

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Visacri MB et al.</p> <p>Biomark Med.</p> <p>Role of miRNAs as biomarkers of COVID-19: a scoping review of the status and future directions for research in this field.</p> <p>https://www.futuremedicine.com/doi/epub/10.2217/bmm-2021-0348</p>	<p>Abstract</p> <p>Aim: miRNAs are potential biomarkers of several diseases. This review aimed to identify the miRNAs that could serve as biomarkers of COVID-19. Materials & methods: A literature search of nine databases was carried out for studies published before 13 June 2021 that described dysregulated miRNAs in cells or animals infected by SARS-CoV-2 or in patients with COVID-19. Two independent reviewers selected the studies and extracted data; disagreements were resolved by a third reviewer. Results: Twenty studies were included in this scoping review; results suggested that miR-21-5p, miR-146a, miR-126-3p, miR-144 and miR-155 are the most important dysregulated miRNAs that could serve as biomarkers for diagnosing and indicating the severity of</p>	<p>Review sul ruolo del microRNA come biomarker della COVID-19, che sembra infatti svolgere un ruolo chiave nella replicazione virale, nella proliferazione delle cellule infettate, nella risposta immunitaria, contribuendo alla patogenesi della COVID-19 e alle sue sequele. Tale biomarker potrebbe infatti avere una sua utilità nella diagnosi, nella valutazione prognostica e potrebbe rappresentare un bersaglio per le terapie.</p> <p>Commento: I microRNA (miRNA), piccole molecole di RNA non codificanti che svolgono un ruolo chiave nella regolazione post-trascrizionale in vari tipi di cellule, sono potenti moderatori dell'espressione genica. E' noto che essi non agiscono soltanto come interruttori "ON/OFF" ma regolano finemente</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>COVID-19. miRNAs appear to play key roles in viral replication, proliferation of infected cells, immune response, inflammation and cardiovascular dysfunction. Conclusion: This review provides insights into the role of miRNAs as biomarkers in COVID-19 and the current status and future directions for research in this field.</p>	<p>molti processi metabolici. La alterata espressione di alcuni specifici miRNA è stata anche associata alla trasformazione della cellula eucariotica in senso neoplastico. La rassegna in esame raccoglie i dati ottenuti sul ruolo dei miRNA nella patogenesi della COVID-19 e ne sottolinea il possibile coinvolgimento.</p>
<p>García-Salguero C et al. J Med Virol. Usefulness of SARS-CoV-2 Antigen Test Sample as input for SARS-CoV-2 RT-PCR analysis. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.27459</p>	<p>Abstract</p> <p>SARS-CoV-2 rapid detection is of great interest in order to prevent viral dissemination. In that sense, antigen tests appeared as a very valuable tool to reach this goal. However, it is possible to obtain a negative result in those patients with low viral loads and consequently, RT-PCR should be performed on samples from patients with a negative antigen test in which there is a strong suspicion of COVID infection. The common diagnostic algorithm involves taking a second sample for RT-PCR testing. This study evaluate the usefulness of the antigen test sample for carrying out RT-PCR analysis when necessary. Results obtained indicate that can be used a unique sample for both antigen test and RT-PCR. This data showed that it is possible to reduce excessive suspected individuals managing and so on increase staff security and patient comfort.</p>	<p>In questo studio 149 pazienti sono stati sottoposti a un tampone nasofaringeo su cui è stato effettuato inizialmente un test antigenico rapido, seguito da un esame molecolare di conferma. Viene riportata un altissimo potere predittivo positivo del test rapido rispetto al test molecolare, ma un non ottimale potere predittivo negativo del test antigenico, che necessiterebbe pertanto del test molecolare per la conferma della negatività. Secondo gli autori l'esecuzione dei due test sequenziali su un unico tampone sarebbe affidabile, con ovvi vantaggi per il paziente e per il personale sanitario.</p> <p>Commento : Nonostante l'evoluzione della diagnostica dell'infezione da SARS-CoV-2, esiste ancora l'esigenza di incrementare il livello di sensibilità dei test almeno quando eseguiti in ambienti specifici, ad esempio il personale sanitario affinché possano essere adottate idonee ed efficaci misure di contenimento. Il lavoro in esame rappresenta un ulteriore sforzo su questo tema.</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

<p>Kerimov D et al.</p> <p>PLoS One</p> <p>Sampling site for SARS-CoV-2 RT-PCR-An inpatient four-site comparison from Tampere, Finland.</p> <p>https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0260184</p>	<p>Abstract</p> <p>Background: SARS-CoV-2 diagnosis relies on the performance of nasopharyngeal swabs. Alternative sample sites have been assessed but the heterogeneity of the studies have made comparing different sites difficult. Objectives: Our aim was to compare the performance of four different sampling sites for SARS-CoV-2 samples with nasopharynx being the benchmark. Study design: COVID-19 positive patients were recruited prospectively, and samples were collected and analysed for SARS-CoV-2 with RT-PCR from all four anatomical sites in 43 patients, who provided written informed consent. Results: All anterior nasal and saliva samples were positive, while two oropharyngeal samples were negative. There was no significant difference in the cycle threshold values of nasopharyngeal and anterior nasal samples while saliva and oropharynx had higher cycle threshold values. Conclusions: Anterior nasal swab performs as good as nasopharynx swab with saliva also finding all the positives but with higher cycle threshold values. Thus, we can conclude that anterior nasal swabs can be used for SARS-CoV-2 detection instead of nasopharyngeal swabs if the situation would require so.</p>	<p>In questo studio 43 pazienti affetti da infezione da SARS-CoV-2 sono stati sottoposti a campionamenti da quattro differenti siti: nasofaringe, cavità nasali anteriori, saliva, orofaringe. Secondo gli autori il tampone della cavità nasali anteriori avrebbe un potere diagnostico sovrapponibile al tampone nasofaringeo.</p> <p>Commento: Dopo gli studi “pioneristici” all’inizio della pandemia per stabilire quale fosse il prelievo più idoneo in termini di sensibilità per diagnosticare l’infezione da SARS-CoV-2, questo tipo di studi non sono stati più eseguiti. Ora che i saggi molecolari si sono evoluti è importante affrontare di nuovo questo tema. Il lavoro, quindi, è molto interessante e importante. Gli autori concludono, a mio avviso sorprendentemente, che il tampone della cavità nasale anteriore mostra un potere diagnostico sovrapponibile al tampone nasofaringeo. Se confermato il dato potrebbe essere molto importante e rappresentare una svolta nel campo del prelievo ma occorre ricordare che un lavoro altrettanto recente ha dimostrato che tale procedura diminuisce in maniera significativa la sensibilità del saggio.</p>
--	---	---

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

ASPETTI DI TERAPIA INTENSIVA

ESTENSORE : DOTT.SSA ELEONORA TADDEI

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Ismail K et al PLOS One Characteristics and outcome of critically ill patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia admitted to a tertiary care center in the United Arab Emirates during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic. A retrospective analysis</p>	<p>Background: The aim of this study was to describe the clinical characteristics and outcome of patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia admitted to an intensive care unit (ICU) of a tertiary care center in the United Arab Emirates (UAE) and to identify early risk factors for in-hospital mortality in these patients. Methods: A total of 371 adult patients (>18 years) admitted to the ICU of Al Ain Hospital between March 16 and July 19, 2020 with SARS-CoV-2 infection confirmed using real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rt-PCR) on nasopharyngeal swabs were included. Results: The mean patient age was 53 years (standard deviation = 13). Patients were mostly male (n = 314 [84.6%]) and of South Asian origin (n = 231 [62.3%]). Invasive mechanical ventilation was required in 182 (49.1%) patients for a median of 11 days (25–75% interquartile range: 6–17). During the ICU stay, renal replacement therapy was required</p>	<p>Studio retrospettivo su 371 adulti ricoverati in Rianimazione per COVID-19 negli Emirati Arabi nel periodo marzo-luglio 2020, di cui quasi la metà sottoposti a intubazione orotracheale per insufficienza respiratoria grave. Viene osservata una mortalità superiore al 20% e i fattori indipendentemente associati ad essa sono il punteggio APACHE II (un indice di gravità basato su parametri vitali, esami ematici e alcune patologie preesistenti del paziente), la presenza di diarrea prima del ricovero (l'intestino presenta il recettore ACE2 ed è un organo bersaglio di SARS-CoV-2), il trasferimento da una corsia di degenza ordinaria e non direttamente dal pronto soccorso, elevati livelli di LDH e un elevato rapporto neutrofili/linfociti nel sangue.</p> <p>Commento: lavoro che ancora una volta pone l'accento sul peso che la polmonite da COVID 19 ha sulla mortalità e sulla morbilità e cercando auspicabilmente di identificare gli indicatori di rischio</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

<p>https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0251687</p>	<p>in 87 (23.5%) and vasopressor therapy in 190 (51.2%) patients. ICU and hospital lengths of stay were 9 (IQ: 5–17) and 18 (IQ: 13–29) days, respectively and ICU and hospital mortality rates were both 20.2%. In a multivariable analysis with in-hospital mortality as the dependent variable, greater Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score on ICU admission, diarrhea prior to hospital admission, admission from hospital ward, and higher lactate dehydrogenase levels and neutrophil:lymphocyte ratio on admission to the ICU were independently associated with higher risk of in-hospital mortality.</p> <p>Conclusion: In this cohort of patients admitted to the ICU of a tertiary hospital in the UAE, COVID-19 pneumonia was associated with high morbidity and mortality rates. Identifying patients at high risk of death may help detect future therapeutic targets.</p>	
<p>Mazeraud A et al The Lancet Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress</p>	<p>Background: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a major complication of COVID-19 and is associated with high mortality and morbidity. We aimed to assess whether intravenous immunoglobulins (IVIg) could improve outcomes by reducing inflammation-mediated lung injury.</p> <p>Methods: In this multicentre, double-blind, placebo-controlled trial, done at 43 centres in France, we randomly assigned patients (1:1) receiving invasive mechanical ventilation for up to 72 h with PCR confirmed COVID-19 and associated moderate-to-severe ARDS to receive either IVIg (2 g/kg over 4 days) or placebo. Random</p>	<p>Trial clinico multicentrico in doppio cieco, controllato con placebo, in cui 146 adulti sottoposti a ventilazione meccanica per sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) associata a COVID-19 sono stati randomizzati a ricevere o meno terapia con immunoglobuline umane endovena (2g/Kg nell'arco di 4 giorni): nessuna differenza di giorni liberi da ventilazione meccanica nei primi 28 giorni dall'arruolamento e tendenza a maggiori effetti avversi nel braccio trattato con immunoglobuline.</p> <p>Commento: Più volte nell'arco degli anni il trattamento con immunoglobuline è stato proposto come terapia adiuvante</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

syndrome (ICAR):
multicentre, double-
blind, placebo
controlled, phase 3 trial

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260021004409>

assignment was done with a web-based system and was stratified according to the participating centre and the duration of invasive mechanical ventilation before inclusion in the trial (<12 h, 12–24 h, and >24–72 h), and treatment was administered within the first 96 h of invasive mechanical ventilation. To minimise the risk of adverse events, the IVIG administration was divided into four perfusions of 0.5 g/kg each administered over at least 8 hours. Patients in the placebo group received an equivalent volume of sodium chloride 0.9% (10 mL/kg) over the same period. The primary outcome was the number of ventilation-free days by day 28, assessed according to the intention-to-treat principle. This trial was registered on ClinicalTrials.gov, NCT04350580.

Findings: Between April 3, and October 20, 2020, 146 patients (43 [29%] women) were eligible for inclusion and randomly assigned: 69 (47%) patients to the IVIG group and 77 (53%) to the placebo group. The intention-to-treat analysis showed no statistical difference in the median number of ventilation-free days at day 28 between the IVIG group (0.0 [IQR 0.0–8.0]) and the placebo group (0.0 [0.0–6.0]; difference estimate 0.0 [0.0–0.0]; $p=0.21$). Serious adverse events were more frequent in the IVIG group (78 events in 22 [32%] patients) than in the placebo group (47 events in 15 [20%] patients; $p=0.089$).

