei microorganismi e tende a distruggerli). Nelle forme "leggere" di COVID-19, tutte queste risposte causate dalla SC potranno risultare favorevoli per una pronta risoluzione dell'infezione. Purtroppo, nelle forme severe di COVID-19, le molecole associate a SASP, così come fagocitosi e NETosi da parte rispettivamente dei macrofagi e neutrofili, possono non riuscire ad eliminare un eccessivo numero di cellule senescenti indotte dal virus, ed incrementaranno il processo infiammatorio con la produzione di grandi quantità di citochine infiammatorie (cytokine storm). In questo lavoro, è stato dimostrato, in modelli sperimentali animali, che alcuni farmaci inibitori della SC definiti senolitici (in quanto inducono apoptosi delle cellule senescenti, come quelle indotte dal SARS-CoV-2), come Navitoclax o Dasatinib/Quercetin, eliminano le cellule senescenti infettate da SARS-CoV-2, mitigano la malattia infiammatoria polmonare, e riducono il cytokine storm. Questi dati suggeriscono l'impiego dei Senolitici come un nuovo trattamento terapeutico contro il COVID-19 grave e probabilmente contro altre infezioni virali nell'uomo.
<p>Chang ES, et al. Nature Communications New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19 https://www.nature.com/articles/s41467-021-25509-3</p>	<p>COVID-19 is associated with a wide range of clinical manifestations, including autoimmune features and autoantibody production. Here we develop three protein arrays to measure IgG autoantibodies associated with connective tissue diseases, anti-cytokine antibodies, and anti- viral antibody responses in serum from 147 hospitalized COVID-19 patients. Autoantibodies are identified in approximately 50% of patients but in less than 15% of healthy controls. When present, autoantibodies largely target autoantigens associated with rare disorders such as myositis, systemic sclerosis and overlap syndromes. A subset of autoantibodies targeting traditional autoantigens or cytokines develop de novo following SARS-CoV-2 infection. Autoantibodies track with longitudinal development of IgG antibodies recognizing SARS- CoV-2 structural proteins and a subset of non-</p>	<p>Studio caso-controllo condotto su 147 pazienti ospedalizzati per COVID-19, documentante la presenza di autoanticorpi tipicamente presenti nelle connettività rare in più del 50% dei pazienti COVID vs a meno del 15% dei controlli sani, e la produzione di tali autoanticorpi è direttamente correlata con la risposta immune all'infezione stessa. Questo dato potrebbe suggerire che, in pazienti affetti da COVID severo, si possano verificare le condizioni predisponenti a una perdita dei meccanismi di immunotolleranza.</p> <p>Commento: Questo lavoro sistematico dimostra una alta prevalenza di autoanticorpi in pazienti ospedalizzati per COVID-19 (oltre il 50%). Come è noto, l'autoimmunità è il risultato della rottura della tolleranza per le nostre proprie strutture molecolari</p>

structural proteins, but not proteins from influenza, seasonal coronaviruses or other pathogenic viruses. We conclude that SARS-CoV-2 causes development of new-onset IgG autoantibodies in a significant proportion of hospitalized COVID-19 patients and are positively correlated with immune responses to SARS-CoV-2 proteins.

(definite antigeni self), contro cui il sistema immunitario reagisce con la produzione di autoanticorpi o cellule T autoreattive, ognuno/a specifico/a per i vari determinanti antigenici self, e che possono provocare a volte gravi malattie autoimmuni. Gli autoanticorpi, riscontrati nei pazienti COVID-19, erano rivolti contro antigeni self simili a quelli che si riscontrano in vari tipi di malattie autoimmuni (sclerodermia, miosite, "overlap syndrome", lupus, o altre malattie infiammatorie). In una alta percentuale dei pazienti, si riscontravano autoanticorpi rivolti contro diverse molecole o citochine infiammatorie (C1q, IL-17, IL-22, interferone [IFN]-gamma, IL-12, TNF ecc ecc) e soprattutto contro gli IFN di tipo I. Inoltre gli autori di questo lavoro dimostrano che tali autoanticorpi sono indotti dall'infezione e si correlano con la gravità della malattia. Questi dati, sebbene possano potenzialmente avere un interessante impatto nel COVID-19, non sono sorprendenti, perché una vasta quantità di autoanticorpi simili o diversi era stata già riscontrata in diverse infezioni virali acute o croniche come l'epatite A (HAV), B (HBV), o C (HCV), il citomegalovirus (CMV) HIV, mononucleosi (EBV), da parvovirus ed altre. E' noto che i virus possono indurre autoreattività attraverso diversi meccanismi: cross-reattività tra antigeni virali ed antigeni self, svelamento di antigeni self dalle cellule infettate, infiammazione, ecc. Questi meccanismi indotti dai virus sono stati associati a vasculiti e danni renali, crioglobulinemia, sclerosi multipla, artrite reumatoide, ma nella maggior parte dei casi gli autoanticorpi rappresentano solo un "epifenomeno" che non evolve in malattie autoimmuni. Resta quindi da valutare se la presenza degli autoanticorpi nel COVID-19 si associa o meno allo sviluppo di chiare malattie autoimmuni. Un ulteriore aspetto controverso in questo lavoro deriva dal riscontro di un vasto numero di autoanticorpi contro citochine infiammatorie: se tali autoanticorpi sono associati al COVID-19, qual è il loro ruolo durante la fase di "cytokine storm"? vengono incrementati e quindi possono provocare fenomeni autoimmuni? Oppure potrebbero limitare le conseguenze del "cytokine storm" (COVID-

		19 grave), attraverso la neutralizzazione di citochine infiammatorie? Oppure non fare né l'uno né l'altro e quindi essere inutili? Sono tutte domande senza risposte.
Niessl J, et al. Science Identification of resident memory CD8+ T cells with functional specificity for SARS-CoV-2 in unexposed oropharyngeal lymphoid tissue https://www.science.org/doi/10.1126/scimmunol.abk0894	Cross-reactive CD4+ T cells that recognize SARS-CoV-2 are more commonly detected in the peripheral blood of unexposed individuals compared to SARS-CoV-2-reactive CD8+ T cells. However, large numbers of memory CD8+ T cells reside in tissues, feasibly harboring localized SARS-CoV-2-specific immune responses. To test this idea, we performed a comprehensive functional and phenotypic analysis of virus- specific T cells in tonsils, a major lymphoid tissue site in the upper respiratory tract, and matched peripheral blood samples obtained from children and adults before the emergence of COVID-19. We found that SARS-CoV-2-specific memory CD4+ T cells could be found at similar frequencies in the tonsils and peripheral blood in unexposed individuals, whereas functional SARS-CoV-2-specific memory CD8+ T cells were almost only detectable in the tonsils. Tonsillar SARS-CoV-2-specific memory CD8+ T cells displayed a follicular homing and tissue-resident memory phenotype, similar to tonsillar Epstein-Barr virus-specific memory CD8+ T cells, but were functionally less potent than other virus-specific memory CD8+ T cell responses. The presence of pre-existing tissue- resident memory CD8+ T cells in unexposed individuals could potentially enable rapid sentinel immune responses against SARS-CoV-2.	Studio che dimostra la presenza di linfociti T CD8+ in grado di reagire alla presenza di SARS-CoV2 all'interno delle tonsille di una popolazione adulta e pediatrica non esposta al virus. Resta da capire se la presenza di tali linfociti si correla con un controllo più rapido dell'infezione da SARS-CoV2 o con un decorso clinico più lieve. Commento : I linfociti T denominati CD8 (cellule T CD8) sono le cellule immunitarie più efficienti per eliminare le cellule infettate o tumorali, attraverso la capacità di riconoscere specificamente strutture molecolari (antigeni) virali o tumorali. Un subset di queste cellule risiede naturalmente nei nostri tessuti, pronte ad intervenire velocemente in caso di infezioni o degenerazione tumorale, e per questo sono definite linfociti T della memoria residenti (TRM). Nel presente lavoro, gli autori brillantemente hanno investigato la presenza di cellule CD8 TRM nelle tonsille di bambini in seguito a tonsillectomia, eseguita prima dell'avvento di COVID-19 (cellule CD8 TRM pre-esistenti). Le tonsille sono un formidabile « fortino » dove risiedono cellule immunitarie armate e pronte a combattere patogeni che entrano attraverso le vie respiratorie. Molto interessante è stato il riscontro di cellule TRM specifiche per SARS-CoV-2 pre-esistenti (prima dell'avvento del COVID), le quali erano pressocchè tutte reclutate nelle tonsille e quasi per niente nel sangue periferico. Simili risultati sono stati evidenziati anche in adulti. Questi dati sono consistenti con precedenti risultati che dimostravano la presenza di linfociti T CD4 anti-SARS-CoV-2 pre-esistenti nel sangue periferico di soggetti sani prima della pandemia. Le cellule CD8 TRM pre-esistenti, riscontrate nelle tonsille dagli autori di questo lavoro, erano non solo specifiche per SARS-CoV-2, ma presentavano chiare

caratteristiche di cellule armate per combattere il virus in quanto proliferavano prontamente ed esprimevano la « signature » molecolare delle risposte da IFN di tipo I, citochine antivirali fondamentali per la pronta eliminazione del virus. Resta da valutare se tali cellule CD8 TRM pre-esistenti siano coss-reactive con i comuni coronavirus del raffreddore, il che spiegherebbe la loro attivazione e reclutamento nelle tonsille, precedenti all'avvento della epidemia COVID-19. Ulteriori studi saranno necessari per determinare se la presenza di queste cellule CD8 TRM pre-esistenti possa spiegare l'andamento favorevole in diversi soggetti infettati con SARS-CoV-2, attraverso un veloce contenimento della diffusione virale e la riduzione della progressione di COVID-19.

CLINICA E EPIDEMIOLOGIA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA

COMMENTO CRITICO : PROF. GIAMPIERO CAROSI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Boehmer TK, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data — United States, March 2020–January 2021 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7035e5.htm?s_cid=mm7035e5_w	Viral infections are a common cause of myocarditis. Some studies have indicated an association between COVID-19 and myocarditis. Within the cohort of 36,005,294 patients, 1,452,773 (4.0%) received a diagnosis of COVID-19 during March 2020–January 2021, and 5,069 (0.01%) received a diagnosis of myocarditis during March 2020–February 2021. Patients with COVID-19 had nearly 16 times the risk for myocarditis compared with patients who did not have COVID-19, and risk varied by sex and age. These findings underscore the importance of implementing evidence-based COVID-19 prevention strategies, including vaccination, to reduce the public health impact of COVID-19 and its associated complications.	Studio sull'incidenza di miocardite in una coorte di 36,005,294 pazienti ospedalizzati e ambulatoriali reclutati tra marzo 2020 e gennaio 2021. In questa popolazione, i pazienti che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV2 hanno presentato un rischio 16 volte maggiore di sviluppare miocardite. Commento: Lo studio conferma che le infezioni virali rappresentano una causa non rara di miocardite e che l'infezione da SARS-CoV-2 aumenta significativamente questo rischio. La considerazione più importante che lo studio suggerisce è che la vaccinazione, pur associata molto raramente alla miocardite, prevenendo il COVID-19 conferisce un beneficio che largamente supera il rischio anche in riferimento a questa complicazione.

Twohig KA et al.
Lancet Infectious Diseases
Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00475-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00475-8/fulltext)

This cohort study was done among all patients with COVID-19 in England between March 29 and May 23, 2021, who were identified as being infected with either the alpha or delta SARS-CoV-2 variant through whole-genome sequencing. Individual-level data on these patients were linked to routine health-care datasets on vaccination, emergency care attendance, hospital admission, and mortality (data from Public Health England's Second Generation Surveillance System and COVID-19-associated deaths dataset; the National Immunisation Management System; and NHS Digital Secondary Uses Services and Emergency Care Data Set). The risk for hospital admission and emergency care attendance were compared between patients with sequencing-confirmed delta and alpha variants for the whole cohort and by vaccination status subgroups. Stratified Cox regression was used to adjust for age, sex, ethnicity, deprivation, recent international travel, area of residence, calendar week, and vaccination status. Individual-level data on 43 338 COVID-19-positive patients (8682 with the delta variant, 34 656 with the alpha variant; median age 31 years [IQR 17–43]) were included in our analysis. 196 (2·3%) patients with the delta variant versus 764 (2·2%) patients with the alpha variant were admitted to hospital within 14 days after the specimen was taken (adjusted hazard ratio [HR] 2·26 [95% CI 1·32–3·89]). 498 (5·7%) patients with the delta variant versus 1448 (4·2%) patients with the alpha variant were admitted to hospital or attended emergency care within 14 days (adjusted HR 1·45 [1·08–1·95]). Most patients were unvaccinated (32 078 [74·0%] across both groups). The HRs for vaccinated patients with the delta variant versus the alpha variant (adjusted HR for hospital admission 1·94 [95% CI 0·47–8·05] and for hospital admission or emergency care attendance 1·58 [0·69–3·61]) were similar to the HRs for unvaccinated patients (2·32 [1·29–4·16] and 1·43 [1·04–1·97]; $p=0·82$ for both) but the precision for the vaccinated subgroup was low.

Grosso studio confrontante il rischio di ospedalizzazione e accesso in pronto soccorso tra pazienti infetti dalla variante Delta e pazienti infetti da variante Alpha. Tra i 43.338 soggetti coinvolti, i pazienti infetti da variante Delta hanno presentato un più alto rischio di presentarsi in pronto soccorso entro 14 giorni dalla diagnosi. Tali risultati suggeriscono che la diffusione della variante Dealta tra soggetti non vaccinati si riflette su più alti livelli di stress a carico del sistema sanitario.

Commento: Questa pubblicazione evidenzia per i pazienti affetti da SARS-CoV-2 un significativo rischio relativo (aHR) globale di ospedalizzazione e ricovero in terapia intensiva. Questo rischio relativo è più elevato per i pazienti affetti dalla variante delta rispetto alla variante alfa. Il 74% dei pazienti nello studio non era vaccinato sia nel gruppo alfa che nel gruppo delta e il differente rischio relativo fra le due varianti, più elevato nel gruppo delta, si riscontrava sia nei soggetti vaccinati che non vaccinati. Questi dati suggeriscono che alla variante delta, rispetto alla variante alfa, vada attribuita una maggiore trasmissibilità ma anche una più grave espressività clinica.