Interpretation: In patients with COVID-19 who received invasive mechanical ventilation for moderate-to-severe

nella sepsi e nell'insufficienza respiratoria mitigando l'insulto polmonare mediato dall'infiammazione.

Anche nel caso della polmonite da Covid 19, in questo rigoroso studio randomizzato l'utilizzo delle immunoglobuline umane si dimostra inefficace a migliorare l'outcome nei pazienti intensivi ventilati meccanicamente

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>ARDS, IVIG did not improve clinical outcomes at day 28 and tended to be associated with an increased frequency of serious adverse events, although not significant. The effect of IVIGs on earlier disease stages of COVID-19 should be assessed in future trials</p>	
<p>Weerakkody S et al</p> <p>The Lancet</p> <p>Non-invasive respiratory support in the management of acute COVID-19 pneumonia: considerations for clinical practice and priorities for research</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00414-8/fulltext</p>	<p>Non-invasive respiratory support (NIRS) has increasingly been used in the management of COVID-19-associated acute respiratory failure, but questions remain about the utility, safety, and outcome benefit of NIRS strategies. We identified two randomised controlled trials and 83 observational studies, comprising 13 931 patients, that examined the effects of NIRS modalities—high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure—on patients with COVID-19. Of 5120 patients who were candidates for full treatment escalation, 1880 (37%) progressed to invasive mechanical ventilation and 3658 of 4669 (78%) survived to study end. Survival was 30% among the 1050 patients for whom NIRS was the stated ceiling of treatment. The two randomised controlled trials indicate superiority of non-invasive ventilation over high-flow nasal oxygen in reducing the need for intubation. Reported complication rates were low. Overall, the studies indicate that NIRS in patients with COVID-19 is safe, improves resource utilisation, and might be associated with better outcomes. To guide clinical decision making, prospective, randomised studies are needed to address timing of intervention, optimal use of</p>	<p>Revisione della letteratura in merito alle esperienze di utilizzo delle tecniche non invasive di supporto respiratorio (HFNC da un lato e ventilazione non invasiva vera e propria, ovvero C-PAP e Bi-Level, dall'altro) nella polmonite associata a COVID-19, basata sull'analisi di due trial clinici randomizzati e 83 studi osservazionali (quasi 14000 pazienti totali).</p> <p>Commento: questa review analizza le tecniche di ventilazione noninvasiva e di O2 ad alti flussi nel trattamento della insufficienza respiratoria acuta indotta dal Covid 19. L'analisi della letteratura spezza una lancia a favore dell'utilizzo della ventilazione noninvasiva e dell'O2 in corso di malattia da covid, ma rimanda a nuovi studi randomizzati per una parola conclusiva in alternativa alla ventilazione invasiva con tubo endotracheale.</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>NIRS modalities—alone or in combination—and validation of tools such as oxygenation indices, response to a trial of NIRS, and inflammatory markers as predictors of treatment success.</p>	
<p>Lebreil A et al The Journal of Infectious Diseases Surfaces and Air contamination by SARS-CoV-2 using High-flow Nasal Oxygenation or Assisted Mechanical Ventilation System in ICU rooms of COVID-19 Patients https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab564/6426038</p>	<p>Background: Understanding patterns of environmental contamination by SARS-CoV-2 is essential for infection prevention policies. Methods: We screened surfaces and air samples from single bed ICU rooms of COVID-19 adult patients for SARS-CoV-2 RNA and viable viruses. Results and discussion: We evidenced viral RNA environmental contamination in 76% of 100 surfaces samples and in 30% of 40 air samples without any viable virus detection by cell culture assays. No significant differences of viral RNA levels on surfaces and in ambient air were observed between rooms of patients with assisted mechanical ventilation and those of patients with high-flow nasal cannula system. Using an original experimental SARS-CoV-2 infection model of surfaces, we assessed that infectious viruses might have been present on benches within 15 hours before the time of sampling in patient rooms. Conclusions: We observed that SARS-CoV-2 environmental contamination around COVID-19 patients hospitalized in single ICU rooms was extensive and that a high-flow nasal cannula system did not generate more viral aerosolization than a mechanical ventilation system in COVID-19 patients.</p>	<p>Sulla base di questo studio in cui sono stati analizzati 100 campioni ambientali (superfici e aria) provenienti da stanze di Rianimazione in cui erano ricoverati pazienti con COVID-19, si conclude che la contaminazione ambientale è ugualmente presente se i pazienti erano trattati con ventilazione meccanica invasiva (circuitto chiuso) o cannule nasali ad alto flusso (HFNC). Da notare che l'RNA virale era presente nel 76% dei campioni da superfici, ma non dava luogo a crescita su coltura cellulare, dunque non risultava "vitale".</p> <p>Commento: lo studio dimostra la presenza di una contaminazione ambientale da parte del COVID 19 sia che si utilizzino gli alti flussi con cannule nasali o la ventilazione meccanica invasiva. Tuttavia il covid 19 isolato dalle superfici ambientali non si è dimostrato vitale, facendo avanzare l'ipotesi che il contagio da contaminazione ambientale risulti comunque molto basso.</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>Despite an absence of SARS-CoV-2 viable particles in study samples, our experimental model confirmed the need to apply strict environmental disinfection procedures and classical standard and droplet precautions in ICU wards.</p>	
<p>Leroux X et al Journal of Medical Virology Factors associated with mechanical ventilation in SARS-CoV-2 patients treated with high flow nasal cannula oxygen and outcomes. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.27442</p>	<p>Background: Five percent of patients infected with SARS-CoV-2 requires advanced respiratory support. The high flow nasal cannula oxygenotherapy (HFNCO) appears to be effective and safe to reduce the need for mechanical ventilation. However, the factors associated to HFNCO failure as well as the outcomes of patients receiving this non-invasive respiratory strategy remain unclear. Thus, we performed this study to determine factors leading to intubation of SARS-CoV-2 patients treated with HFNCO and patients' outcomes. Methods: We retrospectively analyzed the medical charts of patients admitted in our ICU center for acute respiratory failure due to SARS-CoV-2 infection and who initially benefited from HFNCO, between September 1st, 2020 and March 1st, 2021. We included all adults patients who received HFNCO and compared two groups: those treated with HFNCO alone and those who failed HFNCO. Patients treated with HFNCO and secondarily limited to the use of mechanical ventilation were excluded from the analysis. Results: Seventy-two patients were included, 33 were treated with HFNCO alone and 36 failed HFNCO. We found more patients with shock in the HFNCO failure group ($p = 0.001$). The mean IGSII score was higher in the HFNCO</p>	<p>Studio retrospettivo su 72 adulti ricoverati in Rianimazione con COVID-19 e inizialmente trattati con cannule nasali ad alto flusso (HFNC): quelli che hanno avuto necessità di passare a ventilazione meccanica invasiva presentavano più spesso un quadro di shock (ipotensione non responsiva a fluidoterapia), avevano un più alto punteggio SAPS II/IGS II (indice di gravità utilizzato in terapia intensiva e basato su una serie di parametri clinici e laboratoristici), un nadir del rapporto paO_2/FiO_2 più basso e una maggiore durata di ricovero in Rianimazione. Commento: con il limite di un disegno retrospettivo questo studio mostra come la presenza di shock con scarsa risposta al riempimento volemico sia legato ad un concorso di fattori che includono punteggi di gravità</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>failure group ($p < 0.001$). The minimum PaO₂ / FiO₂ was lower in the HFNCO failure group ($p = 0.024$). The length of stay in ICU was higher in HFNCO failure group ($p < 0.001$). The mean duration of HFNCO before intubation was 1.77 days. Six-week mortality was higher in the HFNCO failure group ($p = 0.034$). Ten patients had a complication during intubation.</p> <p>Conclusions: The HFNCO leads to reduce the intubation rate, the length of stay in ICU and the mortality. Determining the factors associated with HFNCO failure is important in order to avoid complications following late intubation.</p>	
<p>Nasa P et al The Lancet Infection control in the intensive care unit: expert consensus statements for SARS-CoV-2 using a Delphi method</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309921006265</p>	<p>During the current COVID-19 pandemic, health-care workers and uninfected patients in intensive care units (ICUs) are at risk of being infected with SARS-CoV-2 as a result of transmission from infected patients and health-care workers. In the absence of high-quality evidence on the transmission of SARS-CoV-2, clinical practice of infection control and prevention in ICUs varies widely. Using a Delphi process, international experts in intensive care, infectious diseases, and infection control developed consensus statements on infection control for SARS-CoV-2 in an ICU. Consensus was achieved for 31 (94%) of 33 statements, from which 25 clinical practice statements were issued. These statements include guidance on ICU design and engineering, health-care worker safety, visiting policy, personal protective equipment, patients and procedures, disinfection, and sterilisation. Consensus was not reached on optimal return</p>	<p>Come avviene quando non si dispone di evidenze conclusive, in questo lavoro un gruppo di esperti si è confrontato ed ha elaborato 31 raccomandazioni in merito alle migliori pratiche – in termini di organizzazione dello spazio, disinfezione, utilizzo dei dispositivi di protezione, utilizzo degli antibiotici e altri aspetti - per limitare la diffusione delle infezioni da SARS-CoV-2 e altri patogeni nelle Rianimazioni nel contesto della pandemia di COVID-19.</p> <p>Commento: in mancanza di fattori specifici identificabili per la trasmissione del Covid 19 ad operatori sanitari, il panel di esperti internazionali ha elaborato delle raccomandazioni di consenso per il contenimento di questa infezione, ponendo l'accento sulle misure dimostrate efficaci, come il distanziamento o l'utilizzo di mezzi di protezione individuale, o la disinfezione a complemento dei vaccini</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>to work criteria for health-care workers who were infected with SARS-CoV-2 or the acceptable disinfection strategy for heat-sensitive instruments used for airway management of patients with SARS-CoV-2 infection. Well designed studies are needed to assess the effects of these practice statements and address the remaining uncertainties.</p>	
--	---	--

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

ASPETTI MEDICO-LEGALI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO

COMMENTO CRITICO : PROF. PAOLO ARBARELLO

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Geller RL, et al. Forensic Science International. Is it COVID-19? The value of medicolegal autopsies during the first year of the COVID-19 pandemic. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073821004266</p>	<p>Objectives. We describe the experience of a busy metropolitan medical examiner's office in the United States and share our navigation of the COVID-19 autopsy decision-making process. We describe key gross and microscopic findings that, with appropriate laboratory testing, should direct a pathologist towards a COVID-19-related cause of death. Material and methods. We performed a retrospective review of 258 suspected and/or confirmed COVID-19 associated deaths that occurred between March 5, 2020, and March 4, 2021. Results. A total of 62 cases due to fatal COVID-19 infection were identified; autopsy findings included diffuse alveolar damage, acute bronchopneumonia and lobar pneumonia, and pulmonary thromboemboli. Nine additional decedents had a nasopharyngeal swab positive for SARS CoV-2 and a cause of death unrelated to</p>	<p>In questo lavoro è stata fatta una revisione retrospettiva di 258 decessi sospetti e/o confermati associati a COVID-19, occorsi nell'arco di un anno, descrivendo il processo decisionale delle autopsie ed i principali risultati macroscopici e microscopici che uniti ad appropriati test di laboratorio dovrebbero indirizzare verso una causa di morte correlata a COVID-19. Ne emerge come il riscontro autoptico possa essere particolarmente indicato per rilevare le cause di morte in caso di decessi con sintomi simil COVID-19, soprattutto nell'ambito della valutazione di diagnosi differenziali. I casi fatali di COVID-19 sono associati con il riscontro di specifici reperti macroscopici (polmoni rossi e più pesanti, presenza di consolidamento polmonare, tromboembolismo). Infine l'identificazione dei casi fatali di</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

COVID-19 infection. Forty-seven cases with COVID-19-like symptoms showed no laboratory or histopathologic evidence of COVID-19 infection; the most common causes of death in this group were hypertensive or atherosclerotic cardiovascular disease, complications of chronic alcoholism, and pulmonary thromboemboli unrelated to infection. Conclusions. The clinical findings associated with COVID-19 infection are not specific; a broad differential diagnosis should be embraced when decedents present with cough or shortness of breath. An autopsy may be indicated to identify a cause of death unrelated to COVID-19 infection.

COVID-19 può avere implicazioni finanziarie o sanitarie per i parenti più prossimi.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

IMMUNOLOGIA E IMMUNOPATOGENESI

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

COMMENTO CRITICO : PROF. VINCENZO BARNABA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Herrera L, et al. Immunology. Identifying SARS-CoV-2 "memory" NK cells from COVID-19 convalescent donors for adoptive cell therapy. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/im.13432</p>	<p>COVID-19 disease is the manifestation of Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, which is causing a worldwide pandemic. This disease can lead to multiple and different symptoms, being lymphopenia associated with severity one of the most persistent. Natural Killer cells (NK cells) are part of the innate immune system, being fighting against virus-infected cells one of their key roles. In this study, we determined the phenotype of NK cells after COVID-19 and the main characteristic of SARS-CoV-2 specific-like NK population in the blood of convalescent donors. CD57+ NKG2C+ phenotype in SARS-CoV-2 convalescent donors indicate the presence of "memory"/activated NK cells as it has been shown for Cytomegalovirus infections. Although the existence of this</p>	<p>Le cellule NK, a causa delle loro specifiche caratteristiche, sono una fonte interessante per l'immunoterapia. In questo lavoro sono stati studiati il fenotipo delle cellule NK dopo l'infezione da COVID-19 e le principali caratteristiche della popolazione NK in risposta all'infezione nel sangue di donatore convalescente. La risposta specifica delle cellule NK a SARS-CoV-2 è dipendente dal donatore. Il fenotipo CD57+ NKG2C+ nel donatore convalescente indica la presenza di cellule NK di memoria/attivate. L'espressione di queste ultime è cruciale per la risposta immunitaria nei confronti dell'infezione mediante la secrezione di INF-γ, e potrebbe rappresentare uno strumento per la selezione dei donatori per la terapia cellulare mirata per il trattamento personalizzato dei pazienti affetti da COVID-19.</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>population is donor dependent, its expression may be crucial for the specific response against SARS-CoV-2, so that, it gives us a tool for selecting the best donors to produce off-the-shelf living drug for cell therapy to treat COVID-19 patients under the RELEASE clinical trial (NCT04578210).</p>	<p>Commento : qui si prospettano terapie cellulari in pazienti con COVID, mediante infusione di cellule NK attivate autologhe (cioè prelevate dal paziente, espanse in vitro e poi reinfuse nello stesso paziente). Queste cellule NK attivate (CD57+ NKG2C+) potrebbero riconoscere ed eliminare selettivamente le cellule infettate da SARS-CoV-2 mediante la secrezione di INF-γ e killing. Su questa base è in corso un clinical trial per valutare questo tipo di terapia cellulare in pazienti con COVID-19. D'altro canto, attenzione deve essere fatta per eventuali effetti collaterali gravi, in quanto le cellule NK potrebbero amplificare l'infiammazione (data dal cytokine storm), che fa precipitare la malattia in una forma severa e a volte in morte. Una perplessità che deve essere tenuta in conto con gli appropriati presidi terapeutici atti a controllare la iperattività funzionale di tali cellule NK.</p>
<p>Ferri C, et al. J Autoimmun. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. https://www.sciencedirect.com/science/article</p>	<p>Autoimmune systemic diseases (ASD) may show impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines. Our prospective observational multicenter study aimed to evaluate the seroconversion after the vaccination cycle and at 6-12-month follow-up, as well the safety and efficacy of vaccines in preventing COVID-19. The study included 478 unselected ASD patients (mean age 59 \pm 15 years), namely 101 rheumatoid arthritis (RA), 38 systemic lupus erythematosus (SLE), 265 systemic sclerosis (SSc), 61 cryoglobulinemic vasculitis (CV), and a miscellanea of 13 systemic vasculitis. The control group included 502 individuals from the general population (mean age 59 \pm 14SD years). The immunogenicity of mRNA COVID-19 vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273)</p>	<p>In questo lavoro multicentrico viene analizzata la potenziale ridotta immunogenicità ai vaccini anti SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da varie tipologie di malattie autoimmuni mediante l'analisi della sierconversione con la misurazione degli Ac IgG sierici neutralizzanti dopo il ciclo vaccinale, rispetto ad un gruppo di controllo. Sono emersi livelli anticorpali significativamente più bassi nella popolazione dei pazienti affetti da patologia autoimmune, così come una significativamente più alta percentuale di non risposta (soprattutto tra quelli affetti da una patologia interstiziale polmonare, in trattamento con glucocorticoidi, micofenolato o rituximab) rispetto ai controlli. Sarebbe pertanto utile una valutazione dei livelli anticorpali sierici post vaccinali per identificare i soggetti con una risposta subottimale al vaccino per la pronta somministrazione di una dose booster e dei</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

[/pii/S0896841121001529?via%3Dihub](#)

was evaluated by measuring serum IgG-neutralizing antibody (NAb) (SARS-CoV-2 IgG II Quant antibody test kit; Abbott Laboratories, Chicago, IL) on samples obtained within 3 weeks after vaccination cycle. The short-term results of our prospective study revealed significantly lower NAb levels in ASD series compared to controls [286 (53-1203) vs 825 (451-1542) BAU/mL, $p < 0.0001$], as well as between single ASD subgroups and controls. More interestingly, higher percentage of non-responders to vaccine was recorded in ASD patients compared to controls [13.2% (63/478), vs 2.8% (14/502); $p < 0.0001$]. Increased prevalence of non-response to vaccine was also observed in different ASD subgroups, in patients with ASD-related interstitial lung disease ($p = 0.009$), and in those treated with glucocorticoids ($p = 0.002$), mycophenolate-mofetil ($p < 0.0001$), or rituximab ($p < 0.0001$). Comparable percentages of vaccine-related adverse effects were recorded among responder and non-responder ASD patients. Patients with weak/absent seroconversion, believed to be immune to SARS-CoV-2 infection, are at high risk to develop COVID-19. Early determination of serum NAb after vaccination cycle may allow to identify three main groups of ASD patients: responders, subjects with suboptimal response, non-responders. Patients with suboptimal response should be prioritized for a booster-dose of vaccine, while a different type of vaccine could be administered to non-responder individuals.

pazienti non risponder per candidarli alla somministrazione di un differente prodotto vaccinale.

Commento: Interessante lavoro clinico sulla efficacia dei vaccini (BNT162b2 and mRNA-1273) anti-SARS-CoV-2 nei pazienti con malattie autoimmuni (lupus, artrite reumatode, vasculiti ecc). Il messaggio positivo, molto importante, è che i vaccini non peggiorano le malattie autoimmuni, suggerendo quindi di vaccinare tali pazienti ! D'altro canto, soprattutto a causa di terapie immunosoppressive continue (glucocorticoidi, micofenolato, rituximab), c'era da aspettarsi che i livelli di anticorpi neutralizzanti il virus, che si generano in seguito a vaccinazione, fossero significativamente inferiori nei pazienti rispetto ai controlli sani, così come anche il numero di non-responder ai vaccini (significativamente più nei pazienti che nei sani). Pertanto i pazienti con malattie autoimmuni dovrebbero avere priorità per la vaccinazione con terza dose.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

<p>Swadling L, et al.</p> <p>Nature</p> <p>Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2.</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41586-021-04186-8</p>	<p>Individuals with potential exposure to SARS-CoV-2 do not necessarily develop PCR or antibody positivity, suggesting some may clear sub-clinical infection before seroconversion. T-cells can contribute to the rapid clearance of SARS-CoV-2 and other coronavirus infections. We hypothesised that pre-existing memory T-cell responses, with cross-protective potential against SARS-CoV-2, would expand in vivo to support rapid viral control, aborting infection. We measured SARS-CoV-2-reactive T-cells, including those against the early transcribed replication transcription complex (RTC), in intensively monitored healthcare workers (HCW) remaining repeatedly negative by PCR, antibody binding, and neutralisation (seronegative HCW, SN-HCW). SN-HCW had stronger, more multispecific memory T-cells than an unexposed pre-pandemic cohort, and more frequently directed against the RTC than the structural protein-dominated responses seen post-detectable infection (matched concurrent cohort). SN-HCW with the strongest RTC-specific T-cells had an increase in IFI27, a robust early innate signature of SARS-CoV-2, suggesting abortive infection. RNA-polymerase within RTC was the largest region of high sequence conservation across human seasonal coronaviruses (HCoV) and SARS-CoV-2 clades. RNA-polymerase was preferentially targeted (amongst regions tested) by T-cells from pre-pandemic cohorts and SN-HCW. RTC epitope-specific T-cells cross-recognising HCoV variants were identified in SN-HCW. Enriched pre-existing RNA-</p>	<p>Studio investigante l'attività dei linfociti T su una coorte di operatori sanitari intensamente monitorati nel corso della prima ondata pandemica nel Regno Unito. In tale popolazione, gli individui che sono rimasti persistentemente sieronegativi hanno dimostrato di possedere una memoria immunologica più forte e specifica nei confronti di SARS-CoV2 rispetto a un gruppo di controllo storico non esposto al virus. Tali individui, inoltre, presentavano un rialzo significativamente maggiore di un marcatore della risposta precoce all'infezione, IFI27, dato che suggerisce che tali soggetti abbiano sviluppato una risposta immunitaria di tipo abortivo nei confronti del virus. In questi individui persistentemente sieronegativi, infine, le cellule T si sono rivelate in grado di riconoscere anche altre varianti di coronavirus umani, normalmente responsabili del comune raffreddore.</p> <p>Commento : Questo lavoro supporta, attraverso un ulteriore aspetto, che il motivo per cui diversi soggetti sono più protetti e guariscono più in fretta dall'infezione da SARS-CoV-2, sia dovuto alla presenza di linfociti T della memoria « pre-esistenti » specifici per il virus, cioè che erano stati generati da una precedente infezione con altri CoV (inclusi quelli del comune raffreddore), i quali hanno similitudini con SARS-CoV-2. Tali linfociti T della memoria « pre-esistenti » provocherebbero una veloce eliminazione del SARS-CoV-2 con cui eventualmente i soggetti vengono in contatto in un secondo momento. Nel lavoro in esame, è stata selezionata una coorte di operatori sanitari (noti essere cronicamente esposti al virus per ovvi motivi), completamente sani e senza i segni di una infezione da SARS-CoV-2, in atto (negativi per il tampone molecolare – PCR) o precedente (negativi per la</p>
--	---	---

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

polymerase-specific T-cells expanded in vivo to preferentially accumulate in the memory response after putative abortive compared to overt SARS-CoV-2 infection. Our data highlight RTC-specific T-cells as targets for vaccines against endemic and emerging Coronaviridae.

presenza di anticorpi sierici neutralizzanti). In tali soggetti sono stati riscontrati dei particolari linfociti T della memoria (cellule del sistema immunitario che ci proteggono eliminando le cellule infettate dal virus), le quali colpiscono alcune proteine (come la RNA-polimerasi) del macchinario di replicazione, ovvero il « replication transcription complex » (RTC), del virus : tali linfociti T bloccherebbero la replicazione con morte del virus. Non essendo gli operatori sanitari sani dello studio venuti in contatto con SARS-CoV-2 (negativi sia per tampone sia per anticorpi), si suppone che tali linfociti T contro RTC siano pre-esistenti, in quanto generati in precedenza in risposta ad altri CoV e siano cross-reattivi contro SARS-CoV-2, cioè potenzialmente capaci di neutralizzare una possibile infezione da SARS-CoV-2 susseguente. Dal momento che tali linfociti T riconoscono RTC di molti CoV, inclusi quelli delle varianti, si può prospettare di usare RTC come vaccino contro CoV emergenti.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