<p>Iroungou BA et al. JAMA Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00475-8/fulltext</p>	<p>A single-center, cross-sectional study of 837 patients with COVID-19 was conducted from March to June 2020 in the Armed Forces Hospital in Libreville, Gabon. Of the 837 patients enrolled, 572(68.3%) were men, and 264 (31.5%) were women (male to female ratio, 2:1); the median (interquartile range [IQR]) age was 35 (30-45) years (mean [SD] age, 38.0 [12.2] years). The mortality rate associated with COVID-19 was low (1.4%). Of these 837 patients, 524 (62.6%) were categorized as having no symptoms, 282 (33.7%) as having mild symptoms, and 31 (3.7%) as having severe symptoms. Patients with severe symptoms were older (mean [SD] age, 46.1 [14.7] years) than patients with mild symptoms (mean [SD] age, 41.3 [12.5] years) and those with no symptoms (mean [SD] age, 35.7 [11.3] years) (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 53.5$; $P < .001$). History of diabetes was the principal risk factor associated with both severe symptoms in 5 of 31 patients (16.1%) and mild symptoms in 11 of 282 (3.9%) compared with no symptoms in 5 of 524 (0.9%) (Pearson $\chi^2 = 30.9$; $P < .001$). Patients with severe symptoms and a fatal outcome were older (mean [SD] age, 53.4 [15.1] years) than survivors (mean [SD] age, 41.5 [12.9] years) ($t_{20.83} = 2.2$; $P = .03$).</p>	<p>Studio riportante le caratteristiche cliniche e mortalità tra pazienti ricoverati per COVID-19 in Gabon nel periodo intercorrente tra marzo e giugno 2020. In questa popolazione, la mortalità complessiva è risultata del 1.4%, con un'età media complessivamente minore rispetto a quella riportata in altri paesi. Commento: Le note di importanza di questo studio sono: 1) che lo stato clinico (asintomatico 63%, malattia lieve 34%, malattia grave 3.7%) è associato principalmente all'età e che fattori di rischio sono il sesso maschile e la co-morbidità diabetica; 2) che il basso tasso di letalità (Case Fatality Ratio, CFR) pari a 1.4% è significativamente correlato all'età più avanzata. La composizione giovanile della popolazione africana giustifica il minore impatto (ad es. versus l'AIDS) che la COVID-19 ha in Africa.</p>
<p>Lui L et al. EClinical Medicine Mental and neurological disorders and risk of COVID-19 susceptibility, illness severity and mortality: A systematic review, meta-analysis and call for action https://www.thelancet.com/journals/eclim/article/PIIS2589-5370(21)00391-6/fulltext</p>	<p>A total of 149 studies (227,351,954 participants, 89,235,737 COVID-19 patients) were included in this analysis, in which 27 reported morbidity (132,727,798), 56 reported illness severity (83,097,968) and 115 reported mortality (88,878,662). Overall, mental and neurological disorders were associated with a significant high risk of infection (pre-existing mental: OR 1·67, 95% CI 1·12-2·49; and pre-existing neurological: 2·05, 1·58-2·67), illness severity (mental: pre-existing, 1·40, 1·25-1·57; sequelae, 4·85, 2·53-9·32; neurological: pre-existing, 1·43, 1·09-1·88; sequelae, 2·17, 1·45-3·24), and mortality (mental: pre-existing, 1·47, 1·26-1·72; neurological: pre-existing, 2·08, 1·61-2·69; sequelae, 2·03, 1·66-2·49) from COVID-19. Subgroup analysis revealed that association with illness severity was stronger among younger COVID-19 patients, and those with subsequent mental disorders, living in low- and middle-income regions.</p>	<p>Review sistematica esplorante il ruolo dei disordini neuropsichiatrici nel corso della pandemia. Con il limite di un'elevata eterogeneità degli studi, l'analisi di 149 lavori ha documentato che gli individui affetti da patologie neurologiche o psichiatriche presentano un rischio aumentato sia di contrarre la malattia che di sviluppare un'infezione severa. Questi pazienti presentano inoltre una più elevata mortalità rispetto alla popolazione generale. Tali risultati richiamano all'attenzione la necessità di identificare precocemente tali pazienti per una più efficace gestione dell'impatto della pandemia. Ulteriori ricerche dovranno chiarire i meccanismi patofisiologici alla base di tale associazione. Commento: Per questo studio l'unico commento aggiuntivo è che l'espressività di malattia grave è più frequente nei pazienti più giovani e che le sequele di turbe mentali sono più frequenti nei</p>

Younger patients with mental and neurological disorders were associated with higher mortality than elders. For type-specific mental disorders, susceptibility to contracting COVID-19 was associated with pre-existing mood disorders, anxiety, and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD); illness severity was associated with both pre-existing and subsequent mood disorders as well as sleep disturbance; and mortality was associated with pre-existing schizophrenia. For neurological disorders, susceptibility was associated with pre-existing dementia; both severity and mortality were associated with subsequent delirium and altered mental status; besides, mortality was associated with pre-existing and subsequent dementia and multiple specific neurological diseases. Heterogeneities were substantial across studies in most analysis.

pazienti che vivono in regioni a basso o medio-basso reddito. Questi setting devono pertanto essere particolarmente attenzionati.

VACCINI
ESTENSORE : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO
COMMENTO CRITICO : PROF. ANTONIO CASSONE

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Mateus J. et al. Science Low-dose mRNA-1273 COVID-19 vaccine generates durable memory enhanced by cross-reactive T cells https://www.science.org/ doi/epdf/10.1126/science .abj9853</p>	<p>Vaccine-specific CD4+ T cell, CD8+ T cell, binding antibody, and neutralizing antibody responses to the 25-μg Moderna mRNA-1273 vaccine were examined over 7 months post-immunization, including multiple age groups, with a particular interest in assessing whether pre-existing cross-reactive T cell memory impacts vaccine-generated immunity. Vaccine-generated spike-specific memory CD4+ T cells 6 months post-boost were comparable in quantity and quality to COVID-19 cases, including the presence of T follicular helper cells and IFNγ-expressing cells. Spike-specific CD8+ T cells were generated in 88% of subjects, with equivalent memory at 6 months post-boost compared to COVID-19 cases. Lastly, subjects with pre-existing cross-reactive CD4+ T cell memory had increased CD4+ T cell and antibody responses to the vaccine, demonstrating the biological relevance of SARS-CoV-2-cross-reactive CD4+ T cells.</p>	<p>CONTENUTO : Studio clinico di fase 1 open-label condotto su 35 pazienti che hanno ricevuto due somministrazioni di una dose ridotta (25-ug) di vaccino per SARS-CoV2 mRNA-1273, al giorno 1 ed al giorno 28 dello studio. I pazienti sono stati suddivisi per fasce di età (18-55 aa n=15, 56-70 aa n=10 e >70 n=10). E' stata valutata la risposta immunitaria specifica alla lower dose di vaccino (CD4+ T cell, CD8 T cell, anticorpi neutralizzanti), ed è stata confrontata con la risposta generata in pazienti guariti dall'infezione da Sars-CoV2. E' stata riscontrato una produzione di T cell CD8+ nell'88% dei soggetti, con un livello a 6 mesi dalla seconda dose comparabile a quello riscontrabile in pazienti guariti dall'infezione. Inoltre la presenza di cellule T della memoria cross-reattive pre-esistenti al vaccino hanno dimostrato di favorire una risposta CD4+ mediata e la produzione antincorpale in seguito alla somministrazione.</p>

COMMENTO : . Questo studio dei colleghi del *La Jolla Institute of Immunology* fornisce nuove e rilevanti informazioni sulle risposte immuni, in particolare quelle della memoria immunitaria ad un vaccino mRNA (Moderna), ed è importante per le conseguenze che potrebbero avere queste informazioni sulla campagna di vaccinazione contro la pandemia . Lo studio primariamente dimostra che sia il livello degli anticorpi neutralizzanti che natura, entità e durata delle risposte anti-SARS-2-CoV mediate da linfociti B e T (in particolare i linfociti helper dei centri germinativi) generate dalla somministrazione di un quarto della dose vaccinale correntemente usata (25 invece dei 100 microgrammi di mRNA codificante la proteina trimerica spike di SARS-CoV-2) sono mediamente paragonabili a quelle presenti nei soggetti guariti dal COVID-19. Si noti che lo studio non parla di protezione e sarebbe errato dedurre da questi dati che i vaccinati con un quarto di dose hanno lo stesso grado di protezione dal Covid quanto i soggetti guariti dalla malattia. Secondo, ma non meno importante, lo studio dimostra che queste risposte immuni sono particolarmente potenti nei soggetti che hanno memoria di altre infezioni da Coronavirus o esposti ad antigeni diversi da quelli dei coronavirus ma cross reattivi con lo Spike di SARS-CoV-2. Quanto pesino queste immunità crociate e ben evidenziate nei sieri di soggetti pre-COVID-19 è materia di lungo dibattito ma potrebbe spiegare certe differenze, nella resistenza all'infezione e nel decorso della malattia, fra soggetti con simili fattori di rischio. In ogni caso, pare importante per la risposta al vaccino. Una potenziale ma importante conseguenza di questo studio è la possibilità di usare un basso dosaggio per la cosiddetta terza dose, con risparmio di vaccino e diminuzione degli effetti collaterali

		non del tutto trascurabili.
Bar-On Y. M. et al The NEJM Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2114255?articleTools=true	<p>On July 30, 2021, the administration of a third (booster) dose of the BNT162b2 messenger RNA vaccine (Pfizer–BioNTech) was approved in Israel for persons who were 60 years of age or older and who had received a second dose of vaccine at least 5 months earlier. Data are needed regarding the effect of the booster dose on the rate of confirmed coronavirus 2019 disease (Covid-19) and the rate of severe illness. We extracted data for the period from July 30 through August 31, 2021, from the Israeli Ministry of Health database regarding 1,137,804 persons who were 60 years of age or older and had been fully vaccinated (i.e., had received two doses of BNT162b2) at least 5 months earlier. In the primary analysis, we compared the rate of confirmed Covid-19 and the rate of severe illness between those who had received a booster injection at least 12 days earlier (booster group) and those who had not received a booster injection (nonbooster group). In a secondary analysis, we evaluated the rate of infection 4 to 6 days after the booster dose as compared with the rate at least 12 days after the booster. In all the analyses, we used Poisson regression after adjusting for possible confounding factors. At least 12 days after the booster dose, the rate of confirmed infection was lower in the booster group than in the nonbooster group by a factor of 11.3 (95% confidence interval [CI], 10.4 to 12.3); the rate of severe illness was lower by a factor of 19.5 (95% CI, 12.9 to 29.5). In a secondary analysis, the rate of confirmed infection at least 12 days after vaccination was lower than the rate after 4 to 6 days by a factor of 5.4 (95% CI, 4.8 to 6.1). In this study involving participants who were 60 years of age or older and had received two doses of the BNT162b2 vaccine at least 5 months earlier, we found that the rates of confirmed Covid-19 and severe illness were substantially lower among those who received a booster</p>	<p>CONTENUTO : Studio osservazionale (30 giugno-31 agosto 2021) condotto utilizzando dati estratti dal database del Ministero della salute israeliano, riguardanti 1135804 persone divise in due gruppi : booster e non-booster a seconda della ricezione o meno della terza dose. Criteri di inclusione : Età maggiore o uguale a 60 anni, aver completato il ciclo vaccinale entro il 1° marzo 2021, dati disponibili riguardanti il sesso, negatività al tampone molecolare per Sars-CoV2 prima del 30 giugno 2021, non precedenti viaggi all'estero nell'agosto 2021.</p> <p>Lo scopo dello studio è stato quello di valutare i tassi di infezione e malattia severa tra i due gruppi. E' stato riscontrato che una dose booster di vaccino BNT162b2 a 12 giorni ha ridotto sensibilmente il tasso di infezioni e di malattia severa da Sars-CoV2 rispetto al gruppo non-booster. Le stesse variabili sono state considerate confrontando i soli membri del gruppo booster a 4 e 6 giorni dalla somministrazione vs. 12 giorni dalla stessa. In questa analisi il tasso di infezioni è stato inferiore dopo 12 giorni dalla dose booster (estimated factor di 5.4), dimostrando un'efficacia di questa strategia vaccinale persino contro la variante delta, dominante in questo momento storico.</p> <p>COMMENTO: C'è ancora un gran dibattito scientifico sulla reale necessità di una terza dose generalizzata, non limitata ai soli soggetti fragili. I dati provenienti da Israele, dove una terza dose con pieno dosaggio di mRNA è stata somministrata a tutti gli adulti senza aver fatto alcuna</p>

	(third) dose of the BNT162b2 vaccine.	sperimentazione clinica, sembrano tuttavia dimostrare che dopo i 6 mesi comincia a perdere un po' della protezione contro la malattia oltre quella contro l'infezione e che si possa rimediare effettivamente a questa perdita di immunità e di protezione con un buon richiamo (<i>per inciso ricordo qui che lo studio israeliano è squisitamente osservazionale, non controllato, che come tutte queste osservazioni hanno essenzialmente natura pratica, perché piene di potenziali fattori confondenti non identificati</i>). A questo punto, penso che rifare una terza dose, con pieno dosaggio (come è stato fatto in Israele col vaccino della Pfizer-BionTech) possa essere un inutile spreco di vaccino e di converso mi piace notare che Moderna ha invece ridotto, sia pure solo a metà, la dose del richiamo.
Lara-Puente J. H. et al ASM journal of clinical microbiology Safety and Immunogenicity of a Newcastle Disease Virus Vector-Based SARS-CoV-2 Vaccine Candidate, AVX/COVID-12-HEXAPRO (Patria), in Pigs https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/mBio.01908-21	Vaccines against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) were developed in record time and show excellent efficacy and effectiveness against coronavirus disease 2019 (COVID-19). However, currently approved vaccines cannot meet the global demand. In addition, none of the currently used vaccines is administered intranasally to potentially induce mucosal immunity. Here, we tested the safety and immunogenicity of a second-generation SARS-CoV-2 vaccine that includes a stabilized spike antigen and can be administered intranasally. The vaccine is based on a live Newcastle disease virus vector expressing a SARS-CoV-2 spike protein stabilized in a prefusion conformation with six beneficial proline substitutions (AVX/COVID-12-HEXAPRO; Patria). Immunogenicity testing in the pig model showed that both intranasal and intramuscular application of the vaccine as well as a combination of the two induced strong serum neutralizing antibody responses. Furthermore, substantial reactivity to B.1.1.7, B.1.351, and P.1 spike variants was detected. Finally, no adverse reactions were found in the experimental animals at any dose level or delivery	CONTENUTO : Studio pre-clinico su modello animale suino condotto su 62 animali dello stesso peso ed età, sottoposti alla somministrazione intranasale (IN) o intramuscolare (IM) con diversi dosaggi (3 gruppi, due somministrazioni al giorno 0 ed al giorno 21 IM-IM, IN-IN ed un gruppo INIM senza booster), di un che utilizza come vettore un virus vivo (responsabile della malattia di Newcastle) presentante la Spike protein del Sars-CoV2. Lo studio ha evidenziato una risposta antincorpale vaccino-relata in tutti i gruppi testati. Nello specifico il gruppo ricevente la somministrazione IN (higher dose), già dopo la prima somministrazione, ha mostrato elevati livelli antincorpali, non modificati particolarmente dalla dose booster. Nei modelli riceventi la lower dose IN la risposta antincorpale è stata riscontrata solo dopo la dose booster. Nel gruppo sottoposto alla somministrazione IM si è riscontrata una risposta dose-dipendente fortemente incrementata dalla dose booster.