CLINICA E EPIDEMIOLOGIA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA

COMMENTO CRITICO : PROF. GIAMPIERO CAROSI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Salerno S et al. JAMA COVID-19 Risk Factors and Mortality Outcomes Among Medicare Patients Receiving Long-term Dialysis https://jamanetwork.com/journals/jamanetwor</p>	<p>This cohort study among 498 169 patients receiving regular maintenance dialysis found several risk factors for COVID-19 that persisted as risk factors for mortality: nursing home status, time on dialysis, congestive heart failure, diabetes, and comorbidity burden. Higher COVID-19 rates were observed among Black patients, while attenuated survival differences were observed between Black and non-Black patients, and although male sex was not associated with a higher COVID-19 rate, it was associated with higher mortality among patients with COVID-19.</p>	<p>Studio di coorte retrospettiva coinvolgente 498.196 pazienti statunitensi affetti da insufficienza renale in trattamento dialitico cronico. In questa popolazione, il 12% (60.090) ha contratto l'infezione da SARS-CoV2 e, di questi, il 26% (15.612) è deceduto. In questo studio, i fattori di rischio associati a sviluppare l'infezione e associati ad una più alta mortalità sono stati, rispettivamente, etnia nera e sesso maschile.</p> <p>Commento: Lo studio conferma che nei pazienti in trattamento dialitico cronico la prevalenza di infezione da SARS-CoV-2 è più elevata nell'etnia afro-americana, verosimilmente perché assistiti presso centri di dialisi meno attrezzati e perché più fragili per co-morbidità associate, in</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

<p>kopen/fullarticle/2786199</p>		<p>particolare affezioni cardio-vascolari e diabete. Anche in questa popolazione di pazienti il sesso maschile è fattore di rischio per più elevata mortalità.</p>
<p>Bruhlart M et al. Nature Mental health concerns during the COVID-19 pandemic as revealed by helpline calls https://www.nature.com/articles/s41586-021-04099-6</p>	<p>Mental health is an important component of public health, especially in times of crisis. However, monitoring public mental health is difficult because data are often patchy and low-frequency. Here we complement established approaches by using data from helplines, which offer a real-time measure of ‘revealed’ distress and mental health concerns across a range of topics. We collected data on 8 million calls from 19 countries, focusing on the COVID-19 crisis. Call volumes peaked six weeks after the initial outbreak, at 35% above pre-pandemic levels. The increase was driven mainly by fear (including fear of infection), loneliness and, later in the pandemic, concerns about physical health. Relationship issues, economic problems, violence and suicidal ideation, however, were less prevalent than before the pandemic. This pattern was apparent both during the first wave and during subsequent COVID-19 waves. Issues linked directly to the pandemic therefore seem to have replaced rather than exacerbated underlying anxieties. Conditional on infection rates, suicide-related calls increased when containment policies became more stringent and decreased when income support was extended. This implies that financial relief can allay the distress triggered by lockdown measures and illustrates the</p>	<p>Studio esplorante l’impatto della pandemia sulla salute mentale attraverso l’analisi di 8 milione di chiamate a sportelli di ascolto in 19 paesi tra cui USA, Cina, Israele, Libano e 14 stati europei. Sulla base di questa analisi, il volume delle chiamate ha raggiunto il suo picco durante le prime sei settimane di pandemia. Il contenuto della chiamate era polarizzato principalmente da sentimenti di paura, solitudine. Tuttavia, chiamate per problematiche di natura economica, relazionale o intenzione suicidaria sono risultate meno prevalenti rispetto ai medi pre-pandemia. L’intenzionalità suicidaria, inoltre, si è concentrata principalmente nei periodi di restrizioni più severe.</p> <p>Commento: In questo ampio studio, condotto mediante l’analisi di milioni di richieste telefoniche online di sostegno raccolte il tutto il mondo e in tutto l’arco delle fasi pandemiche, si evidenzia il forte aumento di chiamate declinato principalmente dalla paura di infezione, dalla solitudine e dalla preoccupazione per le conseguenze fisiche della malattia. Questi fattori rimpiazzavano i fattori di ansietà caratteristici del periodo pre-pandemico. Il più grave di questi fattori, l’intenzionalità suicidaria, pur meno prevalente rispetto al periodo pre-pandemico, era in diretta relazione all’attuazione di misure pubbliche di maggiore restrizione ed era invece ridotta in presenza di misure di</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>insights that can be gleaned from the statistical analysis of helpline data.</p>	<p>supporto economico. Questo fa riflettere sulla opportunità di provvedere a interventi diretti a rendere meno pesanti gli effetti di perdita di guadagno indotti dal lockdown.</p>
<p>Akinbami LJ et al. Clinical Infectious Diseases Reinfection with SARS-CoV-2 among previously infected healthcare personnel and first responders https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab952/6428613</p>	<p>Serology survey data were merged with virus testing results from Rhode Island (March 1, 2020-February 17, 2021) and New York City (March 10-December 14, 2020). Participants with a positive virus test ≥ 14 days before their serology test were included. Reinfection was defined as a second positive SARS-CoV-2 test result ≥ 90 days after the first positive test. The association between serostatus and reinfection was assessed with a proportional hazards model adjusting for demographics, exposures, and virus testing frequency.</p> <p>Among 1,572 previously infected persons, 40 (2.5%) were reinfected. Reinfection differed by serostatus: 8.4% among seronegative versus 1.9% among seropositive participants ($p < 0.0001$). Most reinfections occurred among Rhode Island nursing home and corrections (RINHC) personnel ($n=30$) who were most frequently tested (mean 30.3 tests versus 4.6 for other Rhode Island and 2.3 for New York City participants). The adjusted hazard ratio (aHR) for reinfection in seropositive versus seronegative persons was 0.41 (95% CI 0.20, 0.81). Exposure to a household member with COVID-19 before the serosurvey was also protective (aHR 0.34, 95% CI 0.13, 0.89).</p>	<p>Studio analizzante la relazione tra sieropositività per SARS-CoV2 e rischio di reinfezione (definita come un secondo test positivo a distanza di almeno 90 giorni) in una popolazione di operatori sanitari statunitensi tra marzo 2020 e febbraio 2021. In questa popolazione, solo il 2.5% dei 1.572 operatori sanitari coinvolti ha sviluppato re-infezione. Inoltre, l'incidenza di reinfezione è risultata significativamente diversa tra operatori sanitari seronegativi e seropositivi: rispettivamente il 8.4% e 1.9%.</p> <p>Commento: Su 1.572 operatori sanitari partecipanti allo studio, condutto a Rhode Island e a New York City, solo il 2,5% incorreva in re-infezione. Il rischio di re-infezione era di 4 volte superiore in presenza di una sierologia negativa rispetto ad una sierologia positiva. Tuttavia si fa rilevare che, tra i fattori influenti, la maggiore frequenza di test attuati influiva decisamente nel rilevare la presenza di re-infezioni. E' inoltre importante rilevare che: 1) viene considerato un periodo di studio molto breve (3 mesi); 2) lo studio è stato condotto prima dell'avvento della variante Delta, la cui maggiore trasmissibilità fa temere al presente una maggiore frequenza in assoluto di re-infezioni dato il declino di protezione immunitaria a partire da almeno 6 mesi dopo la vaccinazione.</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

VACCINI

ESTENSORE : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO

COMMENTO CRITICO : PROF. ANTONIO CASSONE

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Toback S. et al. The Lancet Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of	Background The safety and immunogenicity profile of COVID-19 vaccines when administered concomitantly with seasonal influenza vaccines have not yet been reported. We therefore aimed to report the results of a substudy within a phase 3 UK trial, by evaluating the safety, immunogenicity, and efficacy of NVX-CoV2373 when co-administered with licensed seasonal influenza vaccines. Methods We did a planned exploratory substudy as part of the randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial of the safety and efficacy of the COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) by co-administering the influenza vaccine at four study hospitals in the UK. Approximately, the first 400 participants meeting the main study entry criteria—with no	CONTENUTO : Sottostudio finalizzato a valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia della co-somministrazione del vaccino anti-influenzale stagionale e del vaccino per Sars-CoV2 NVX-CoV2373. Tale valutazione ha fatto parte di un trial randomizzato, placebo-controllo di fase tre atto ad analizzare la sicurezza e l'efficacia di quest'ultimo vaccino per Sars-CoV2. 431 partecipanti allo studio principale hanno accettato di far parte del sottostudio, in assenza di controindicazioni al vaccino anti-influenzale. Essi sono stati randomizzati con un rapporto di 1:1 in due gruppi, uno ricevente due dosi intramuscolari di NVX-CoV2373 ed uno due dosi di placebo a distanza di 21 giorni, ricevendo inoltre una dose di vaccino anti-influenzale IM (quadrivalente per la fascia di età tra i 18-64 aa e trivalente per la fascia di età > o = a 65aa) nel braccio opposto alla somministrazione del

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2821%2900409-4>

contraindications to influenza vaccination—were invited to join the substudy. Participants of the main study were randomly assigned (1:1) to receive two intramuscular injections of either NVX-CoV2373 (5 µg) or placebo (normal saline) 21 days apart; participants enrolled into the substudy were co-vaccinated with a single (0.5 mL) intramuscular, age-appropriate (quadrivalent influenza cell-based vaccine [Flucelvax Quadrivalent; Seqirus UK, Maidenhead] for those aged 18–64 years and adjuvanted trivalent influenza vaccine [Fluad; Seqirus UK, Maidenhead] for those ≥65 years), licensed, influenza vaccine on the opposite deltoid to that of the first study vaccine dose or placebo. The influenza vaccine was administered in an open-label manner and at the same time as the first study injection. Reactogenicity was evaluated via an electronic diary for 7 days after vaccination in addition to monitoring for unsolicited adverse events, medically attended adverse events, and serious adverse events. Immunogenicity was assessed with influenza haemagglutination inhibition and SARS-CoV-2 anti-spike protein IgG assays. Vaccine efficacy against PCR-confirmed, symptomatic COVID-19 was assessed in participants who were seronegative at baseline, received both doses of study vaccine or placebo, had no major protocol deviations affecting the primary endpoint, and had no confirmed cases of symptomatic COVID-19 from the first dose until 6 days after the second dose (per-protocol efficacy population). Immunogenicity was assessed in participants who received

vaccino per Sars-CoV2 o del placebo, in corrispondenza della prima somministrazione di questi ultimi. Reazioni avverse lievi-moderate sono state registrate più comunemente nel gruppo ricevente il vaccino anti-influenzale e quello per Sars-CoV2, piuttosto che nel gruppo che ha ricevuto solo quest'ultimo, in particolare dolori muscolari (64.9% nel primo gruppo vs 53.3% nel secondo), dolore nel sito di iniezione (39.7% vs 29.3%), astenia (27.7%vs 19.4%) e dolori muscolari (28.3% vs 21.4%). Eventi avversi severi si sono verificati con bassa incidenza e senza sostanziali differenze tra i due gruppi, senza episodi di anafilassi o decessi. La co-somministrazione dai risultati dello studio non ha modificato o ridotto la risposta immunitaria del vaccino anti-influenzale mentre si è notata una riduzione della produzione anticorpale legata al vaccino NVX-CoV2373 (87.5% nel sottostudio vs 89.8% nello studio principale).

COMMENTO : In Italia ed in altri paesi i vaccini contro COVID-19 sono già usati in contemporanea con il vaccino influenzale senza studi specifici al riguardo. Ora questo studio dimostra che la somministrazione contemporanea del vaccino Novavax prima dose (ancora non autorizzato né in Europa né negli USA) con un antiinfluenzale non modifica sostanzialmente né la sicurezza né la efficacia dei due vaccini, pur provocando una lieve diminuzione del titolo anticorpale contro la proteina Spike di SARS-CoV-2. Forse c'è anche un lieve incremento degli effetti sistemici ma, in conclusione si tratta di piccole differenze, peraltro poco giudicabili vista la natura osservazionale dello studio e la non randomizzazione di parte di esso. Altri dati sarebbero forse

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

scheduled two doses of study vaccine, had a baseline sample and at least one post-vaccination sample, and had no major protocol violations before unmasking (per-protocol immunogenicity population). Reactogenicity was analysed in all participants who received at least one dose of NVX-CoV2373 or placebo and had data collected for reactogenicity events. Safety was analysed in all participants who received at least one dose of NVX-CoV2373 or placebo. Comparisons were made between participants of the substudy and the main study (who were not co-vaccinated for influenza). This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT04583995. Findings Between Sept 28, 2020, and Nov 28, 2020, a total of 15187 participants were randomised into the main phase 3 trial, of whom 15 139 received treatment (7569 received dose one of NVX-CoV2373 and 7570 received dose one of placebo). 431 participants were co-vaccinated with a seasonal influenza vaccine in the substudy (217 received NVXCoV2373 plus the influenza vaccine and 214 received placebo plus the influenza vaccine). In general, the substudy participants were younger, more racially diverse, and had fewer comorbid conditions than those in the main study. Reactogenicity events were more common in the co-administration group than in the NVX-CoV2373 alone group: tenderness (113 [64.9%] of 174 vs 592 [53.3%] of 1111) or pain (69 [39.7%] vs 325 [29.3%]) at injection site, fatigue (48 [27.7%] vs 215 [19.4%]), and muscle pain (49 [28.3%] vs 237 [21.4%]). Incidences of

necessari con i vaccini mRNA, rimane che la cosa importante è farli i due vaccini, insieme o separatamente che sia.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>unsolicited adverse events, treatment-related medically attended adverse events, and serious adverse events were low and balanced between the co-administration group and the NVX-CoV2373 alone group. No episodes of anaphylaxis or deaths were reported within the substudy. Co-administration resulted in no change to influenza vaccine immune response although a reduction in antibody responses to the NVX-CoV2373 vaccine was noted. NVX-CoV2373 vaccine efficacy in the substudy (ie, participants aged 18 to <65 years) was 87.5% (95% CI-0.2 to 98.4) and in the main study was 89.8% (95% C 79.7-95.5). Interpretation To our knowledge, this substudy is the first to show the safety, immunogenicity, and efficacy profile of a COVID-19 vaccine when co-administered with seasonal influenza vaccines. Our results suggest concomitant vaccination might be a viable immunisation strategy.</p>	
<p>Chapin-Bardales J. et al. Vaccine Reactogenicity within 2 weeks after mRNA COVID-19 vaccines: Findings from the CDC</p>	<p>Background: Post-authorization monitoring of mRNA-based COVID-19 vaccines is needed to better characterize their reactogenicity. We assessed reactions reported during the 2 weeks after receipt of BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) and mRNA-1273 (Moderna) vaccines. Methods: We monitored persons who enrolled in v-safe after vaccination health checkerSM, a U.S. smartphone-based vaccine monitoring system, after receiving BNT162b2 or mRNA-1273. V-safe participants received text message prompts to complete web-based surveys. We analyzed responses from persons</p>	<p>CONTENUTO : Monitoraggio post-autorizzazione degli eventi avversi correlati alla somministrazione dei vaccini a mRNA per Sars-CoV2 fino a due settimane dopo la ricezione, condotto negli Stati Uniti, mediante l'uso di un sistema di monitoraggio degli eventi avversi per smartphone (V-safe). Sono stati monitorizzati i dati riguardanti i partecipanti arruolati e vaccinati tra il 14 dicembre 2020 ed il 14 marzo 2021, i quali hanno almeno completato una survey entro il 28 marzo 2021. E' stata misurata la proporzione tra i partecipanti che hanno riferito reazioni locali e sistemiche entro 7 giorni dalla somministrazione compilando la survey, mentre nei giorni seguenti i pazienti hanno potuto riferire</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

v-safe surveillance system

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X21013396?token=4FBAC0E9778DC1FB6EBC4176FFF1B000037185E2132D04984A9C54B1763A43CEA6677F4E66BE1A010DC7D84F485420F8&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211118182307>

who received BNT162b2 or mRNA-1273 from December 14, 2020 through March 14, 2021 and completed at least one survey by March 28, 2021. We measured the proportion of participants reporting local and systemic reactions solicited in surveys completed days 0 through 7 post-vaccination. For day 14 surveys, participants described new or worsening symptoms in a free-text response. We assessed the proportion of participants reporting new or worsening local and systemic reactions. Results: One-third of participants were aged <45 years, two-thirds were female, and approximately half received BNT162b2 vaccine. A total of 4,717,908 participants reported during the 7 days after dose 1 and 2,906,377 reported during the 7 days after dose 2. Most reported at least one injection-site reaction (68.5% after dose 1; 72.9% after dose 2) or at least one systemic reaction (50.6% after dose 1; 69.5% after dose 2).

Reactogenicity was greater after dose 2 and among mRNA-1273 recipients, persons aged <45 years, and females. New or worsening local and systemic reactions were uncommon during week 2 after either dose; the most frequent were local reactions for dose 1 mRNA-1273 recipients (2.6%). These reactions were reported more often among females after dose 1 mRNA-1273 (3.6%). Conclusions: During post-authorization monitoring among >4 million vaccinees, local and systemic reactions were commonly reported following mRNA-based vaccines. Reactions were most common

miglioramenti o peggioramenti di tali sintomi mediante un messaggio di testo libero. Inoltre è stata valutato il numero di partecipanti che hanno riferito nuovi sintomi. I risultati dello studio hanno evidenziato che 1/3 dei partecipanti aveva meno di 45 aa (2/3 di sesso femminile) ed approssimativamente la metà ha ricevuto il vaccino BNT162b2. 4.717.908 partecipanti hanno completato la survey entro i sette giorni successivi la prima somministrazione vaccinale, 2.906.377 persone entro i 7 giorni dopo la seconda dose. Il 68.5% dei partecipanti dopo la prima dose ha riferito dolore nella sede di iniezione (72.9% dopo la seconda dose) mentre il 50.6% ha riportato almeno una reazione sistemica (69.5% dopo la seconda dose). Un peggioramento dei sintomi riferiti o di nuova insorgenza nella seconda settimana dalla ricezione del vaccino è stata poco frequente, con una preponderanza di reazioni locali dopo la prima dose del vaccino mRNA-1273 (2.6%).

COMMENTO : Conferma, in una ampissima popolazione, e con surveys specifici attivi, quanto già sapevamo dalla sperimentazione clinica e dai sistemi di sorveglianza passiva e cioè : i giovani hanno maggiore reattogenicità, che questa è maggiore dopo la seconda dose e che il vaccino mRNA di Moderna è un pò più reattogenico di quello della Pfizer, probabilmente perchè hanno sbagliato il dose-finding, gli studi recenti hanno dimostrato che 100 microgrammi sono davvero ingiustificati (infatti hanno ridotto il dosaggio a 50 microgrammi nella terza dose)

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>during the first week following dose 2 and among persons aged <45 years, females, and mRNA-1273 recipients.</p>	
<p>Wagner A. et al. Vaccine Absent antibody production following COVID19 vaccination with mRNA in patients under immunosuppressive treatments</p> <p>https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X21014018?token=B11D94BAD23ABF80E38F53788583D87148726EAA08BC3829C960A349877224F001968BF06A8A6D97A3F9F4F3E7D9556E&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211119154728</p>	<p>Patients undergoing immunosuppressive treatments have a higher need for protection against coronavirus disease (COVID19) that follows infection with the SARS-CoV-2 virus but their ability to respond sufficiently to COVID vaccines is uncertain. We retrospectively evaluated SARS-CoV-2 spike subunit 1 (S1)-specific antibody levels after two mRNA doses in 242 patients with underlying chronic inflammatory, hematological or metabolic diseases and in solid organ transplant recipients. S1-specific antibodies were measured 30 days after the second dose. In 15.9% of these patients, no S1-specific antibodies were detectable. Non-responsiveness was linked to administration of B-cell depleting therapies as well as to ongoing therapies that block lymphocyte trafficking (Fingolimod) or inhibit T cell proliferation (Tacrolimus). Thus, it is important to inform immunosuppressed patients about the risk of vaccine non-responsiveness and the necessity to maintain non-pharmaceutical protection measures. In these risk patients antibody testing and cellular analysis are helpful to estimate the benefit/responsiveness to further booster vaccinations.</p>	<p>CONTENUTO : Studio retrospettivo (gennaio-giugno 2021) volto ad analizzare la produzione di anticorpi specifici anti-spike S1 dopo due dosi di vaccino per Sars-Cov2 ad mRNA, in 214 pazienti affetti da patologie croniche infiammatorie (n=104), ematologiche (n=66) o tumori solidi (n=14), patologie metaboliche (n=8) o trapiantati (n=22). Il titolo anticorpale di IgG S1 specifiche è stato valutato ad un tempo medio di 31.7 giorni dalla seconda dose. Nel 15.89% dei pazienti analizzati non è stata riscontrata una risposta anticorpale dopo le due dosi. Rispetto a quest'ultima popolazione, ulteriori analisi hanno dimostrato che una mancanza di produzione anticorpale è stata più spesso associata a terapie in atto con Rituximab (disordini autoimmuni o linfomi a cellule B), Fingolimod (sclerosi multipla) e inibitori della calcineurina come il Tacrolimus (trapiantati di rene). Tali dati supportano la necessità di una organizzazione particolare per la protezione delle popolazioni a rischio, con l'immediata vaccinazione per i contatti stretti, l'utilizzo di DPI ed il distanziamento sociale. Inoltre anche nei casi di produzione anticorpale risulta necessario monitorare nel tempo il titolo, visto il rischio concreto di un calo più rapido nei pazienti immunodepressi.</p> <p>COMMENTO : Dimostra una cosa alquanto ovvia, che cioè i soggetti sotto terapia depletiva dei linfociti B o con tacrolimus, noto inibire l'attivazione dei linfociti T helper (ed</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

		altri) hanno maggiori difficoltà ad immunizzarsi con i correnti vaccini anti-CoVID (ed anche con tutti i comuni vaccini)
--	--	---

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

CLINICA E FISIOPATOLOGIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Roberto Cauda

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Oskotsky CP et al JAMA Network Open Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786136</p>	<p>Importance Antidepressant use may be associated with reduced levels of several proinflammatory cytokines suggested to be involved with the development of severe COVID-19. An association between the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)—specifically fluoxetine hydrochloride and fluvoxamine maleate—with decreased mortality among patients with COVID-19 has been reported in recent studies; however, these studies had limited power due to their small size.</p> <p>Objective To investigate the association of SSRIs with outcomes in patients with COVID-19 by analyzing electronic health records (EHRs).</p> <p>Design, Setting, and Participants This retrospective cohort study used propensity score matching by demographic characteristics, comorbidities, and medication indication to compare SSRI-treated patients with matched control patients not treated with SSRIs within a large EHR database representing a diverse population of</p>	<p>Studio retrospettivo di coorte su 3401 pazienti con COVID-19 in terapia con inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), a confronto con un gruppo di controllo di pazienti affetti da COVID-19 ma non in terapia con SSRIs, matchato per caratteristiche demografiche, comorbidità e indicazione al trattamento. L'obiettivo dello studio è quello di valutare se l'utilizzo di SSRIs, ed in particolare di fluoxetina o fluvoxamina, sia associato con un miglior outcome clinico nei pazienti con COVID-19, in considerazione di precedenti evidenze sull'associazione tra l'uso di questi farmaci antidepressivi e una riduzione dei livelli di citochine proinfiammatorie coinvolte nello sviluppo della forma severa di COVID-19.</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

83 584 patients diagnosed with COVID-19 from January to September 2020 and with a duration of follow-up of as long as 8 months in 87 health care centers across the US.

Exposures Selective serotonin reuptake inhibitors and specifically (1) fluoxetine, (2) fluoxetine or fluvoxamine, and (3) other SSRIs (ie, not fluoxetine or fluvoxamine).

Main Outcomes and Measures Death.