	<p>route. These results indicate that the experimental vaccine AVX/COVID-12-HEXAPRO (Patria) is safe and highly immunogenic in the pig model.</p>	<p>Nel gruppo ricevente la singola somministrazione IM-IN si è osservata una scarsa produzione anticorpale.</p> <p>COMMENTI:(vedi commenti paper 4).</p>
<p>Castro J. T. et al BioRxiv Neutralizing antibody-independent immunity to SARS-CoV-2 in hamsters and hACE-2 transgenic mice immunized with a RBD/Nucleocapsid fusion protein https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.09.16.460663v1.full.pdf</p>	<p>The nucleocapsid (N) and the receptor binding domain (RBD) of the Spike (S) proteins elicit robust antibody and T cell responses either in vaccinated or COVID-19 convalescent individuals. We generated a chimeric protein that comprises the sequences of RBD from S and N antigens (SpiN). SpiN was highly immunogenic and elicited a strong IFNy response from T cells and high levels of antibodies to the inactivated virus, but no neutralizing antibodies. Importantly, hamsters and the human Angiotensin Convertase Enzyme-2-transgenic mice immunized with SpiN were highly resistant to challenge with the wild type SARS-CoV-2, as indicated by viral load, clinical outcome, lung inflammation and lethality. Thus, the N protein should be considered to induce T-cell-based immunity to improve SARS-CoV-2 vaccines, and eventually to circumvent the immune escape by variants.</p>	<p>CONTENUTO : Studio pre-clinico su modello animale, topi transgenici (K18-hACE2) e criceti. In seguito alla valutazione delle regioni di Sars-CoV2 capaci di elicitare una risposta immunitaria nell'ospite, è stata creata una proteina chimerica comprendente sequenze del receptor bind domain della proteina Spike di Sars-Cov2 e del nucleocapside (SpiN). Sono state valutate l'immunogenicità e se l'immunizzazione dei modelli animali in seguito alla somministrazione della regione del nucleocapside (N), del RBD (S) e della proteina chimerica (SpiN), fosse protettiva rispetto alla Sars-CoV2 challenge. I risultati hanno dimostrato che sia l'RBD che l'N ricombinante sono fortemente immunogene (elevati livelli di anticorpi anti RBD e N su campioni di lavaggio broncoalveolare e siero dei topi vaccinati). Nel modello di topi sottoposti alla Sars-CoV2 challenge (severe disease) e vaccinati con i singoli ricombinanti, si è osservata una scarsa protezione nei confronti della malattia severa, con elevata mortalità e calo ponderale.</p> <p>Nei topi vaccinati con la proteina chimerica SpiN si è evidenziata una robusta risposta virus-specifica T mediata ed una produzione di anticorpi protettivi come evidenziato alla Sars-CoV2 challenge.</p> <p>COMMENTI (paper 3 e 4) : Altre due pubblicazioni di questa rassegna e cioè il paper di Castro e coll su BioRxiv e quello di Lara-Puente e collaboratori su Journal Of Clinical Microbiology riguardano sperimentazioni in modelli</p>

preclinici con nuovi preparati vaccinali. Si inseriscono nell'importante filone dei cosiddetti vaccini di seconda generazione che rispondono alla necessità di potenziare la risposta antivirale con vaccini costituiti da componenti multipli del virus, in particolare aggiungendo la nucleoproteina o suoi pezzi altamente conservati, alla proteina Spike (*paper di Castro e coll.*) od anche di potenziare l'immunità mucosale, un aspetto non coperto dagli attuali vaccini e su cui c'è molta attiva ricerca nell'assunto che vaccini in grado di stimolare questa parte importante della nostra risposta immunitaria siano più efficaci nel contrastare l'infezione a livello del nasofaringe e lo shedding del virus, per un miglior controllo della sua trasmissione, cosa che in effetti non fanno bene i pur ottimi ed innovativi vaccini attuali (*paper di Lara-Puente e coll.*).

CLINICA E FISIOPATOLOGIA
ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA GIOVANNENZE
COMMENTO CRITICO : PROF. ROBERTO CAUDA

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
Lili Ren et al American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Dynamics of the Upper Respiratory Tract Microbiota and its Association with Mortality in COVID-19 https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202103-0814OC	<p>Rationale: Alteration of human respiratory microbiota had been observed in COVID-19. How the microbiota is associated with the prognosis in COVID-19 is unclear. Objectives: To characterize the feature and dynamics of the respiratory microbiota and its associations with clinical features in COVID-19 patients. Methods : We conducted metatranscriptome sequencing on 588 longitudinal oropharyngeal swab specimens collected from 192 COVID-19 patients (including 39 deceased patients), and 95 healthy controls from the same geographic area. Meanwhile, the concentration of 27 cytokines and chemokines in plasma was measured for COVID-19 patients. Measurements and Main Results: The upper respiratory tract (URT) microbiota in COVID-19 patients differed from that in healthy controls, while deceased patients possessed a more distinct microbiota, both on admission and before discharge/death. The alteration of URT microbiota showed a significant correlation with the concentration of proinflammatory cytokines and mortality. Specifically, Streptococcus-dominated microbiota was enriched in recovered patients, and show high temporal stability and</p>	<p>Studio osservazionale prospettico di sequenziamento massivo mediante metatrascrittomica su 588 tamponi orofaringei (192 pazienti COVID-19, di cui 39 deceduti, e 95 controlli sani), con l'obiettivo di caratterizzare le variazioni nel microbiota delle alte vie respiratorie e la loro correlazione con l'andamento clinico dei pazienti affetti da COVID-19 rispetto ai controlli sani. I pazienti con COVID-19, ed in maggior misura i pazienti deceduti, presentavano un'alterazione significativa del microbiota delle alte vie respiratorie rispetto ai controlli sani, correlata con un aumento di concentrazione delle citochine pro-infiammatorie e con un aumento di mortalità.</p> <p>COMMENTO: In generale lo studio del microbiota rappresenta una delle più importanti acquisizioni della recente ricerca medica. Lo studio è ben condotto con una casistica significativa e tale da poter trarre delle</p>

	<p>resistance against pathogens. In contrast, the microbiota in deceased patients was more susceptible to secondary infections, and became more deviated from the normality after admission. Moreover, the abundance of <i>S. parasanguinis</i> on admission was significantly correlated with prognosis in non-severe patients (lower vs. higher abundance, odds ratio=7.80, [95% CI 1.70-42.05]). Conclusions : URT microbiota dysbiosis is a remarkable manifestation of COVID-19; its association with mortality suggests it may reflect the interplay between pathogens, symbionts, and the host immune status. Whether URT microbiota could be used as a biomarker for the diagnosis and prognosis of respiratory diseases merits further investigation.</p>	<p>conclusioni su questo argomento. L'indicazione più rilevante che emerge è che le forme gravi e mortali si correlano con l'aumento delle citochine pro infiammatorie, espressione di una fase avanzata di malattia. Inoltre questa alterazione è già presente all'ingresso e tale si mantiene fino alla dimissione/exitus, il che potrebbe essere utile per precocemente identificare i soggetti nei quali è prevedibile una forma più grave e per i quali somministrare anticorpi monoclonali specifici.</p>
<p>Reiterer M et al Cell Metabolism Hyperglycemia in Acute COVID-19 is Characterized by Insulin Resistance and Adipose Tissue Infectivity by SARS-CoV-2 https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1550-4131%2821%2900428-9</p>	<p>Individuals infected with SARS-CoV-2 who also display hyperglycemia suffer from longer hospital stays, higher risk of developing acute respiratory distress syndrome (ARDS), and increased mortality. Nevertheless, the pathophysiological mechanism of hyperglycemia in COVID-19 remains poorly characterized. Here, we show that hyperglycemia is similarly prevalent among patients with ARDS independent of COVID-19 status. Yet, among patients with ARDS and COVID-19, insulin resistance is the prevalent cause of hyperglycemia, independent of glucocorticoid treatment, which is unlike patients with ARDS but without COVID-19, where pancreatic beta cell failure predominates. A screen of glucoregulatory hormones revealed lower levels of adiponectin in patients with COVID-19. Hamsters infected with SARS-CoV-2 demonstrated a strong antiviral gene expression program in the adipose tissue and diminished expression of adiponectin. Moreover, we show that SARS-CoV-2 can infect adipocytes. Together these data suggest that SARS-CoV-2 may trigger adipose tissue dysfunction to drive insulin resistance and adverse outcomes in acute COVID-19.</p>	<p>In questo studio retrospettivo su 3854 pazienti ricoverati con diagnosi di COVID-19, di cui 823 con ARDS, gli autori dimostrano una forte correlazione tra iperglicemia e rischio di ARDS, rischio di mortalità e aumento di durata di degenza. I pazienti con ARDS e COVID-19 vengono poi confrontati con 4748 pazienti negativi per COVID-19 e ricoverati in ICU, di cui 3558 senza ARDS e 1190 con ARDS. La prevalenza di iperglicemia è simile nei due gruppi di pazienti con ARDS, indipendentemente dalla diagnosi di COVID-19. Tuttavia nei pazienti con ARDS e COVID-19 il principale meccanismo alla base dell'iperglicemia è rappresentato dall'insulino-resistenza e sembra essere indipendente dal concomitante trattamento con glucocorticoidi, mentre nei pazienti con ARDS ma senza COVID-19 il meccanismo prevalente sembra essere l'insufficienza delle cellule beta-pancreatiche. Questi dati suggeriscono che l'infezione da SARS-CoV-</p>

	<p>Sars-CoV-2 induces Adipose Tissue Dysfunction</p> <p>Adipose Tissue</p> <p>\downarrow Adiponectin</p> <p>\downarrow Adiponectin/Leptin</p> <p>\uparrow Type I IFN Pathway</p> <p>\uparrow Innate immune response</p> <p>Hyperglycemia</p> <p>Insulin Resistance > Beta Cell Failure</p>	<p>2 possa essere alla base di una disfunzione del tessuto adiposo che è causa di insulino-resistenza e iperglicemia, da cui potrebbe derivare un potenziale beneficio nell'utilizzo di farmaci insulino-sensibilizzanti, come la metformina, nel trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con COVID-19 grave.</p> <p>COMMENTO: L'iperglicemia rappresenta un marker di gravità presente sia nell'ARDS correlata a COVID-19 che in quella non correlata. Va sottolineato che questo studio retrospettivo (elemento questo da non trascurare) condotto su una non piccola casistica, indica in maniera chiara che la patogenesi dell'iperglicemia differisce in queste due forme morbose. Per ARDS+Sars-CoV-2 l'iperglicemia è conseguenza dell'insulino-resistenza (e non del trattamento steroideo che determina l'insufficienza delle cellule beta pancreatiche) e potrebbe coinvolgere la disfunzione del tessuto adiposo. Questo ruolo del tessuto adiposo potrebbe spiegare come l'obesità sia un fattore di rischio per forme gravi/morte dei pazienti con COVID-19. Interessante, ma tutta da dimostrare, l'eventuale ruolo terapeutico di metformina.</p>
Bailly L et al Clinical Microbiology and Infection Obesity, diabetes, hypertension and severe	<p>Objectives: Initial studies of COVID-19 patients revealed that obesity, diabetes and hypertension were associated with severe outcomes. Subsequently, some authors showed that the risk could vary according to age, gender, comorbidities and medical history. In a nationwide retrospective cohort, we studied the association between these comorbidities and patients' requirement for invasive mechanical</p>	<p>Studio retrospettivo di coorte condotto in Francia durante la prima ondata epidemica (febbraio-settembre 2020) su 134.209 pazienti adulti affetti da COVID-19, con l'obiettivo di studiare l'associazione tra comorbidità (in particolare obesità, diabete ed ipertensione arteriosa) e morte o necessità di</p>