Results A total of 3401 adult patients with COVID-19 prescribed SSRIs (2033 women [59.8%]; mean [SD] age, 63.8 [18.1] years) were identified, with 470 receiving fluoxetine only (280 women [59.6%]; mean [SD] age, 58.5 [18.1] years), 481 receiving fluoxetine or fluvoxamine (285 women [59.3%]; mean [SD] age, 58.7 [18.0] years), and 2898 receiving other SSRIs (1733 women [59.8%]; mean [SD] age, 64.7 [18.0] years) within a defined time frame. When compared with matched untreated control patients, relative risk (RR) of mortality was reduced among patients prescribed any SSRI (497 of 3401 [14.6%] vs 1130 of 6802 [16.6%]; RR, 0.92 [95% CI, 0.85-0.99]; adjusted $P=.03$); fluoxetine (46 of 470 [9.8%] vs 937 of 7050 [13.3%]; RR, 0.72 [95% CI, 0.54-0.97]; adjusted $P=.03$); and fluoxetine or fluvoxamine (48 of 481 [10.0%] vs 956 of 7215 [13.3%]; RR, 0.74 [95% CI, 0.55-0.99]; adjusted $P=.04$). The association between receiving any SSRI that is not fluoxetine or fluvoxamine and risk of death was not statistically significant (447 of 2898 [15.4%] vs 1474 of 8694 [17.0%]; RR, 0.92 [95% CI, 0.84-1.00]; adjusted $P=.06$).

Conclusions and Relevance These results support evidence that SSRIs may be associated with reduced severity of COVID-19

Lo studio dimostra una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo di mortalità dell'8% nei pazienti in terapia con qualsiasi SSRIs, del 28% per quelli in terapia con fluoxetina e del 26% per quelli in terapia con fluoxetina o fluvoxamina. Questo studio supporta precedenti evidenze riguardo l'associazione tra l'utilizzo di SSRIs e una ridotta gravità clinica di COVID-19.

Commento: Questo studio condotto su oltre 3401 pazienti in terapia con inibitori selettivi del re-uptake della serotonina con COVID-19, suggerisce che ci possa essere un qualche vantaggio da parte di fluoxetina o fluvoxamina nel miglioramento della prognosi clinica. Questo vantaggio deriverebbe dal fatto che questi anti-depressivi (perché di tali farmaci si tratta) avrebbero nel ridurre i livelli di alcune citochine pro-infiammatorie il che, come è noto, caratterizzano le fasi avanzate e più gravi di COVID-19.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>reflected in the reduced RR of mortality. Further research and randomized clinical trials are needed to elucidate the effect of SSRIs generally, or more specifically of fluoxetine and fluvoxamine, on the severity of COVID-19 outcomes.</p>	
<p>Giobbe GG et al Nature Communications SARS-CoV-2 infection and replication in human gastric organoids https://www.nature.com/articles/s41467-021-26762-2</p>	<p>COVID-19 typically manifests as a respiratory illness, but several clinical reports have described gastrointestinal symptoms. This is particularly true in children in whom gastrointestinal symptoms are frequent and viral shedding outlasts viral clearance from the respiratory system. These observations raise the question of whether the virus can replicate within the stomach. Here we generate gastric organoids from fetal, pediatric, and adult biopsies as in vitro models of SARS-CoV-2 infection. To facilitate infection, we induce reverse polarity in the gastric organoids. We find that the pediatric and late fetal gastric organoids are susceptible to infection with SARS-CoV-2, while viral replication is significantly lower in undifferentiated organoids of early fetal and adult origin. We demonstrate that adult gastric organoids are more susceptible to infection following differentiation. We perform transcriptomic analysis to reveal a moderate innate antiviral response and a lack of differentially expressed genes belonging to the interferon family. Collectively, we show that the virus can efficiently infect the gastric epithelium, suggesting that the stomach might have an active role in fecal-oral SARS-CoV-2 transmission.</p>	<p>Studio su modelli in vitro di infezione da SARS-CoV-2 di organoidi gastrici generati da biopsie fetali, pediatriche e adulte. Lo studio dimostra che gli organoidi gastrici pediatrici e in età fetale avanzata sono particolarmente suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2, mentre la replicazione virale è significativamente più bassa negli organoidi indifferenziati in età fetale precoce e in quelli di origine adulta.</p> <p>In generale, gli autori dimostrano che SARS-CoV-2 può infettare efficacemente l'epitelio gastrico, suggerendo che lo stomaco possa avere un ruolo attivo nella trasmissione oro-fecale di SARS-CoV-2.</p> <p>Commento: è noto che oltre ai disturbi respiratori, che peraltro sono prevalenti, ci possono essere anche disturbi gastro-intestinali specie nei bambini. Per questo motivo, sono stati prodotti in vitro degli organoidi gastrici da biopsie fetali pediatriche e di adulto per studiare, in questo modello in vitro, l'eventuale infezione da SARS-CoV-2. I risultati che si sono</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

		<p>osservati indicano che SARS-CoV-2 può attaccare ed infettare l'epitelio gastrico il che potrebbe, da un lato, spiegare i disturbi gastro-intestinale che si osservano in fase di malattia e dall'altro suggerire un potenziale ruolo attivo per una trasmissione oro-fecale.</p>
<p>D'Agnillo F et al Science Translational Medicine Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19 https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abj7790</p>	<p>Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is characterized by respiratory distress, multiorgan dysfunction, and, in some cases, death. The pathological mechanisms underlying COVID-19 respiratory distress and the interplay with aggravating risk factors have not been fully defined. Lung autopsy samples from 18 patients with fatal COVID-19, with symptom onset-to-death times ranging from 3 to 47 days, and antemortem plasma samples from 6 of these cases were evaluated using deep sequencing of SARS-CoV-2 RNA, multiplex plasma protein measurements, and pulmonary gene expression and imaging analyses. Prominent histopathological features in this case series included progressive diffuse alveolar damage with excessive thrombosis and late-onset pulmonary tissue and vascular remodeling. Acute damage at the alveolar-capillary barrier was characterized by the loss of surfactant protein expression with injury to alveolar epithelial cells, endothelial cells, respiratory epithelial basal cells, and defective tissue repair processes. Other key findings included impaired clot fibrinolysis with increased concentrations of plasma and lung plasminogen activator inhibitor-1 and modulation of cellular</p>	<p>Studio su campioni di biopsie polmonari di 18 pazienti deceduti per COVID-19, con l'obiettivo di studiare i meccanismi patologici alla base del distress respiratorio nel COVID-19 e la loro interrelazione con fattori di rischio che possono aggravare il quadro clinico.</p> <p>I principali aspetti istopatologici emersi includono un danno alveolare progressivo diffuso con trombosi e un rimodellamento tardivo del tessuto polmonare e vascolare. Il danno acuto a livello della barriera alveolo-capillare è caratterizzato dalla perdita dell'espressione di proteine del surfactante con conseguente danno a livello delle cellule epiteliali alveolari, delle cellule endoteliali e delle cellule basali epiteliali respiratorie e da un difetto dei processi riparativi tissutali.</p> <p>Altri aspetti chiave includono un'inadeguata fibrinolisi dei coaguli con un aumento delle</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

senescence markers, including p21 and sirtuin-1, in both lung epithelial and endothelial cells. Together, these findings further define the molecular pathological features underlying the pulmonary response to SARS-CoV-2 infection and provide important insights into signaling pathways that may be amenable to therapeutic intervention.

concentrazioni dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno, sia nel plasma che nel polmone, e una rimodulazione di alcuni marker di senescenza cellulare, sia nell'epitelio polmonare che nelle cellule endoteliali.

Commento: Uno studio condotto su biopsie polmonari su pazienti deceduti per COVID-19, ha permesso di fare emergere chiaramente un danno alveolare progressivo con trombosi e rimodellamento di un tessuto polmonare vascolare. Questo danno, che si associa precocemente alla perdita del surfactante a livello delle cellule alveolari, conferma ancora una volta il ruolo chiave che gioca il polmone in corso di COVID-19, specie nelle forme più gravi.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

ESTENSORE : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO CICCOZZI

ARTICOLO

ABSTRACT

CONTENUTO E COMMENTO

Acosta A.M., et al.

JAMA

Racial and Ethnic Disparities in Rates of COVID-19–Associated Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Death in the United States From March 2020 to February 2021.

IMPORTANCE Racial and ethnic minority groups are disproportionately affected by COVID-19.

OBJECTIVES To evaluate whether rates of severe COVID-19, defined as hospitalization, intensive care unit (ICU) admission, or in-hospital death, are higher among racial and ethnic minority groups compared with non-Hispanic White persons.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This cross-sectional study included 99 counties within 14 US states participating in the COVID-19–Associated Hospitalization Surveillance Network.

Questo studio sulle disuguaglianze tra gruppi etnici mette a confronto la probabilità di ricovero in ospedale, ricevere cure intensive e/o morire di COVID-19 o di malattie ad esso associate tra minoranze etniche e bianchi.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

file:///C:/Users/00122705/Downloads/acosta_2021_oj_210878_1634154062.85327.pdf

Participants were persons of all ages hospitalized with COVID-19 from March 1, 2020, to February 28, 2021.

EXPOSURES Laboratory-confirmed COVID-19–associated hospitalization, defined as a positive SARS-CoV-2 test within 14 days prior to or during hospitalization.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Cumulative age-adjusted rates (per 100 000 population) of hospitalization, ICU admission, and death by race and ethnicity. Rate ratios (RR) were calculated for each racial and ethnic group compared with White persons.

RESULTS Among 153 692 patients with COVID-19–associated hospitalizations, 143 342 (93.3%) with information on race and ethnicity were included in the analysis. Of these, 105 421 (73.5%) were 50 years or older, 72 159 (50.3%) were male, 28 762 (20.1%) were Hispanic or Latino, 2056 (1.4%) were non-Hispanic American Indian or Alaska Native, 7737 (5.4%) were non-Hispanic Asian or Pacific Islander, 40 806 (28.5%) were non-Hispanic Black, and 63 981 (44.6%) were White. Compared with White persons, American Indian or Alaska Native, Latino, Black, and Asian or Pacific Islander persons were more likely to have higher cumulative age-adjusted rates of hospitalization, ICU admission, and death as follows: American Indian or Alaska Native (hospitalization: RR, 3.70; 95% CI, 3.54-3.87; ICU admission: RR, 6.49; 95% CI, 6.01-7.01; death: RR, 7.19; 95% CI, 6.47-7.99); Latino (hospitalization: RR, 3.06; 95% CI, 3.01-3.10; ICU admission: RR, 4.20; 95% CI, 4.08-4.33; death: RR, 3.85; 95% CI, 3.68-4.01); Black (hospitalization: RR, 2.85; 95% CI, 2.81-2.89; ICU admission: RR, 3.17; 95% CI, 3.09-3.26; death: RR, 2.58; 95%

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>CI, 2.48-2.69); and Asian or Pacific Islander (hospitalization: RR, 1.03; 95% CI, 1.01-1.06; ICU admission: RR, 1.91; 95% CI, 1.83-1.98; death: RR, 1.64; 95% CI, 1.55-1.74).</p> <p>CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this cross-sectional analysis, American Indian or Alaska Native, Latino, Black, and Asian or Pacific Islander persons were more likely than White persons to have a COVID-19–associated hospitalization, ICU admission, or in-hospital death during the first year of the US COVID-19 pandemic. Equitable access to COVID-19 preventive measures, including vaccination, is needed to minimize the gap in racial and ethnic disparities of severe COVID-19.</p>	
<p>Matthay E.C. et al. BMJ Contributions of occupation characteristics and educational attainment to racial/ethnic inequities in COVID-19 mortality.</p> <p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.29.21265628v1.full.pdf</p>	<p>Background Racial/ethnic inequities in COVID-19 mortality are hypothesized to be driven by education and occupation, but limited empirical evidence has assessed these mechanisms.</p> <p>Objective To quantify the extent to which educational attainment and occupation explain racial/ethnic inequities in COVID-19 mortality.</p> <p>Design Observational cohort.</p> <p>Setting California.</p> <p>Participants Californians aged 18-65 years.</p> <p>Measurements We linked all COVID-19-confirmed deaths in California through February 12, 2021 (N=14,783), to population estimates within strata defined by race/ethnicity, sex, age, USA nativity, region of residence, education, and occupation. We characterized occupations using measures related to COVID-19 exposure including essential sector, telework-ability, and wages. Using sex-stratified regressions, we predicted COVID-19</p>	<p>Questo studio insieme al precedente tratta i determinanti sociali che generano disuguaglianze nella prognosi del COVID-19. Rispetto al precedente questo studio mette in evidenza come i tassi di mortalità da COVID-19 differenti per razza ed etnia possono essere parzialmente spiegati da differenze nel livello d'istruzione e da fattori di rischio occupazionali.</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>mortality by race/ethnicity if all races/ethnicities had the same education and occupation distribution as White people and if all people held the safest educational/occupational positions.</p> <p>Results COVID-19 mortality per 100,000 ranged from 15 for White and Asian females to 139 for Latinx males. Accounting for differences in age, nativity, and region, if all races/ethnicities had the education and occupation distribution of Whites, COVID-19 mortality would be reduced for Latinx males (-22%) and females (-23%), and Black males (-1%) and females (-8%), but increased for Asian males (+22%) and females (+23%). Additionally, if all individuals had the COVID-19 mortality associated with the safest educational and occupational position (Bachelor's degree, non-essential, telework, highest wage quintile), there would have been 57% fewer COVID-19 deaths.</p> <p>Conclusion Educational and occupational disadvantage are important risk factors for COVID-19 mortality across all racial/ethnic groups, especially Latinx individuals. Eliminating avoidable excess risk associated with low-education, essential, on-site, and low-wage jobs may reduce COVID-19 mortality and inequities, but is unlikely to be sufficient to achieve equity.</p>	
<p>Lu Z., et al Journal of Infectious Diseases Durability of SARS-CoV-2-specific T cell responses at 12-months post-infection.</p>	<p>Background Characterizing the longevity and quality of cellular immune responses to SARS-CoV-2 enhances understanding of COVID-19 immunity that influences clinical outcomes. Prior studies suggest SARS-CoV-2-specific T cells are present in peripheral blood 10 months after infection. Further analysis of the function, durability, and diversity of the cellular response long after</p>	<p>L'immunità nei confronti di SARS-CoV-2, le sue caratteristiche (risposta umorale e cellulo-mediata) e la sua durata sono elementi chiave per gli scenari di salute pubblica e sono ancora oggetto di studio. Questo lavoro prende in esame un aspetto meno studiato perchè di più difficile misurazione : l'immunità cellulo-mediata e la durata delle cellule della memoria</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

<https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab543/6407565>

natural infection, over a wider range of ages and disease phenotypes, is needed to further identify preventative and therapeutic interventions.

Methods

We identified participants in our multi-site longitudinal, prospective cohort study 12-months post SARS-CoV-2 infection representing a range of disease severity. We investigated the function, phenotypes, and frequency of T cells specific for SARS-CoV-2 using intracellular cytokine staining and spectral flow cytometry. In parallel, the magnitude of SARS-CoV-2-specific antibodies was compared.

Results

SARS-CoV-2-specific antibodies and T cells were detected at 12-months post-infection. Severity of acute illness was associated with higher frequencies of SARS-CoV-2-specific CD4 T cells and antibodies at 12-months. In contrast, polyfunctional and cytotoxic T cells responsive to SARS-CoV-2 were identified in participants over a wide spectrum of disease severity.

Conclusions

Our data show that SARS-CoV-2 infection induces polyfunctional memory T cells detectable at 12-months post-infection, with higher frequency noted in those who originally experienced severe disease.

nei soggetti che hanno contratto l'infezione. Valuta anche questi aspetti in base alla gravità della malattia.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

<p>Badillo-Goicoechea E. et al. BMC Global trends and predictors of face mask usage during the COVID-19 pandemic. https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12889-021-12175-9.pdf</p>	<p>Background Guidelines and recommendations from public health authorities related to face masks have been essential in containing the COVID-19 pandemic. We assessed the prevalence and correlates of mask usage during the pandemic.</p> <p>Methods We examined a total of 13,723,810 responses to a daily cross-sectional online survey in 38 countries of people who completed from April 23, 2020 to October 31, 2020 and reported having been in public at least once during the last 7 days. The outcome was individual face mask usage in public settings, and the predictors were country fixed effects, country-level mask policy stringency, calendar time, individual sociodemographic factors, and health prevention behaviors. Associations were modeled using survey-weighted multivariable logistic regression.</p> <p>Results Mask-wearing varied over time and across the 38 countries. While some countries consistently showed high prevalence throughout, in other countries mask usage increased gradually, and a few other countries remained at low prevalence. Controlling for time and country fixed effects, sociodemographic factors (older age, female gender, education, urbanicity) and stricter mask-related policies were significantly associated with higher mask usage in public settings. Crucially, social behaviors considered risky in the context of the pandemic (going out to large events, restaurants, shopping centers, and socializing outside of the household) were associated with lower mask use.</p>	<p>Questa survey esamina l'aderenza all'uso della mascherina in vari paesi del globo e studia i varia aspetti che influenzano l'eterogeneità nell'uso della stessa.</p>
---	--	---

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

Conclusion

The decision to wear a face mask in public settings is significantly associated with sociodemographic factors, risky social behaviors, and mask policies. This has important implications for health prevention policies and messaging, including the potential need for more targeted policy and messaging design.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

PEDIATRIA

ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI

COMMENTO CRITICO : PROF. ANDREA PESSION

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Karolina Pieniawska-Śmiech et al.</p> <p>J Clin Med</p> <p>Assessment of COVID-19 Incidence and the Ability to Synthesise Anti-SARS-CoV-2 Antibodies of Paediatric Patients with Primary Immunodeficiency</p>	<p>Background: Data regarding the course of SARS-CoV-2 infection in children with primary immunodeficiency (PID) is insufficient. The purpose of the study was to evaluate the morbidity and clinical course of COVID-19 and the ability to produce anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in children with PID.</p> <p>Methods: In this retrospective study, medical records of 99 patients aged 0-18 were evaluated. The patients were divided into three groups: PID group (68.69%), control group (19.19%) and patients with ongoing or previous paediatric inflammatory multisystem syndrome (12.12%). Data such as morbidity, clinical outcome, and IgG anti-SARS-CoV-2 antibody titres were assessed.</p>	<p>CONTENUTO : Studi retrospettivo osservazione condotto su 99 pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni affetti da Immunodeficienza Primaria (PID) con lo scopo di valutare la morbilità e il decorso clinico del COVID-19 e la capacità di produrre anticorpi IgG anti-SARS-Cov-2. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: gruppo PID (68,69%), gruppo di controllo (19,19%) e pazienti con sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica in corso o precedente (12,12%)</p> <p>Un'infezione confermata da SARS-Cov-2 è stata diagnosticata nel 26.4% dei pazienti con PID. Tra questi, solo tre casi sono stati ricoverati in ospedale. La mortalità nel gruppo PID era dello 0%. Durante un periodo di osservazione di 1 anno, il 47,06% dei pazienti con PID aveva la sierologia positiva per SARS-Cov-2.</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

<https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/5111>

Results: A confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection has been established in 26.47% of patients with PID. Among patients with PID infected with SARS-CoV-2, only three cases were hospitalised. Mortality in the PID group was 0%. Throughout an observation period of 1 year, 47.06% of patients with PID were tested positive for the anti-SARS-CoV-2 antibody.

Conclusions: In the study group, in most cases the disease had a mild and self-limiting course. Remarkably, even though IgG deficiency was the most prevalent form of PID in the study group, the patients were able to respond satisfactorily to the infection in terms of anti-SARS-CoV-2 IgG.

COMMENTO : L'immunodeficienza primaria (PID) è un fattore predisponente o protettivo in caso di infezione da SARS-CoV-2 ? Poiché la maggior parte dei casi di immunodeficienza primaria (PID) ha un difetto importante in almeno una componente dell'immunità umorale o cellulare, ci si aspetta una predisposizione alle infezioni virali e batteriche che nel contesto pandemico si sarebbe dovuta tradurre in un numero crescente di pazienti con PID che sviluppassero la COVID-19. Al contrario, il numero di casi di COVID-19 riportati con PID sottostante è scarso e il 30% dei pazienti con PID presenta la COVID-19 in forma lieve. In tal senso un importante contributo casistico è stato fornito dal gruppo italiano IPINET che ha segnalato qualche caso di COVID-19 in casi con deficit di anticorpi primari (PAD), deficit di anticorpi specifici (SAD), agammaglobulinemia X-linked (XLA). È interessante notare che la gravità della PAD sia correlata negativamente alla gravità dell'infezione da coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), mentre i pazienti con agammaglobulinemia che mancano di linfociti B hanno mostrato un decorso più lieve della malattia e non hanno richiesto cure intensive o ventilazione meccanica, rispetto ai pazienti con immunodeficienza variabile comune (CVID) che sono caratterizzati da cellule B disfunzionali.

I fattori di rischio che predispongono alla malattia grave e alla mortalità tra i pazienti con PID sono paragonabili a quelli della popolazione generale. Tuttavia, i pazienti più giovani con PID sono quelli più gravemente colpiti e più frequentemente ricoverati in terapia intensiva rispetto alla popolazione generale. Questi risultati giustificano la raccomandazione di ulteriori misure di protezione personale rigorose per i pazienti affetti da PID.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

		<p>Queste osservazioni, insieme ad altri rapporti, suggeriscono che la risposta delle cellule T è probabilmente più importante nell'immunità contro il virus o evidenziano il ruolo delle cellule B nell'infiammazione indotta dalla SARS-CoV-2. Il ruolo dell'iper-infiammazione, con tempesta di citochine, aggrava il profilo clinico degli individui con COVID-19 e dunque è comprensibile come nei casi di PID la mancanza intrinseca di cellule B possa risultare vantaggiosa, impedendo lo sviluppo dell'infiammazione. Come visto nei bambini che sembrano contenere meglio la malattia grazie alla loro risposta antinfiammatoria immatura, si potrebbe postulare che i pazienti PID hanno sorprendentemente meno probabilità di sviluppare o sperimentare fasi gravi dell'infezione come risultato del difetto del sistema immunitario.</p> <p>Si conferma la necessità di documentare l'impatto della SARS-CoV-2 sui pazienti con IPID attraverso studi osservazionali prospettici su vasta scala (ad esempio, il registro ESID, lo sforzo congiunto ERN-RITA e COPID19), così come il COVID Human Genetic Effort. Questo non solo rivelerà i percorsi necessari e ridondanti per la difesa dell'ospite contro la SARS-CoV-2, ma identificherà anche quelli che mediano i danni collaterali in risposta all'infezione virale.</p>
<p>Ieva Roge et al. Front. Pediatr Comparison of Persistent Symptoms After COVID-19 and</p>	<p>Introduction: The data on long COVID in children is scarce since children and adolescents are typically less severely affected by acute COVID-19. This study aimed to identify the long-term consequences of SARS-CoV-2 infection in children, and to compare the persistent symptom spectrum between COVID-19 and community-acquired infections of other etiologies.</p>	<p>CONTENUTO : Studio di coorte condotto da Luglio 2020 ad Aprile 2021 su circa 350 bambini affetti da infezione da Sars-CoV-2 (casi) e da altre infezioni comunitarie (controlli) con lo scopo di identificare le conseguenze a lungo termine dell'infezione da SARS-Cov-2 nei bambini, a confronto con lo spettro dei sintomi persistenti in seguito alle infezioni acquisite in comunità di altra eziologia. Il tempo medio di follow-up dall'insorgenza dei sintomi è stato di circa 70 giorni.</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

Other Non-SARS-CoV-2 Infections in Children

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.752385/full>

Methods: This was an ambidirectional cohort study conducted at the Children's Clinical University Hospital in Latvia. The study population of pediatric COVID-19 patients and children with other non-SARS-CoV-2-community-acquired infections were invited to participate between July 1, 2020, and April 30, 2021.