<p>outcomes among inpatients with COVID-19: a nationwide study</p> <p>https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2821%2900503-6</p>	<p>ventilation (IMV) or their death. Methods: All French COVID-19 adult inpatients admitted during the first epidemic wave (February to September 2020) were included. When patients were diagnosed with obesity, diabetes or hypertension for the first time in 2020, these conditions were considered as incident comorbidities, otherwise as prevalent. We compared outcomes of IMV and in-hospital death according to obesity, diabetes, and hypertension, taking age, gender and Charlson's comorbidity index score (CCIS) into account. Results: 134,209 adult inpatients with COVID-19 were included, half of them had hypertension (N=66,613, 49.6%) and one in four were diabetic (N=32,209, 24.0%) or with obesity (N=32,070, 23.9%). Among this cohort, IMV was required for 13,596 inpatients, and 19,969 patients died. IMV and death were more frequent in male patients (Adj.OR=2.0 [95%CI:1.9-2.1] and Adj.OR=1.5 [95%CI:1.4-1.5], respectively), IMV in patients with comorbidities (Adj.OR=2.1 [95%CI:2.0-2.2] for CCIS=2 and Adj.OR=3.0 [95%CI:2.8-3.1] for CCIS≥5), and death in patients aged 80 or above (Adj.OR=17.0 [95%CI:15.5-18.6]). Adjusted on age, gender and CCIS, death was more frequent among inpatients with obesity (Adj.OR=1.2 [95%CI:1.1-1.2]) and diabetes (Adj.OR=1.2 [95%CI:1.1-1.2]). IMV was more frequently necessary for inpatients with obesity (Adj.OR=1.9 [95%CI:1.8-2.0]), diabetes (Adj.OR=1.4 [95%CI:1.3-1.4]) and hypertension (Adj.OR=1.7 [95%CI:1.6-1.8]). Comparatively, IMV was more often required for patients with the following incident comorbidities: obesity (Adj.OR=3.5 [95%CI:3.3-3.7]), diabetes (Adj.OR=2.0 [95%CI:1.8-2.1]) and hypertension (Adj.OR=2.5 [95%CI:2.4-2.6]). Conclusions: Among 134,209 inpatients with COVID-19, mortality was more frequent among patients with obesity and diabetes. IMV was more frequently necessary for inpatients with obesity, diabetes and hypertension. Patients for whom these were incident comorbidities were particularly at risk. Specific medical monitoring and vaccination should be priorities for patients with</p>	<p>ventilazione meccanica invasiva (IMV), tenendo in considerazione età, genere e Charlson's comorbidity index score. Gli autori dimostrano un maggior rischio di mortalità nei pazienti con obesità e diabete, ed un maggior rischio di IMV nei pazienti con obesità, diabete ed ipertensione. Questi gruppi di pazienti dovrebbero ricevere un attento monitoraggio clinico qualora affetti da COVID-19 ed essere inclusi nelle categorie ad alta priorità in corso di campagna vaccinale.</p> <p>COMMENTO: Questo studio retrospettivo francese di coorte condotto su una molto ampia casistica, dimostra che giocano un ruolo rilevante i fattori di rischio: obesità, diabete per la mortalità e obesità , diabete e ipertensione per la necessità di ventilazione meccanica. Il dato, ancorchè ottenuto su una vasta casistica, non è nuovo, anche se permette una volta di più di ribadire la necessità di vaccinare questi soggetti e, nel caso, di considerarli prioritari per la 3° dose.</p>
---	---	--

	these comorbidities.	
Patel P et al JAMA Network Open Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults A Systematic Review https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/full/article/2784427	<p>Importance: Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) has not been well described. Improved diagnosis and treatment of MIS-A might mitigate COVID-19 morbidity and mortality.</p> <p>Objective: To summarize the descriptive epidemiology and clinical characteristics of MIS-A.</p> <p>Evidence Review: This systematic review identified patients with MIS-A using 3 strategies: (1) literature review from May 1, 2020, to May 25, 2021, by searching MEDLINE, Embase, Global Health, CAB Abstracts, PsycINFO, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Academic Search Complete, Scopus, World Health Organization Global COVID-19 Literature Database, and Google Scholar; (2) voluntary reports of MIS-A to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC); and (3) reports among persons aged 18 to 20 years in the CDC surveillance system for MIS in children.</p> <p>Findings: Of 221 patients with MIS-A, the median age was 21 (interquartile range [IQR], 19-34) years, and 154 of 219 (70%) with data available were men. Sixty of 169 patients (36%) were non-Hispanic Black individuals, and 122 of 209 (58%) had no underlying comorbidity. One hundred two of 149 patients (68%) noted a previous symptomatic COVID-19-like illness (median, 28 [IQR, 20-36] days previously). Most patients with MIS-A presented with fever (197 of 205 [96%]), hypotension (133 of 220 [60%]), cardiac dysfunction (114 of 210 [54%]), shortness of breath (102 of 198 [52%]), and/or diarrhea (102 of 197 [52%]). The median number of organ systems involved was 5 (IQR, 4-6). Median hospital stay was 8 (IQR, 5-12) days; 115 of 201 patients (57%) were admitted to the intensive care unit; 101 of 213 (47%) required respiratory support, and 15 of 220 (7%) died. Most patients (176 of 195</p>	<p>Revisione sistematica sulla Sindrome Infiammatoria Multisistemica (MIS-A) negli adulti, al fine di riassumerne le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche. Su 221 pazienti con MIS-A, i segni e sintomi più frequenti sono stati febbre (96%), ipotensione (60%), disfunzione cardiaca (54%), dispnea (52%) e diarrea (52%). Il 57% dei pazienti ha necessitato di ricovero in terapia intensiva, 47% di supporto respiratorio e il 7% è deceduto. La maggior parte dei pazienti aveva un aumento dei markers di coagulopatia e/o infiammazione e una sierologia positiva per SARS-CoV-2. Questi risultati suggeriscono che la MIS-A è una condizione di iperinfiammazione grave che si presenta in media dopo 4 settimane dalla diagnosi di COVID-19 acuta con una disfunzione multi organo extra-polmonare.</p> <p>COMMENTO: La sindrome infiammatoria multiresistente è piuttosto rara negli adulti essendo più caratteristica dell'età pediatrica. Gli Autori hanno condotto una indagine approfondita interrogando diverse banche dati internazionali. In particolare, in aggiunta a quanto sopra commentato, sottolineo che questa sindrome si verifica in soggetti giovani (età media 21 anni) range 19-34 anni, prevalentemente in pazienti non ispanici neri e senza patologie pregresse.</p>

	<p>[90%]) had elevated markers of coagulopathy and/or inflammation and a positive SARS-CoV-2 serologic finding (139 of 194 [72%]). Ten patients with MIS-A presented with Kawasaki disease.</p> <p>Conclusions and Relevance: These findings suggest that MIS-A is a serious hyperinflammatory condition that presents approximately 4 weeks after onset of acute COVID-19 with extrapulmonary multiorgan dysfunction.</p>	
Deana C et al Inflammation Pericardial Cytokine "Storm" in a COVID-19 Patient: the Confirmation of a Hypothesis https://link.springer.com/article/10.1007/s10753-021-01563-3	<p>Novel Coronavirus Disease in most cases produces mild symptoms which resolve after a few days. Some authors hypothesized that SARS-CoV-2 infection could trigger excessive cytokine production leading to a severe multi-organ disease requiring intensive care admission. Respiratory and neurological symptoms are the most frequently reported manifestation of the disease. Indeed, cardiac involvement is reported mostly as a part of a systemic disease. Few isolated cardiac manifestations of COVID-19 infection have been described. We report herein a case of SARS-CoV-2 related severe isolated pericardial involvement requiring ICU admission due to cardiac tamponade needing urgent drainage. Analysis of pericardial fluid from drainage demonstrated a higher cytokine concentration than blood values. Other causes of pericardial disease, such as autoimmunity, bacterial or other than COVID-19 infection, neoplasms or acute myocardial infarction were also evaluated, but all tests confirmed negative results. The suspicion of isolated involvement of the pericardium was therefore demonstrated by the analysis of cytokines which strongly support our hypothesis.</p>	<p>Caso clinico di un paziente con infezione da SARS-CoV-2 caratterizzata da stato iper-infiammatorio con coinvolgimento isolato del pericardio e tamponamento cardiaco. L'analisi del liquido pericardico ha evidenziato una concentrazione di citochine più alta di quella ematica.</p> <p>COMMENTO: Esiste un'ampia letteratura che indica come alla base delle forme gravi di malattia, ci sia una tempesta citochinica che produce un danno multi-organo. L'interesse di questa segnalazione su questo singolo caso (che in genere richiederebbe una più ampia casistica di conferma) sta proprio nell'estrema rarità dell'evento – pericardite isolata – in cui è stata dimostrata in modo elegante la presenza di citochine a livello del liquido pericardico.</p>
Jones A et al Scientific Reports External validation of the 4C mortality score among COVID-19 patients admitted	<p>Risk prediction scores are important tools to support clinical decision-making for patients with coronavirus disease (COVID-19). The objective of this paper was to validate the 4C mortality score, originally developed in the United Kingdom, for a Canadian population, and to examine its performance over time. We conducted an external validation study within a registry of COVID-19 positive hospital admissions in the</p>	Studio di validazione esterna del 4C mortality score, originariamente sviluppato in Gran Bretagna, su una popolazione di 959 pazienti ricoverati per COVID-19 in Canada. Il 4C score include età, sesso, comorbidità, frequenza respiratoria, saturazione periferica di ossigeno, GCS, azotemia e proteina-C-reattiva. Con

<p>to hospital in Ontario, Canada: a retrospective study</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41598-021-97332-1.pdf</p>	<p>Kitchener-Waterloo and Hamilton regions of southern Ontario between March 4, 2020 and June 13, 2021. We examined the validity of the 4C score to prognosticate in-hospital mortality using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) with 95% confidence intervals calculated via bootstrapping. The study included 959 individuals, of whom 224 (23.4%) died in-hospital. Median age was 72 years and 524 individuals (55%) were male. The AUC of the 4C score was 0.77, 95% confidence interval 0.79–0.87. Overall mortality rates across the predefined risk groups were 0% (Low), 8.0% (Intermediate), 27.2% (High), and 54.2% (Very High). Wave 1, 2 and 3 values of the AUC were 0.81 (0.76, 0.86), 0.74 (0.69, 0.80), and 0.76 (0.69, 0.83) respectively. The 4C score is a valid tool to prognosticate mortality from COVID-19 in Canadian hospitals and can be used to prioritize care and resources for patients at greatest risk of death.</p>	<p>una AUC di 0.77 (95% IC 0.79-0.87), il 4C score risulta essere un valido strumento prognostico di mortalità da COVID-19 negli ospedali canadesi, e potrebbe essere utilizzato per dare priorità di cura ai pazienti a maggior rischio di exitus.</p> <p>COMMENTO: Questo studio, come altri che utilizzano diverse metodologie basate sul punteggio (score) derivato da diversi parametri clinici e di laboratorio, ha come obiettivo quello di fornire un mezzo semplice (dal momento che valuta parametri comuni) al fine di precocemente identificare i soggetti che più facilmente potrebbero necessitare di interventi il più precoci possibili (es. anticorpi monoclonali specifici) per significativamente ridurre il rischio forme gravi/morte.</p>
---	---	--

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

ESTENSORE : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO CICCOZZI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Jung J. et al. Journal of Hospital Infection. Clustering and multiple-spreading events of nosocomial severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8384763/pdf/main.pdf	<p>Background: There is growing evidence that super-spreading events (SSEs) and multiple spreading events (MSEs) are a characteristic feature of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. However, data regarding the possibility of SSEs or MSEs in healthcare settings are limited.</p> <p>Methods: This study was performed at a tertiary care hospital in Korea. We analysed the nosocomial COVID-19 cases that occurred in healthcare workers and inpatients and their caregivers between January and 20th December 2020. Cases with two to four secondary cases were defined as MSEs and those with five or more secondary cases as SSEs.</p> <p>Findings: We identified 21 nosocomial events (single-case events, n = 12 [57%]; MSE + SSE, n = 9 [43%]) involving 65</p>	<p>Studio sulla trasmissione nosocomiale di SARS-CoV-2 condotto in Corea del Sud da cui emerge che la maggior parte dei casi di infezione non darebbe origine a casi secondari. Più della metà dei cluster ospedalieri sono generati da pochi individui (18%) che si comportano pertanto da super-diffusori. La principale causa potrebbe essere il maggior tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e la conferma diagnostica.</p> <p>COMMENTO : Finalmente uno studio che riguarda e conferma come un ospedale se non</p>

	<p>individuals with COVID-19. Of these 65 individuals, 21 (32%) were infectors. The infectors tended to have a longer duration between symptom onset and diagnostic confirmation than did the non-infectors (median 2 days vs. 0 days, P = 0.08). Importantly, 12 (18%) individuals were responsible for MSEs and 1 (2%) for an SSE, which collectively generated 35 (54%) secondary cases.</p> <p>Conclusion: In a hospital with thorough infection control measures, approximately 70% of 64 the nosocomial cases of COVID-19 did not generate secondary cases, and one-fifth of the infectors were responsible for SSEs and MSEs, which accounted for approximately half of the total cases. Early case identification, isolation, and extensive contact tracing are important for the prevention of transmission and SSEs.</p>	<p>ha gli adeguati protocolli di sicurezza puo essere un amplificatore di infezioni virali ed innescare casi da uno o piu casi che fanno da super diffusori. Lo studio e anche un buon esempio di contact tracing nosocomiale interamente epidemiologico</p>
Holmes E.C. et al. Cell. The origins of SARS-CoV-2: A critical review file:///C:/Users/00122705/Downloads/1-s2.0-S0092867421009910-main.pdf	<p>Since the first reports of a novel severe acute respiratory syndrome (SARS)-like coronavirus in December 2019 in Wuhan, China, there has been intense interest in understanding how severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in the human population. Recent debate has coalesced around two competing ideas: a “laboratory escape” scenario and zoonotic emergence. Here, we critically review the current scientific evidence that may help clarify the origin of SARS-CoV-2.</p>	<p>Review molto chiara sulle evidenze a supporto dell'origine zoonotica di SARS-CoV-2, sul ruolo dei mercati di animali vivi e sui gap mancati per arrivare alla chiara definizione di un ospite intermedio. Vengono anche valutate criticamente le teorie a supporto dell'ipotesi della « fuga del virus » dal laboratorio di Wuhan.</p> <p>COMMENTO : eddy holmes e un po il papà delle evoluzione virale Una review completa che analizza tutti gli aspetti dell'origine del virus assolutamente da non perdere questa lettura</p>

Shah ASV et al. N Engl J Med. Effect of Vaccination on Transmission of SARS-CoV-2. https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2106757?articleTools=true	No abstract available	Ancora non esistono dati derivati da trial clinici sull'effetto della vaccinazione sulla riduzione della trasmissione di SARS-CoV-2. Questo studio scozzese di real life su 194,362 conviventi di 144,525 operatori sanitari dimostra che la vaccinazione porta non solo ad una diminuzione della malattia COVID-19 ma anche della trasmissione dell'infezione già a partire da due settimane dopo la prima dose. COMMENTO : questo studio ci da una ulteriore conferma sulla protezione vaccinale non solo più circa la protezione dalla malattia seria ma anche che la vaccinazione in doppia dose diminuisce la probabilità di infettarsi da parte delle persone . La grandezza campionaria è anche abbastanza importante per poter dare validità statistica al lavoro

<p>Keehner J. et al. N Engl J Med. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce</p> <p>https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2112981?articleTools=true</p>	<p>No abstract available</p>	<p>Studio effettuato a San Diego (California) sul calo dell'efficacia dei vaccini anti-SARS-CoV-2. L'efficacia del vaccino ha superato il 90% da marzo a giugno, ma è scesa al 65,5% a luglio. Questo è probabilmente dovuto sia all'emergere della variante delta che alla diminuzione dell'immunità nel tempo, aggravata dal maggiore rischio di esposizione nella comunità derivante dal termine dell'obbligo di portare la mascherina da metà giugno.</p> <p>COMMENTO : Un ottimo lavoro che ci da prova della durata della protezione vaccinale. Inoltre lo studio ben fatto evidenzia come togliere la mascherina quando circola una variante contagiosa quanto la varicella è una sconsiderata azione che porta solo a danni.</p>
---	------------------------------	--

PEDIATRIA
ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI
COMMENTO CRITICO : PROF. ANDREA PESSION

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>ShengLi Xia et al <i>Lancet Infect Dis</i></p> <p>Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial</p> <p>https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900462-X</p>	<p>Background</p> <p>Although SARS-CoV-2 infection often causes milder symptoms in children and adolescents, young people might still play a key part in SARS-CoV-2 transmission. An efficacious vaccine for children and adolescents could therefore assist pandemic control. For further evaluation of the inactivated COVID-19 vaccine candidate BBIBP-CorV, we assessed the safety and immunogenicity of BBIBP-CorV in participants aged 3–17 years.</p> <p>Methods</p> <p>A randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial was done at Shangqiu City Liangyuan District Center for Disease Control and Prevention in Henan, China. In phases 1 and 2, healthy participants were stratified according to age (3–5 years, 6–12 years, or 13–17 years) and dose group. Individuals with a history of SARS-CoV-2 or SARS-CoV infection were excluded. All participants were randomly assigned, using stratified block randomisation (block size eight), to receive three doses of 2 µg, 4</p>	<p>CONTENUTO : Trial randomizzato in doppio cieco controllato di fase 1/2 condotto in Cina sull'efficacia e sicurezza del vaccino inattivato BBIBP-Corv. Sono stati arruolati 288 bambini sani nella fase 1 e 720 nella fase 2, stratificati in base all'età (3-5, 6-12 o 13-17 anni). L'outcome principale è la sicurezza, l'outcome secondario è il titolo dell'anticorpo neutralizzante GMT. La reazione avversa locale più comune era dolore del sito di iniezione, la reazione avversa sistematica più comune la febbre. Lo studio conclude che il vaccino inattivato COVID-19 BBIBP-Corv è sicuro e ben tollerato a tutti i livelli di dose testati nei partecipanti di età compresa tra 3 e 17 anni. La risposta umorale contro Sars-CoV2 è stata suscitata dopo la prima inoculazione di vaccino e la sieroconversione è avvenuta in tutti i partecipanti entro il giorno 56 (28 giorni dopo la seconda dose).</p> <p>COMMENTO: Nell'ambito del tema generale della vaccinazione nei confronti di SARS-CoV-2, l'opportunità di includere i minori</p>

μ g, or 8 μ g of vaccine or control (1:1:1:1) 28 days apart. The primary outcome, safety, was analysed in the safety set, which consisted of participants who had received at least one vaccination after being randomly assigned, and had any safety evaluation information. The secondary outcomes were geometric mean titre (GMT) of the neutralising antibody against infectious SARS-CoV-2 and were analysed based on the full analysis set. This study is registered with www.chictr.org.cn, ChiCTR2000032459, and is ongoing.

Findings

Between Aug 14, 2020, and Sept 24, 2020, 445 participants were screened, and 288 eligible participants were randomly assigned to vaccine ($n=216$, 24 for each dose level [2/4/8 μ g] in each of three age cohorts [3–5, 6–12, and 13–17 years]) or control ($n=72$, 24 for each age cohort [3–5, 6–12, and 13–17 years]) in phase 1. In phase 2, 810 participants were screened and 720 eligible participants were randomly assigned and allocated to vaccine ($n=540$, 60 for each dose level [2/4/8 μ g] in each of three age cohorts [3–5, 6–12, and 13–17 years]) or control ($n=180$, 60 for each age cohort [3–5, 6–12, and 13–17 years]). The most common injection site adverse reaction was pain (ten [4%] 251 participants in all vaccination groups of the 3–5 years cohort; 23 [9·1%] of 252 participants in all vaccination groups and one [1·2%] of 84 in the control group of the 6–12 years cohort; 20 [7·9%] of 252 participants in all vaccination groups of the 13–17 years cohort). The most common systematic adverse reaction was fever (32 [12·7%] of 251 participants in all vaccination groups and six [7·1%] of 84 participants in the control group of the 3–5 years cohort; 13 [5·2%] of 252 participants in the vaccination groups and one [1·2%] of 84 in the control group of the 6–12 years cohort; 26 [10·3%] of 252 participants in all vaccination groups and eight [9·5%] of 84 in the control group of the 13–17 years cohort). Adverse reactions were mostly mild to moderate in severity. The neutralising antibody GMT against the SARS-CoV-2 virus ranged from 105·3 to 180·2 in the 3–5 years cohort, 84·1 to

resta oggetto di particolare discussione. In questa popolazione, la valutazione del rischio-beneficio non appare immediatamente a favore della seconda come accade invece per popolazione adulta, in cui rischio di contrarre l'infezione risulta superare quello della vaccinazione. Contestualmente, l'opportunità di ridurre i tassi di diffusione del virus tra i minori può apparire come un risultato non secondario nella lotta alla pandemia. Il lavoro scientificamente ben condotto di Xia e colleghi contribuisce in parte a definire il rischio e l'efficacia del vaccino per tre fasce di età in ambito pediatrico. Il vaccino utilizzato è un vaccino a virus inattivato, tecnologia simile a quelli comunemente in utilizzo per la vaccinazione in Italia nei confronti di morbillo, parotite e rosolia e differente rispetto ai vaccini per Sars-CoV-2 utilizzati in Italia. Dallo studio di fase I/II il profilo di sicurezza appare accettabile, descrivendo come reazioni più frequenti il dolore e la febbre. Da notare che tale associazione non è risultata statisticamente significativa nel gruppo 3-5 anni, suggerendo una maggior sicurezza in questo *range* di età. Anche l'efficacia del vaccino è risultata estremamente promettente. La sieroconversione è stata efficace nel 100% dei pazienti entro 58 giorni dalla prima somministrazione. Questo studio fornisce informazioni preziose per la valutazione rischio-beneficio della vaccinazione in età pediatrica anche se, come concludono gli stessi autori, bisognerà accertare con studi di fase III l'efficacia clinica del farmaco. In particolare, sarà opportuno valutare l'efficacia nella prevenzione delle infezioni e nella riduzione del tasso di trasmissione del virus per poter fornire solide raccomandazioni per la vaccinazione in ambito pediatrico.

	<p>168·6 in the 6–12 years cohort, and 88·0 to 155·7 in the 13–17 years cohort on day 28 after the second vaccination; and ranged from 143·5 to 224·4 in the 3–5 years cohort, 127 to 184·8 in the 6–12 years cohort, and 150·7 to 199 in the 13–17 years cohort on day 28 after the third vaccination.</p> <p>Interpretation</p> <p>The inactivated COVID-19 vaccine BBIBP-CorV is safe and well tolerated at all tested dose levels in participants aged 3–17 years. BBIBP-CorV also elicited robust humoral responses against SARS-CoV-2 infection after two doses. Our findings support the use of a 4 µg dose and two-shot regimen BBIBP-CorV in phase 3 trials in the population younger than 18 years to further ascertain its safety and protection efficacy against COVID-19.</p>	
Bernadette C Young et al. The Lancet Daily testing for contacts of individuals with SARS-CoV-2 infection and attendance and SARS-CoV-2 transmission in English secondary schools and colleges: an open-label, cluster-randomised trial https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2901908-5	<p>Background</p> <p>School-based COVID-19 contacts in England have been asked to self-isolate at home, missing key educational opportunities. We trialled daily testing of contacts as an alternative to assess whether this resulted in similar control of transmission, while allowing more school attendance.</p> <p>Methods</p> <p>We did an open-label, cluster-randomised, controlled trial in secondary schools and further education colleges in England. Schools were randomly assigned (1:1) to self-isolation of school-based COVID-19 contacts for 10 days (control) or to voluntary daily lateral flow device (LFD) testing for 7 days with LFD-negative contacts remaining at school (intervention). Randomisation was stratified according to school type and size, presence of a sixth form, presence of residential students, and proportion of students eligible for free school meals. Group assignment was not masked during procedures or analysis. Coprimary outcomes in all students and staff were COVID-19-related school absence and symptomatic PCR-confirmed COVID-19, adjusted for community case rates, to estimate within-school transmission (non-inferiority margin <50% relative increase). Analyses were done on an intention-to-treat basis using quasi-Poisson</p>	<p>CONTENUTO: Trial clinico open-label randomizzato a cluster controllato condotto nelle scuole secondarie e negli istituti di istruzione superiore in Inghilterra. Le scuole sono state assegnate in modo casuale (1:1): un gruppo prevedeva l'auto-isolamento degli studenti in seguito a contatto scolastico di COVID-19 per 10 giorni (controllo), l'altro prevedeva l'esecuzione di test antigenici rapidi per 7 giorni, frequentando la scuola in caso di test negativo (intervento). Gli outcomes principali erano l'assenza da scuola dovuta al COVID e l'infezione da Sars-CoV2 confermata con test PCR. Il test rapido quotidiano degli studenti che hanno avuto un contatto a scuola è risultato essere non inferiore all'autoisolamento per il controllo della trasmissione del COVID-19, con tassi simili di infezioni sintomatiche tra gli studenti e il personale in entrambi i gruppi.</p> <p>COMMENTO: Le politiche scolastiche, in tempo di pandemia, sono state tema di discussione accesa che purtroppo fondavano su base scientifiche troppo labili. Con questo studio, su una casistica di scuole davvero considerevole, Young e colleghi hanno cercato di definire in maniera scientificamente rigorosa l'impatto di due diverse strategie di isolamento dei contatti di Sars-CoV-2 sul tasso di trasmissione del virus. Più di 150 scuole hanno</p>

regression, also estimating complier average causal effects (CACE). This trial is registered with the ISRCTN registry, ISRCTN18100261.

Findings

Between March 18 and May 4, 2021, 204 schools were taken through the consent process, during which three decided not to participate further. 201 schools were randomly assigned (control group n=99, intervention group n=102) in the 10-week study (April 19–May 10, 2021), which continued until the pre-appointed stop date (June 27, 2021). 76 control group schools and 86 intervention group schools actively participated; additional national data allowed most non-participating schools to be included in analysis of coprimary outcomes. 2432 (42·4%) of 5763 intervention group contacts participated in daily contact testing. There were 657 symptomatic PCR-confirmed infections during 7 782 537 days-at-risk (59·1 per 100 000 per week) in the control group and 740 during 8 379 749 days-at-risk (61·8 per 100 000 per week) in the intervention group (intention-to-treat adjusted incidence rate ratio [aIRR] 0·96 [95% CI 0·75–1·22]; p=0·72; CACE aIRR 0·86 [0·55–1·34]). Among students and staff, there were 59 422 (1·62%) COVID-19-related absences during 3 659 017 person-school-days in the control group and 51 541 (1·34%) during 3 845 208 person-school-days in the intervention group (intention-to-treat aIRR 0·80 [95% CI 0·54–1·19]; p=0·27; CACE aIRR 0·61 [0·30–1·23]).

Interpretation

Daily contact testing of school-based contacts was non-inferior to self-isolation for control of COVID-19 transmission, with similar rates of symptomatic infections among students and staff with both approaches. Infection rates in school-based contacts were low, with very few school contacts testing positive. Daily contact testing should be considered for implementation as a safe alternative to home isolation following school-based exposures.

partecipato attivamente dimostrando che la quotidiana esecuzione del test rapido è risultata sovrapponibile alla quarantena di 10 giorni nel controllo delle infezioni. In modo inaspettato, questa prima modalità non si è tradotta in una minore assenza da scuola, contrariamente a quanto inizialmente atteso. Tale dato risente dei numerosi *bias* che inevitabilmente uno studio *real-word* come questo porta con sé, tuttavia, come gli stessi autori commentano, il quotidiano controllo con test rapido sembra offrire maggiori possibilità di frequentare la comunità scolastica rispetto alla quarantena di *default*. Certamente, nella decisione della politica scolastica da adottare, non si può prescindere dalla cultura del paese in cui questa è applicata, pertanto l'effettiva applicazione di tale soluzione in altri contesti potrebbe trovare più difficoltà rispetto al Regno Unito. Senz'altro lo studio è da plaudire per il tentativo di valutare metodi alternativi per favorire la partecipazione alla comunità scolastica, la cui importanza, soprattutto per la salute mentale della fascia adolescenziale, è emersa in maniera inequivocabile durante la pandemia.

	<p>Aim: To compare the demographic, clinical, laboratory and radiological parameters of patients with different clinical outcomes (death or discharge) and analyse them to find out the potential predictors for mortality in children hospitalised with SARS-CoV-2 infection.</p> <p>Methods: Retrospective chart review of all patients less than 18 years of age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and requiring hospital admission between 16 April 2020 and 31 October 2020.</p> <p>Results: Of 255 children with SARS-CoV-2 infection, 100 patients (median age 62.5 months, 59% males, 70% with moderate to severe disease) were hospitalised, of whom 27 died (median age 72 months, 59% males and 30% severely underweight). The subgroup with comorbidities ($n = 14$) was older (median age 126 months) and had longer duration of stay (median 10 days). Fever and respiratory symptoms were comparable while gastrointestinal symptoms were more common among non-survivors. Hypoxia at admission (odds ratio (OR) 5.48, $P = 0.001$), multi-organ dysfunction (OR 75.42, $P = 0.001$), presence of acute kidney injury (OR 11.66, $P = 0.001$), thrombocytopenia (OR 4.40, $P = 0.003$) and raised serum C-reactive protein (CRP) (OR 4.69, $P = 0.02$) were independently associated with mortality. The median time from hospitalisation to death was 3 days. The deceased group had significantly higher median levels of inflammatory parameters and a higher incidence of complications (myocarditis, encephalitis, acute respiratory distress syndrome and shock).</p> <p>Conclusions: Hypoxia at admission, involvement of three or more organ systems, presence of acute kidney injury, thrombocytopenia and raised serum C-reactive protein were found to be independently associated with increased odds of in-hospital mortality in children admitted with SARS-CoV-2 infection.</p>	<p>CONTENUTO : Studio retrospettivo osservazionale condotto in un ospedale a New Delhi su 255 bambini con infezione da Sars-CoV2 con l'obiettivo di analizzare le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e radiologiche dei pazienti in funzione dell'outcome (decesso o dimissione) e identificare i predittori di mortalità. Dall'analisi dei dati è emerso che la presenza di ipossia al momento del ricovero, il coinvolgimento di 3 o più organi, la presenza di insufficienza renale acuta, la piastrinopenia e elevati valori di proteina C reattiva sono fattori predittori di mortalità nei bambini di questa coorte.</p> <p>COMMENTO : Come è noto, l'infezione dal Sars-CoV-2 nei pazienti pediatrici è mediamente meno grave e mortale rispetto agli adulti. Tuttavia, esiste un certo numero di bambini che presentano manifestazioni cliniche gravi e talvolta mortali come riportato in questo studio di Sharma e colleghi. I tassi di complicazioni severe e di morte riportate dipingono tuttavia un quadro che sembra più preoccupante rispetto ai primi dati pubblicati sul <i>New England Journal of Medicine</i> dal gruppo di studio cinese. Tuttavia, analizzando nel dettaglio i pazienti in studio appare che più della metà dei bambini presentava malattie pregresse, tra cui spicca la tubercolosi e neoplasie ematologiche, giustificando un tasso tanto alto di decessi. Per di più, considerando che la morte avveniva mediamente entro tre giorni dal ricovero, sembra ipotizzabile che l'accesso alla struttura sanitaria avvenisse in ritardo rispetto alla prima manifestazione dei sintomi. È quindi da valutare, se tali pazienti avessero ricevuto un adeguato supporto medico prima di presentarsi in ospedale. Inoltre, sarebbe da appurare se i fattori prognostici negativi associati a mortalità avessero una relazione anche con la patologia sottostante piuttosto che unicamente con l'infezione da Sars-CoV-2, oltre che con i livelli dei servizi socio-sanitari disponibili in quella realtà. Con queste premesse, il lavoro sicuramente fornisce informazioni importanti sulle infezioni in età pediatrica, che non sono da sottovalutare. Da un lato la</p>
--	--	--

		<p>presenza di patologie sottostanti deve mettere particolarmente in guardia nei confronti di una eventuale infezione da Sars-CoV-2 sottolineando nuovamente il ruolo cruciale della vaccinazione. Al contempo, emerge tra le righe la necessità di una sorveglianza territoriale dei casi di bambini infetti in modo da prevenire in anticipo le gravi complicanze dell'infezione ed indirizzare a cure intensive nel minor tempo possibile. Per ultimo, mi permetto di sottolineare che i pazienti senza comorbidità dovrebbero essere piuttosto considerati senza 'apparenti' comorbidità, in quanto recenti studi hanno dimostrato come bambini senza patologie sottostanti che manifestavano un quadro grave da Sars-CoV-2 presentassero in realtà un deficit del sistema immunitario prima non noto.</p>
<p>Matt Hawrilenko et al JAMA Netw Open The Association Between School Closures and Child Mental Health During COVID-19 https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2783714</p>	<p>Importance In-person schooling has been disrupted for most school-aged youth during the COVID-19 pandemic, with low-income, Black, and Hispanic populations most likely to receive fully remote instruction. Disruptions to in-person schooling may have negatively and inequitably affected children's mental health.</p> <p>Objective To estimate the association between school closures and child mental health outcomes and how it varies across sociodemographic factors.</p> <p>Design, Setting, and Participants This cross-sectional population-based survey study included a nationally representative sample of US adults aged 18 to 64 years with at least 1 child in the household. The survey was administered between December 2 and December 21, 2020, via web and telephone in English and Spanish. Participants were recruited from the NORC AmeriSpeak panel, an address-based panel with known probability sampling and coverage of 97% of US households.</p> <p>Exposures Schooling modality (in person, fully remote, or hybrid), household income, age.</p> <p>Main Outcomes and Measures Child mental health difficulties were measured with the parent-report version of the Strengths and Difficulties Questionnaire, with small, medium, and large</p>	<p>CONTENUTO : Studio trasversale condotto negli USA mediante questionario sottoposto a circa 2000 adulti con almeno un figlio, con l'obiettivo di analizzare gli effetti delle chiusure scolastiche sulla salute mentale dei bambini. I risultati di questo studio suggeriscono che gli adolescenti, gli afro-americani e ispanici, i bambini provenienti da famiglie a basso reddito e la frequenza scolastica da remoto sono i fattori associati a maggior rischio di compromissione della salute mentale.</p> <p>COMMENTO : Gli effetti delle chiusure delle scuole sulla salute mentale dei bambini sono stati oggetto di preoccupazione e di studio nei mesi della pandemia. La chiusura forzata delle scuole, pur nella drammaticità della situazione che ci siamo trovati a vivere, ha offerto la possibilità di studi senza precedenti, dall'inestimabile valore scientifico. Howrilenko e colleghi hanno condotto un sondaggio tra gli americani per cercare di appurare la situazione di accesso alla comunità scolastica in presenza e per tentare di comprenderne i fattori favorenti e gli effetti sui bambini. Il dato che è emerso mostra una grave disparità nelle varie classi sociali americane, con maggior svantaggio degli adolescenti, degli afro-americani ed ispanici e delle famiglie a basso reddito. Sul tema della compromissione della salute</p>

effect sizes defined as 1.3-, 3.3-, and 5.2-point differences, respectively.

Results A total of 2324 adults completed the survey. Overall, 1671 respondents (71.9%) were women, 244 (10.5%) were Black, 372 (16.0%) were Hispanic, and 421 (18.1%) had a high school education or less. Children attending school in-person had higher household incomes (mean difference, \$9719; 95% CI, \$4327 to \$15 111; $P < .001$) and were more likely to be White compared with those attending remotely (366 of 556 [65.8%] vs 597 of 1340 [44.5%]; $P < .001$). Older children in remote schooling had more mental health difficulties than those attending in-person schooling (standardized effect size, 0.23 [95% CI, 0.07 to 0.39] per year older; $P = .006$), corresponding to small effect sizes in favor of in-person schooling for older children and very small effect sizes favoring remote schooling for younger children. Children from families with higher income benefitted more from attending schools in-person compared with their peers from families with lower income ($B = -0.20$ [95% CI, -0.10 to -0.30] per \$10 000-increase in annual income; $P < .001$), although this advantage was not apparent for children attending hybrid school ($B = -0.05$ [95% CI, -0.16 to 0.06] per \$10 000-increase in annual income; $P = .34$), and directionally lower but not significantly different for children attending remote school ($B = -0.12$ [95% CI, -0.04 to -0.20] per \$10 000-increase in annual income; $P < .001$). Learning pods fully buffered the associations of hybrid schooling ($d = -0.25$; 95% CI, -0.47 to -0.04) but not remote schooling ($d = 0.04$; 95% CI, -0.10 to 0.18) with negative mental health outcomes.

Conclusions and Relevance The findings of this study suggest that older and Black and Hispanic children as well as those from families with lower income who attend school remotely may experience greater impairment to mental health than their younger, White, and higher-income counterparts. Ensuring that all students have access to additional educational and mental health resources must be an important public health priority, met with appropriate funding and workforce augmentation, during

mentale, dal sondaggio è emerso che la mancata frequenza della comunità scolastica è associata ad un maggiore disagio mentale. Questi dati supportano ciò che è emerso anche in Italia durante la pandemia, ovvero un forte disagio soprattutto per gli adolescenti che più di tutti hanno ridotto la frequenza scolastica. Questo studio pone anche il tema dell'equità all'accesso alla comunità scolastica, tema assolutamente critico in sistemi a basso *welfare* sociale come gli USA. Per ultimo, un breve commento sul tipo di indagine effettuata. Scomodando per analogia quanto previsto dalla meccanica quantistica, nel famoso esperimento della doppia fenditura di Schrödinger, il punto di vista dello sperimentatore modifica il risultato dell'esperimento. Il fatto che la valutazione sia stata condotta dai genitori espone lo studio a grande variabilità e solleva alcuni interrogativi. Da un lato, i bambini che frequentano le comunità scolastica trascorrono meno ore a casa con i genitori e dall'altro la presenza a casa del bambino può essere un fattore di difficoltà per il genitore. Non solo i bambini hanno subito il peso della pandemia, ma anche i genitori. Questo può aver contribuito al parziale cambiamento del rapporto genitore-figlio con effetti sensibili sul giudizio espresso.

	and beyond the COVID-19 pandemic.	
Alon Geva et al. EClinicalMedicine Data-driven clustering identifies features distinguishing multisystem inflammatory syndrome from acute COVID-19 in children and adolescents https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8405351/pdf/main.pdf	<p>Background: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) consensus criteria were designed for maximal sensitivity and therefore capture patients with acute COVID-19 pneumonia.</p> <p>Methods: We performed unsupervised clustering on data from 1,526 patients (684 labeled MIS-C by clinicians) <21 years old hospitalized with COVID-19-related illness admitted between 15 March 2020 and 31 December 2020. We compared prevalence of assigned MIS-C labels and clinical features among clusters, followed by recursive feature elimination to identify characteristics of potentially misclassified MIS-C-labeled patients.</p> <p>Findings: Of 94 clinical features tested, 46 were retained for clustering. Cluster 1 patients (N = 498; 92% labeled MIS-C) were mostly previously healthy (71%), with mean age 7.2 ± 0.4 years, predominant cardiovascular (77%) and/or mucocutaneous (82%) involvement, high inflammatory biomarkers, and mostly SARS-CoV-2 PCR negative (60%). Cluster 2 patients (N = 445; 27% labeled MIS-C) frequently had pre-existing conditions (79%, with 39% respiratory), were similarly 7.4 ± 2.1 years old, and commonly had chest radiograph infiltrates (79%) and positive PCR testing (90%). Cluster 3 patients (N = 583; 19% labeled MIS-C) were younger (2.8 ± 2.0 y), PCR positive (86%), with less inflammation. Radiographic findings of pulmonary infiltrates and positive SARS-CoV-2 PCR accurately distinguished cluster 2 MIS-C labeled patients from cluster 1 patients.</p> <p>Interpretation: Using a data driven, unsupervised approach, we identified features that cluster patients into a group with high likelihood of having MIS-C. Other features identified a cluster of patients more likely to have acute severe COVID-19 pulmonary disease, and patients in this cluster labeled by clinicians as MIS-C may be misclassified. These data driven phenotypes may help</p>	<p>CONTENUTO : Studio retrospettivo condotto su circa 1500 bambini con l'obiettivo di identificare, tramite machine-learning, le caratteristiche cliniche e laboratoristiche che permettano la distinzione del fenotipo clinico di COVID-19 grave pediatrico dalla Sindrome Infiammatoria Multisistemica (MIS-C). In particolare, il gruppo caratterizzato da bambini con elevati indici infiammatori, con coinvolgimento cardiovascolare e/o mucocutaneo, la maggior parte con tampone PCR per Sars-CoV2 negativo, era classificato come MIS-C; il gruppo dei bambini con comorbidità, tampone PCR positivo per Sars-CoV2 ed evidenza radiologica di infiltrati polmonari era classificato come COVID-19 grave pediatrico.</p> <p>COMMENTO : La Sindrome Infiammatoria Multisistemica (MIS) è un'entità clinica che è divenuta durante la pandemia di grande interesse scientifico, specialmente in ambito pediatrico (MIS-C). Rappresenta una sindrome infiammatoria già nota che sembra essere maggiormente frequente in pazienti con infezione da Sars-CoV-2. La MIS-C è un'entità di non facile identificazione in quanto relativamente rara e con sintomatologia sovrapponibile a quella di altre sindromi auto infiammatorie e da infezioni gravi. Geva e colleghi hanno utilizzato un interessante sistema informatico di <i>machine-learning</i> per identificare le caratteristiche che sono più frequentemente presenti nei pazienti con MIS-C piuttosto che con infezione da Sars-CoV-2. Questi dati rappresentano un prezioso aiuto per i clinici che si trovano, insieme ai genitori, a dover prendere decisioni sulla diagnosi e sul trattamento dei pazienti pediatrici. I sistemi di intelligenza artificiale e <i>machine learning</i> si stanno diffondendo in ambito medico con risultati davvero incoraggianti e questo lavoro ne è un esempio brillante.</p>

	refine the diagnosis of MIS-C.	La collaborazione tra mente umana ed artificiale si sta già dimostrando un utile connubio per migliorare l'assistenza. Resta da accettare, con studio prospettici e randomizzati, l'effettiva utilità clinica delle intelligenze artificiali in autonomia o in associazione con il giudizio del clinico nel migliorare gli outcome clinici.
--	--------------------------------	---

CLINICA E TERAPIA

ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA GIOVANNENZE

COMMENTO CRITICO : PROF. CARLO TORTI

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
Ader F et al The Lancet Infectious Diseases Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial https://www.thelancet.com/ action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900485-0	<p>Background: The antiviral efficacy of remdesivir against SARS-CoV-2 is still controversial. We aimed to evaluate the clinical efficacy of remdesivir plus standard of care compared with standard of care alone in patients admitted to hospital with COVID-19, with indication of oxygen or ventilator support.</p> <p>Methods: DisCoVeRy was a phase 3, open-label, adaptive, multicentre, randomised, controlled trial conducted in 48 sites in Europe (France, Belgium, Austria, Portugal, Luxembourg). Adult patients (aged ≥18 years) admitted to hospital with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and illness of any duration were eligible if they had clinical evidence of hypoxaemic pneumonia, or required oxygen supplementation. Exclusion criteria included elevated liver enzymes, severe chronic kidney disease, any contraindication to one of the studied treatments or their use in the 29 days before random assignment, or use of ribavirin, as well as pregnancy or breastfeeding. Participants were randomly assigned (1:1:1:1:1) to receive standard of care alone or in combination with remdesivir, lopinavir–ritonavir, lopinavir–ritonavir and interferon beta-1a, or hydroxychloroquine. Randomisation used</p>	<p>Trial randomizzato controllato multicentrico adattativo open-label di fase 3, condotto in 48 centri europei su pazienti >18 anni ricoverati in ospedale con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata laboristicamente e polmonite ipossiemica o necessità di ossigenoterapia. I pazienti che ricevevano remdesivir in aggiunta alla terapia standard, confrontati con i pazienti che ricevevano esclusivamente terapia standard, non hanno avuto un significativo miglioramento dello stato clinico (misurato secondo la scala ordinale a 7 punti della WHO) al giorno 15.</p> <p>COMMENTO: In una recente revisione dei dati di letteratura (DOI: 10.1002/14651858.CD014962), il gruppo Cochrane, analizzando i dati di 7452 pazienti di cui 3886 trattati con remdesivir in 5 trials</p>

	<p>computer-generated blocks of various sizes; it was stratified on severity of disease at inclusion and on European administrative region.</p> <p>Remdesivir was administered as 200 mg intravenous infusion on day 1, followed by once daily, 1-h infusions of 100 mg up to 9 days, for a total duration of 10 days. It could be stopped after 5 days if the participant was discharged. The primary outcome was the clinical status at day 15 measured by the WHO seven-point ordinal scale, assessed in the intention-to-treat population. Safety was assessed in the modified intention-to-treat population and was one of the secondary outcomes.</p> <p>This trial is registered with the European Clinical Trials Database, EudraCT2020-000936-23, and ClinicalTrials.gov, NCT04315948. Findings: Between March 22, 2020, and Jan 21, 2021, 857 participants were enrolled and randomly assigned to remdesivir plus standard of care (n=429) or standard of care only (n=428). 15 participants were excluded from analysis in the remdesivir group, and ten in the control group. At day 15, the distribution of the WHO ordinal scale was: (1) not hospitalised, no limitations on activities (61 [15%] of 414 in the remdesivir group vs 73 [17%] of 418 in the control group); (2) not hospitalised, limitation on activities (129 [31%] vs 132 [32%]); (3) hospitalised, not requiring supplemental oxygen (50 [12%] vs 29 [7%]); (4) hospitalised, requiring supplemental oxygen (76 [18%] vs 67 [16%]); (5) hospitalised, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices (15 [4%] vs 14 [3%]); (6) hospitalised, on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (62 [15%] vs 79 [19%]); (7) death (21 [5%] vs 24 [6%]). The difference between treatment groups was not significant (odds ratio 0.98 [95% CI 0.77–1.25]; p=0.85). There was no significant difference in the occurrence of serious adverse events between treatment groups (remdesivir, 135 [33%] of 406 vs control, 130 [31%] of 418; p=0.48). Three deaths (acute respiratory distress syndrome, bacterial infection, and hepatorenal syndrome) were</p>	<p>randomizzati e controllati, ha concluso come vi sia un rilevante grado di incertezza sul reale beneficio clinico del farmaco. I risultati dello studio DisCoVeRy vanno ad aggiungersi a quelli già inclusi nella <i>review</i> di Cochrane e puntano nella stessa direzione, suggerendo l'assenza di beneficio clinico significativo nel complesso dei pazienti trattati. Tuttavia, analizzando i risultati dello studio più approfonditamente possiamo notare che: (i) nel sottogruppo di pazienti che non avevano necessità di ventilazione meccanica o ECMO il remdesivir ha ritardato significativamente la necessità di ricorrere alla ventilazione meccanica o ECMO; (ii) il farmaco è stato somministrato in almeno il 50% dei pazienti solo dopo almeno 9 giorni dalla comparsa dei sintomi, cioè probabilmente in ritardo rispetto alla finestra temporale in cui avrebbe potuto produrre i maggiori benefici. In conclusione, nonostante il valore di remdesivir come primo antivirale nella cura di COVID-19, è innegabile come il suo beneficio clinico sia marginale nel complesso dei pazienti trattati.</p> <p>Ulteriori studi sono necessari per meglio comprendere se e come impiegare questo farmaco allo scopo di ottenere benefici più consistenti in sottopopolazioni di pazienti selezionati, cioè probabilmente in coloro in cui la malattia è meno severa e in fase precoce rispetto al momento della diagnosi di infezione. È altresì importante valutare l'impiego del farmaco nel contesto di terapie di combinazione ad esempio con anticorpi monoclonali.</p>
--	--	---

	<p>considered related to remdesivir by the investigators, but only one by the sponsor's safety team (hepatorenal syndrome). Interpretation: No clinical benefit was observed from the use of remdesivir in patients who were admitted to hospital for COVID-19, were symptomatic for more than 7 days, and required oxygen support.</p>	<p>Infine, auspiciamo di potere al più presto disporre di antivirali diretti a maggiore potenza, somministrabili per via orale in modo da integrali nei protocolli di terapia domiciliare.</p>
<p>Murray J et al Scientific Reports Probenecid inhibits SARS-CoV-2 replication in vivo and in vitro https://www.nature.com/articles/s41598-021-97658-w.pdf</p>	<p>Effective vaccines are slowing the COVID-19 pandemic, but SARS-CoV-2 will likely remain an issue in the future making it important to have therapeutics to treat patients. There are few options for treating patients with COVID-19. We show probenecid potently blocks SARS-CoV-2 replication in mammalian cells and virus replication in a hamster model. Furthermore, we demonstrate that plasma concentrations up to 50-fold higher than the protein binding adjusted IC₉₀ value are achievable for 24 h following a single oral dose. These data support the potential clinical utility of probenecid to control SARS-CoV-2 infection in humans.</p>	<p>In questo studio in vitro su cellule di mammifero e su modello animale di criceto, gli autori dimostrano l'efficacia nel bloccare la replicazione virale di SARS-CoV-2 del farmaco probenecid, comunemente utilizzato nel trattamento della gotta ed in grado di inibire OAT3, trasportatore di membrana individuato come possibile target terapeutico. Questi dati supportano una potenziale utilità clinica di probenecid nel controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 nell'uomo.</p> <p>COMMENTO: In questo studio, Murray <i>et al.</i> dimostrano l'efficacia antivirale di probenecid nei confronti di SARS-CoV-2 sia <i>in vitro</i> (cellule Vero e cellule dell'epitelio bronchiale umano) che <i>in vivo</i> (criceto), in assenza tossicità cellulare rilevabile. Viene inoltre ipotizzata, attraverso un modello matematico di farmacocinetica, la capacità del farmaco a dosi prossime a quelle prescritte comunemente nella pratica clinica di mantenere una concentrazione plasmatica superiore alla IC₉₀ (concentrazione inibente 90%) sperimentalmente definita dagli Autori nel modello cellulare.</p> <p>Probenecid è già approvato nell'uomo per il trattamento della gotta e utilizzato nella pratica clinica da oltre cinquant'anni, ma il suo utilizzo in</p>

pazienti complessi e spesso critici come sono quelli affetti da COVID-19 potrebbe essere limitato dalle interazioni farmacocinetiche negative con altri farmaci che i pazienti assumono: inibendo il trasporto di alcuni anioni organici probenecid può infatti ridurre l'escrezione renale di diversi farmaci aumentandone l'emivita plasmatica in misura non sempre prevedibile. Inoltre, a differenza dello stato infiammatorio sistematico osservato nella specie umana, SARS-CoV-2 induce nel criceto una polmonite autolimitantesi, per cui il farmaco potrebbe "giocare facile" nel modello animale, mentre i benefici potrebbero non essere riproducibili nell'uomo. L'importante effetto di riduzione della carica virale potrebbe essere anche da riferire alla precocità del trattamento nel modello animale (un giorno prima o due giorni dopo l'infezione sperimentalmente indotta), una condizione, in pratica, difficilmente ottenibile nella pratica clinica.

Infine, a sottolineare l'importanza di ulteriori studi riguardo questo farmaco, per il suo meccanismo d'azione non immunologico probenecid potrebbe essere attivo allo stesso modo anche nei confronti delle nuove VOC (*variants of concern*).

Sarebbe interessante valutare in primo luogo con studi osservazionali in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 già in trattamento con probenecid se l'evoluzione clinica in tali pazienti sia stata migliore, eventualmente supportando la valenza clinica del

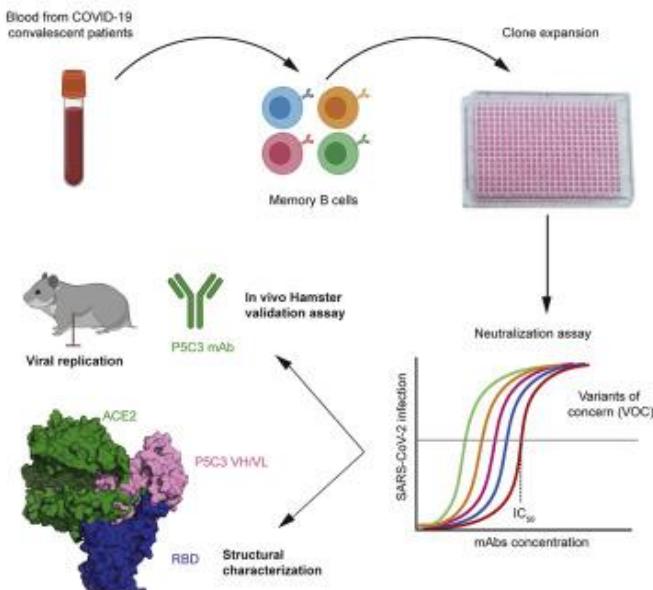
		farmaco.
Giossi R et al Frontiers in Pharmacology A Systematic Review and a Meta-Analysis Comparing Prophylactic and Therapeutic Low Molecular Weight Heparins for Mortality Reduction in 32,688 COVID-19 Patients https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.698008/full	<p>Background: Antithrombotic treatment, including low molecular weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH), has been proposed as a potential therapy for coronavirus disease 2019 (COVID-19) to lower diffuse intravascular clotting activation. However, it is unclear whether prophylactic or therapeutic doses have similar efficacy in reducing mortality.</p> <p>Methods: We performed a systematic review (PROSPERO registration CRD42020179955) and meta-analysis including observational cohort studies and randomized controlled trials (RCT) evaluating the effectiveness of heparins (either LMWH, UFH, or fondaparinux) in COVID-19 patients. Heparin treatment was compared to no anticoagulation. A subgroup analysis on prophylactic or therapeutic doses compared to no anticoagulation was performed. Prophylactic dose was also compared to full dose anticoagulation. Primary endpoint was all-cause mortality. Secondary endpoints were major bleeding and length of hospital stay (LOS).</p> <p>Results: 33 studies (31 observational, 2 RCT) were included for a total overall population of 32,688 patients. Of these, 21,723 (66.5%) were on heparins. 31 studies reported data on all-cause mortality, showing that both prophylactic and full dose reduced mortality (pooled Hazard Ratio [HR] 0.63, 95% confidence interval [CI] 0.57-0.69 and HR 0.56, 95% CI 0.47-0.66, respectively). However, the full dose was associated with a higher risk of major bleeding (Odds Ratio [OR] 2.01, 95% CI 1.14–3.53) compared to prophylactic dose. Finally, LOS was evaluated in 3 studies; no difference was observed between patients with and without heparins (0.98, -3.87, 5.83 days).</p> <p>Conclusion: Heparin at both full and prophylactic dose is effective in</p>	<p>Revisione sistematica e meta-analisi che include trial randomizzati controllati e studi osservazionali di coorte sull'efficacia dell'eparina nel trattamento di pazienti con COVID-19, per un totale di 32,688 pazienti. L'eparina, sia a dosaggio profilattico che terapeutico, si dimostra efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti ospedalizzati con COVID-19. Tuttavia l'eparina a dosaggio terapeutico pieno è associata ad un maggior rischio di sanguinamento.</p> <p>COMMENTO: Questo studio ha confermato come, complessivamente, l'utilizzo di eparina riduca significativamente la mortalità ospedaliera dei pazienti affetti da COVID-19. Sia la dose profilattica che la dose terapeutica sono state infatti associate ad una ridotta mortalità, con il vantaggio però che nel gruppo in cui è stata somministrata la dose profilattica vi è stato anche un minor rischio di sanguinamento. Per questo motivo, alla luce dei dati disponibili, l'utilizzo di una dose profilattica, specialmente nei soggetti con maggior rischio di sanguinamento, appare essere definito come lo <i>standard</i> terapeutico. Tale raccomandazione è già stata peraltro riportata nelle attuali linee guida CHEST, NIH e WHO.</p> <p>Tuttavia, sebbene non siano disponibili evidenze sufficienti che ne supportino l'indicazione, riteniamo</p>

	<p>reducing mortality in hospitalized COVID-19 patients, compared to no treatment. However, full dose was associated with an increased risk of bleeding.</p>	<p>come un dosaggio aumentato o terapeutico di eparina non sia da proscrivere in senso assoluto per la prevenzione delle complicanze trombo-emboliche. Infatti, lo studio in oggetto è inficiato da una serie di limitazioni: (i) scarsa qualità degli studi analizzati; (ii) eterogeneità nel dosaggio di eparina; (iii) elevata variabilità nella gravità della malattia; (iv) eterogeneità tra i vari studi nell'assegnazione dei regimi terapeutici in base alla gravità di COVID-19, livelli di d-dimero e discrezionalità del clinico prescrittore.</p> <p>E' interessante notare come i risultati pubblicati dai gruppi ATTACC, ACTIV-4a e REMAP-CAP suggeriscano un effetto differente in pazienti in condizioni non critiche (DOI: 10.1056/NEJMoa2105911) rispetto a pazienti in condizioni di malattia critiche (DOI: 10.1056/NEJMoa2103417). Infatti, solo nei pazienti non critici, il dosaggio terapeutico ha consentito di ottenere un aumento della sopravvivenza alla dimissione con un uso più limitato del supporto di ossigeno. In entrambi i gruppi di pazienti, tuttavia, si è riscontrato un incremento del rischio di sanguinamento in coloro che avevano ricevuto il dosaggio terapeutico (1,9% vs. 0,9% in pazienti non critici e 3,8% vs. 2,3% in pazienti critici).</p> <p>E' ragionevole quindi ipotizzare come l'impegno di dosaggi terapeutici debba essere considerato solo per specifiche categorie di pazienti sulla base delle loro</p>
--	--	---

		condizioni cliniche, del rischio tromboembolico, del rischio emorragico stimato e anche avvalendosi del risultato di possibili bio-marcatori come il d-dimero. Fino a quando non esisteranno validati algoritmi basati su risultati di studi in pazienti con COVID-19, l'impiego <i>tailored</i> di differenti dosaggi dovrà unicamente basarsi sulla esperienza e decisione del clinico.
Vellas C et al Clinical Microbiology and Infection Influence of treatment with neutralizing monoclonal antibodies on the SARS-CoV-2 nasopharyngeal load and quasispecies https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2821%2900498-5	<p>Objectives: We aimed to evaluate the impact of neutralizing monoclonal antibodies (mAbs) treatment and to determine whether the mAbs selective pressure could facilitate the proliferation of virus variants with spike protein mutations that might attenuate mAb effectiveness.</p> <p>Patients and methods: We therefore evaluated the impact of mAbs on the nasopharyngeal (NP) viral load and virus quasispecies of mAb-treated patients using single molecule real time sequencing (Pacific Biosciences). The mAbs used were: Bamlanivimab alone (4 patients), Bamlanivimab/Etesevimab (23 patients), and Casirivimab/Imdevimab (5 patients).</p> <p>Results: The NP SARS-CoV-2 viral load of mAb-treated patients decreased from $8.2 \log_{10}$ copies/ml before administration to $4.3 \log_{10}$ copies/ml 7 days after administration. Five immunocompromised patients given Bamlanivimab/Etesevimab were found to have mAbs activity-reducing spike mutations. Two patients harbored SARS-CoV-2 variants with a Q493R spike mutation 7 days after administration, as did a third patient 14 days after administration. The fourth patient harbored a variant with a Q493K spike mutation 7 days post-treatment, and the fifth patient had a variant with a E484K spike mutation on day 21. The emergence of the spike mutation was accompanied by stabilization or rebound of the NP viral load in 3/5 patients.</p> <p>Conclusion: Two-mAb therapy can drive the selection of resistant SARS-</p>	<p>Studio retrospettivo su un totale di 32 pazienti immunosoppressi, >80 anni o a rischio di COVID-19 grave per comorbidità, trattati con anticorpi monoclonali (Bamlanivimab, Bamlanivimab/Etesevimab o Casirivimab/Imdevimab), con l'obiettivo di valutare se la pressione selettiva indotta dalla terapia con anticorpi monoclonali (mAbs) possa facilitare la proliferazione di varianti virali meno responsive alla terapia con mAbs. In 5 pazienti immunosoppressi trattati con Bamlanivimab/Etesevimab sono state individuate mutazioni della proteina spike in grado di ridurre l'attività degli mAbs. I pazienti trattati con mAbs, specialmente se immunosoppressi, dovrebbero essere attentamente monitorizzati e le misure per contenere la diffusione del virus rinforzate.</p> <p>COMMENTO: Questa evidenza si aggiunge a numerose altre prove a favore delle possibilità evolutive di SARS-CoV-2 che appaiono ben superiori a quelle che si potevano inizialmente immaginare e che trovano la loro massima espressione nella persistenza</p>

	<p>CoV-2 variants in immunocompromised patients. Patients given mAbs should be closely monitored and measures to limit virus spread reinforced.</p>	<p>della pandemia e nell'emergenza e diffusione delle varianti virali. Gli studi <i>in vitro</i> di Andreano <i>et al.</i> (https://doi.org/10.1073/pnas.2103154118) hanno per esempio dimostrato come, sotto pressione selettiva, il virus possa rendersi resistente all'azione di >70% degli anticorpi neutralizzanti analizzati, grazie all'emergenza e accumulo di sole tre mutazioni. Inoltre, Van Egeren <i>et al.</i> (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250780) hanno sviluppato un modello che suggerisce come un ridotto numero di mutazioni che determinano un vantaggio evolutivo sotto pressione selettiva sono presenti in una notevole quota di popolazione virale infettante (quasispecie) senza pregiudizio della <i>fitness</i> del virus, creando il presupposto per l'<i>escape</i> virale e la trasmissione di varianti resistenti che possono condurre al fallimento delle strategie di eliminazione. Tali strategie dovrebbero quindi venire diversificate con l'impiego di presidi terapeutici in grado di colpire più bersagli molecolari diversi in combinazione.</p> <p>Lo studio in oggetto suggerisce come il rischio di <i>escape</i> virale possa essere anche maggiore in pazienti immuno-compromessi per un ridotto controllo da parte della risposta immunitaria dell'ospite.</p> <p>Andrà valutato se l'impiego di anticorpi monoclonali diversi in grado di colpire uno o più bersagli molecolari più conservati del virus ovvero capaci di sollecitare una più vigorosa risposta immunitaria tramite meccanismi opsonizzanti possano condurre a</p>
--	---	--

		un controllo più efficace dell'emergenza di varianti resistenti. Infine, particolarmente in pazienti immunocompromessi, potrebbe essere indicato l'impiego di terapie di combinazione con anticorpi neutralizzanti in associazione ad antivirali ad azione diretta allo scopo di ulteriormente restringere le possibilità evolutive di SARS-CoV-2.
Fenwick C et al Cell Reports A highly potent antibody effective against SARS-CoV-2 variants of concern https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2211-1247%2821%2901278-X	Control of the ongoing SARS-CoV-2 pandemic is endangered by the emergence of viral variants with increased transmission efficiency, resistance to marketed therapeutic antibodies and reduced sensitivity to vaccine-induced immunity. Here, we screen B cells from COVID-19 donors and identify P5C3, a highly potent and broadly neutralizing monoclonal antibody with picomolar neutralizing activity against all SARS-CoV-2 variants of concern (VOC) identified to date. Structural characterization of P5C3 Fab in complex with the Spike demonstrates a neutralizing activity defined by a large buried surface area, highly overlapping with the receptor-binding domain (RBD) surface necessary for ACE2 interaction. We further demonstrate that P5C3 shows complete prophylactic protection in the SARS-CoV-2 infected hamster challenge model. These results indicate that P5C3 opens exciting perspectives either as a prophylactic agent in immunocompromised individuals with poor response to vaccination or as combination therapy in SARS-CoV-2-infected individuals.	Individuazione, tramite screening dei linfociti B da donatori COVID-19 positivi, di P5C3, anticorpo monoclonale altamente potente e con capacità neutralizzante a dosi picomolari contro tutte le VOC di SARS-CoV-2 identificate finora. L'utilizzo di P5C3 ha dimostrato inoltre, su modello animale di criceto, una capacità profilattica protettiva completa dal tentativo di infezione da SARS-CoV-2. Questi risultati apriranno quindi, se confermati da studi in vivo sull'uomo, prospettive interessanti per l'utilizzo di questo nuovo anticorpo monoclonale come agente profilattico nei pazienti immunodepressi non responsivi alla vaccinazione e come terapia di combinazione in individui con infezione da SARS-CoV-2. COMMENTO: Gli autori hanno individuato un anticorpo monoclonale di classe I in grado di bloccare il legame con ACE-2 tramite interazione con il RBD di SARS-CoV-2 quando esso si trova in conformazione « aperta ». Gli autori hanno anche dimostrato come



tal anticorpo sia in grado di agire contro molteplici varianti (quali B.1.351, P.1, CAL.20C e B1.526) e isolati virali che presentano multiple mutazioni genetiche (come il triplice mutante K417N/E484K/N501Y nel gene che codifica per l'RBD della variante B.1.351). E' importante altresì notare come l'anticorpo P5C3 possa ridurre l'infettività e la *fitness* del virus senza influire sul sito di legame di altri anticorpi monoclonali già impiegati nella pratica clinica, perciò candidandosi per l'impiego in regimi di combinazione ad alta efficacia profilattica e terapeutica, con l'obiettivo di contenere l'emergenza di varianti resistenti e la loro trasmissione in una prospettiva di controllo ed eliminazione della epidemia.

La scoperta dell'anticorpo P5C3 è dunque di grande rilevanza potenziale, soprattutto considerando il pericolo associato alla variabilità di SARS-CoV-2 come quasispecie (non solo nella popolazione ma anche nel singolo individuo), la trasmissione inter-specie del virus, la non completa efficacia dei vaccini (soprattutto in pazienti immuno-compromessi) e la limitata durata della protezione vaccinale. Gli autori ipotizzano addirittura, in questa categoria di pazienti, l'impiego di strategie di immunizzazione passiva con somministrazione di anticorpo a lunga emivita (P5C3 LS) somministrato 2-3 volte l'anno.

Sembene la scoperta di questo anticorpo e le prospettive di un suo impiego possano essere di estrema rilevanza e intriganti, vi è tuttavia da notare

come le evidenze dello studio siano di natura pre-clinica. Ciò che è stato dimostrato nel modello animale di criceto merita infatti di venire confermato nell'uomo che può mostrare un profilo anatomico e funzionale differente per aspetti rilevanti (ad esempio concentrazione e distribuzione di ACE-2), passando attraverso le varie fasi della sperimentazione clinica, a partire dalla valutazione del profilo di tossicità potenziale di P5C3. Sarà altresì importante valutare più approfonditamente la reale possibilità delle varianti conosciute del virus di evolvere superando l'effetto neutralizzante di P5C3 sia "in vitro" che all'interno dell'ospite umano.

GLOBAL HEALTH E ASPETTI REGOLATORI

ESTENSORE : DOTT. GIANMARIA BALDIN

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO
Seung-Ji Kng et al. Journal of Infection and Public Health Successful control of COVID-19 outbreak through tracing, testing, and isolation: Lessons learned from the outbreak control efforts made in a metropolitan city of South Korea https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8276554/pdf/main.pdf	The first surge of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases began on June 27, 2020 in Gwangju metropolitan city, located in the southwestern part of South Korea, with a population of 1,501,000. Local governments and the Korean Center for Disease Control and Prevention immediately started an epidemiologic investigation and traced the contacts of patients using a wide variety of data sources, including location data from mobile devices, credit card transaction, and closed-circuit television footage. Until July 16, 2020, 138 community transmission cases and 10 infection clusters were identified across the city. Through contact tracing, epidemiologic relatedness was found in 136 (98.6%) of 138 cases. Our investigation showed how the extensive and meticulous contact tracing suppressed COVID-19 outbreak in a populated city.	CONTENUTO : Lo studio pubblicato analizza l'efficacia della strategia di contact-tracing in una città della Corea del Sud anche tramite l'utilizzo di strumenti informatici

Kathy Leung 1 , Joseph T Wu 2 , Gabriel M Leung
Lancet Public Health
Effects of adjusting public health, travel, and social measures during the roll-out of COVID-19 vaccination: a modelling study

[https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(21\)00167-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(21)00167-5/fulltext)

Background: Since the emergence of the COVID-19 pandemic in late 2019, various public health and social measures (PHSMs) have been used to suppress and mitigate the spread of SARS-CoV-2. With mass vaccination programmes against COVID-19 being rolled out in many countries in early 2021, we aimed to evaluate to what extent travel restrictions and other PHSMs can be relaxed without exacerbating the local and global spread of COVID-19. Methods: We adapted an existing age-structured susceptible-infectious-removed model of SARS-CoV-2 transmission dynamics that can be parameterised with country-specific age demographics and contact patterns to simulate the effect of vaccination and PHSM relaxation on transmission. We varied assumptions by age-specific susceptibility and infectiousness, vaccine uptake, contact patterns, and age structures. We used Hong Kong as a case study and assumed that, before vaccination, the population is completely susceptible to SARS-CoV-2 infection. We applied our model to 304 jurisdictions (27 countries and 277 sub-national administrative regions from eight countries). We assumed that PHSMs have suppressed the effective reproductive number (R_e) to fall between 1·0 and 9·0 locally before the commencement of vaccination programmes. We evaluated the levels of PHSMs that should be maintained during the roll-out of COVID-19 vaccination to avoid a large local outbreak of COVID-19, with different assumptions about vaccine efficacy, vaccination coverage, and travel restrictions. We assumed that the maximum capacity of the health system, in terms of daily hospital admissions, is 0·005% of the population size. Findings: At vaccine efficacy of 0·80 in reducing susceptibility to SARS-CoV-2 infection, 0·50 in reducing SARS-CoV-2 infectivity, and 0·95 in reducing symptomatic COVID-19 diseases, vaccination coverage would have to be 100% for all individuals aged 30 or older to avoid an outbreak, when relaxing PHSMs, that would overload the local health-care system, assuming a pre-vaccination R_e of 2·5. Testing and quarantine of at least 5 days would have to be maintained

CONTENUTO: Lo studio analizza mediante un modello predittivo l'impatto della mitigazione delle misure sociali e di sanità pubblica e delle restrizioni dei viaggi internazionali sulla diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2 e del carico sulle strutture ospedaliere alla luce dei diversi livelli di copertura vaccinale.

for inbound travellers to minimise the risk of reintroducing a local outbreak until high vaccination coverages are attained locally and overseas in most countries. Interpretation: Gradual relaxation of PHSMs should be carefully planned during the roll-out of vaccination programmes, and easing of travel restrictions weighed against risk of reintroducing outbreaks, to avoid overwhelming health systems and minimise deaths related to COVID-19. Funding: Health and Medical Research Fund and the General Research Fund.