Results: In total, 236 pediatric COVID-19 patients were enrolled in the study. Additionally, 142 comparison group patients were also enrolled. Median follow-up time from acute symptom onset was 73.5 days (IQR; 43–110 days) in the COVID-19 patient group and 69 days (IQR, 58–84 days) in the comparison group. Most pediatric COVID-19 survivors (70%, N = 152) reported at least one persistent symptom, but more than half of the patients (53%, N = 117) noted two or more long-lasting symptoms. The most commonly reported complaints among COVID-19 patients included persistent fatigue (25.2%), cognitive sequelae, such as irritability (24.3%), and mood changes (23.3%), as well as headaches (16.9%), rhinorrhea (16.1%), coughing (14.4%), and anosmia/dysgeusia (12.3%). In addition, 105 (44.5%) COVID patients had persistent symptoms after the 12-week cut-off point, with irritability (27.6%, N = 29), mood changes (26.7%, N = 28), and fatigue (19.2%, N = 20) being the most commonly reported ones. Differences in symptom spectrum among the various age groups were seen. Logistic regression analysis showed that long-term persistent symptoms as fever, fatigue, rhinorrhea, loss of taste and/or smell, headaches, cognitive

La maggior parte dei bambini che avevano contratto COVID-19 (70%) ha riportato almeno un sintomo persistente, ma più della metà dei pazienti (53%) ha rilevato due o più sintomi di lunga durata. I sintomi più comunemente segnalati erano stanchezza persistente (25,2%), sequele cognitive, come irritabilità (24,3%) e cambiamenti di umore (23,3%), cefalea (16,9%), rinorrea (16,1%), tosse (14,4%), e anosmia/disgeusia (12,3%). Inoltre, 105 (44,5%) pazienti con COVID avevano sintomi persistenti dopo 12 settimane, tra cui irritabilità (27,6%), cambiamenti di umore (26,7%), e stanchezza (19,2%). Sono state osservate differenze nello spettro dei sintomi tra i vari gruppi di età. L'analisi di regressione logistica ha mostrato che i sintomi persistenti a lungo termine come febbre, affaticamento, rinorrea, anosmia e/o disgeusia, cefalea, sequele cognitive e sudorazione notturna sono stati significativamente associati con la pregressa infezione da Sars-CoV-2 rispetto ai controlli.

COMMENTO: Questo studio conferma l'esistenza e fornisce una dettagliata descrizione dei segni e sintomi del Long-COVID che per entità e complessità rappresenta una seria sfida per la pediatria. I sintomi tra cui l'affaticamento persistente, le sequele cognitive, il mal di testa, l'anosmia/disgeusia e le sequele respiratorie sono i segni e sintomi di Long-COVID più frequentemente riportati e riferiti all'infezione di per se essendo che il gruppo di controllo coevo affetto da altre infezioni non-SARS-CoV-2 non ha dimostrato

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

	<p>sequelae, and nocturnal sweating were significantly associated with the COVID-19 experience when compared with the controls.</p> <p>Conclusions: We found that at the time of interview almost three-quarters of children reported at least one persistent symptom, but the majority of patients (53%) had two or more concurrent symptoms. The comparison group's inclusion in the study allowed us to identify that symptom persistence is more apparent with COVID-19 than any other non-SARS-CoV-2 infection. More research is needed to distinguish the symptoms of long COVID from pandemic-associated complaints. Each persistent symptom is important in terms of child well-being during COVID-19 recovery.</p>	<p>la stessa prevalenza. Persiste comunque l'assoluta necessità di approfondire questi studi per: a) distinguere i sintomi del Long COVID dai disturbi associati alla pandemia; b) dimensionare questo fenomeno per tenerne conto nel calcolo del rapporto costo/beneficio di una futura campagna vaccinale nella popolazione d'età 5-12 anni.</p>
<p>Ganga S. Moorthy et al. Pediatrics Masking Adherence in K–12 Schools and SARS-CoV-2 Secondary Transmission https://publications.aap.org/pediatrics/article</p>	<p>OBJECTIVES: Masking is an essential coronavirus 2019 mitigation tool assisting in the safe return of kindergarten through 12th grade children and staff to in-person instruction; however, masking adherence, compliance evaluation methods, and potential consequences of surveillance are currently unknown. We describe two school districts' approaches to promote in-school masking and the consequent impact on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) secondary transmission</p> <p>METHODS: Two North Carolina school districts developed surveillance programs with daily vs. weekly interventions to monitor in-school masking adherence. Safety teams recorded the proportion of students and staff appropriately wearing masks and provided real-time education after observation of</p>	<p>CONTENUTO : Studio condotto in due distretti scolastici in North Carolina attraverso programmi di sorveglianza, con rilevazioni giornaliere e settimanali, con lo scopo di monitorare l'aderenza all'utilizzo della mascherina tra i bambini a scuola e per studiare il conseguente impatto sulla trasmissione secondaria dell'infezione da SARS-Cov-2. Sono state valutate le infezioni primarie, la trasmissione intrascolastica e i tassi di infezione da SARS-Cov-2 a livello della popolazione. L'uso corretto della mascherina era elevato, sono state registrate variazioni per età con tassi più bassi nelle scuole elementari. I tassi di trasmissione</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

/doi/10.1542/peds.2021-054268l/183315/Masking-Adherence-in-K-12-Schools-and-SARS-CoV-2

improper masking. Primary infections, within-school transmission, and county-level SARS-CoV-2 infection rates were assessed.

RESULTS: Proper mask use was high in both intervention groups and districts. There were variations by grade level, with lower rates in elementary schools, and proper adherence being higher in the weekly surveillance group. Rates of secondary transmission were low in both districts with surveillance programs, regardless of intervention frequency.

CONCLUSIONS: Masking surveillance interventions are effective at ensuring appropriate masking at all school levels. Creating a culture of safety within schools led by local leadership is important and a feasible opportunity for school districts with return to in-person school. In our study of schools with high masking adherence, secondary transmission was low.

secondaria erano bassi indipendentemente dalla frequenza di rilevazione e intervento (giornaliero o settimanale).

COMMENTO : Tra i dispositivi di protezione individuale (DPI) la mascherina l'uso della mascherina è critico. In tal senso è occorre sottolineare che un uso corretto in età pediatrica e adolescenziale è tutt'altro che scontato. Ci sono prove sostanziali a sostegno dell'uso di questo DPI come metodo efficace per limitare la trasmissione della SARS-CoV-2 anche nelle scuole, tuttavia, l'aderenza degli studenti e del personale, i metodi ottimali per valutare e incoraggiarne l'uso basato sulla sorveglianza, e le potenziali conseguenze di interventi proattivi di sorveglianza all'interno degli edifici scolastici sono attualmente poco attuate e non sempre accettate. Questa sperimentazione, condotta in un setting sperimentale culturalmente ed organizzativamente molto diverso dal nostro ci conferma: a) il presidio è efficace visto che nelle scuole con alta aderenza al mascheramento, la trasmissione secondaria è stata bassa; b) l'uso corretto della mascherina è alto a conferma della capacità dei bambini in età scolare di rispettare le regole imposte dagli educatori; c) i bambini delle scuole elementari fanno più fatica ad indossarla correttamente e una intervento proattivo frequente (settimanale) sembra essere efficace per aggiustare l'intervento e rimotivare la comunità. Utilissimo ricordare all'autorità scolastica come la creazione di una cultura della sicurezza all'interno delle scuole guidata da una leadership

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

		<p>locale e dedicata sia importante e rappresenti un'opportunità fattibile per i distretti scolastici nel momento del ritorno ad una frequenza scolastica in presenza. Infine ricordiamo come oggi, nel nostro Paese, dai sei anni in su anche i bambini devono portare la mascherina e per loro va posta attenzione alla forma evitando di usare mascherine troppo grandi e scomode per il loro viso.</p>
<p>Anna Brzek et al. Int. J. Environ. Res. Public Health Physical Activity, Screen Time, Sedentary and Sleeping Habits of Polish Preschoolers during the COVID-19 Pandemic and WHO's Recommendations: An Observational Cohort Study https://www.mdpi.com/1660-4601/18/21/11173</p>	<p>Background: Restrictions related to the COVID-19 pandemic may lead to a significant decrease in physical activity, an increase in sedentary behavior, and thus also such things as screen time or a change in health behavior patterns. The survey aimed to compare levels of physical activity, screen time, hours spent sitting and sleeping time among Polish children aged 3–5 years of age before and during the COVID-19 pandemic. Methods: We identified 3000 respondents under five years of age, at Polish kindergartens. The questionnaire consists of 62 questions according to the recommendations of health behavior in school-aged children. The questionnaire was completed by the parents of these children. Results: Only 30.77% of children complied with WHO criteria before the pandemic. During the pandemic, the percentage of children meeting the recommendations for physical activity decreased even more. Children spent much more time in a sitting position before the restrictions. The children slept as recommended 10–13 h a day, and the pandemic caused an increase in sleep duration of 10–18%. Most</p>	<p>CONTENUTO : Studio condotto su circa 3000 bambini (3-5 anni), tramite un questionario sottoposto ai loro genitori, con l'obiettivo di confrontare l'attività fisica, il tempo passato davanti a uno schermo, le ore trascorse seduti e la durata del sonno, prima e durante la pandemia. Dai risultati è emerso che, prima della pandemia, solo il 30,7% dei bambini aveva rispettato le raccomandazioni dell'OMS (Health Behavior in School-aged Children HBSC); durante la pandemia, la percentuale di bambini che soddisfaceva le raccomandazioni per l'attività fisica è diminuita ancora di più. I bambini hanno trascorso molto più tempo in posizione seduta prima delle restrizioni. I bambini dormivano come consigliato 10-13 h al giorno, e la pandemia ha causato un aumento della durata del sonno del 10-18%. La maggior parte dei bambini aveva un tempo limitato di uso di dispositivi elettronici già prima della pandemia, ma durante la pandemia i risultati sono diminuiti negativamente del 71,5%.</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

children had a limited time allowed for the use of electronic devices already before the pandemic, but during the pandemic the results negatively decreased by 71.54%.
Conclusions: The results clearly indicate decreased physical activity and increased screen time. It is also crucial to develop recommendations for prevention management strategies of sedentary lifestyles in the youngest group.

COMMENTO : L'isolamento a casa, l'allontanamento dalla scuola e dalle attività ludico-sportive durante i periodi di lockdown determinano un cambiamento delle abitudini alimentari e degli stili di vita delle famiglie e, di conseguenza, dei bambini e degli adolescenti. Come può accadere in tutti cambiamenti significativi nella vita, le variazioni possono essere positive o negative e molto dipende soprattutto in questa emergenza, dallo spirito con cui gli adulti affrontano tali cambiamenti. In molte realtà è venuta a mancare la possibilità di resilienza e dunque il rispetto delle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2019, per la prevenzione di obesità, della malattia cardiovascolari e di altre patologie dello sviluppo psico-fisico del minore. Occorre dunque richiamare l'attenzione come in caso di lockdown (totale o parziale): a) I pediatri durante i loro interventi dovranno essere particolarmente attenti a suggerire ai genitori un'attenzione maggiore alla promozione del movimento fisico e alla buona alimentazione dei loro figli; b) Suggerire ai genitori di mantenere per quanto possibile un orario costante dei pasti principali (colazione, pranzo e cena) e delle merende, per rendere più ordinate le giornate in casa e limitare ulteriori spuntini; c) La colazione dovrà essere particolarmente curata: - un rito familiare "lento" da condividere tutti insieme. Le merende della mattina e del pomeriggio dovranno essere poco caloriche, ma ricche di nutrienti; d) Il pranzo dovrebbe essere costituito da un primo piatto con carboidrati complessi (es: pasta riso), un secondo

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

		<p>piatto con alimenti proteici (legumi, pesce, carne, uova, formaggi), alternando con piatti unici come zuppe di cereali e legumi; alternare le fonti proteiche e accompagnare sempre con verdure e 1 frutto di stagione; e) Suggestire il coinvolgimento dei bambini e ragazzi nella preparazione delle merende e altre pietanze buone e salutari; f) Raccomandare passeggiate a piedi di almeno trenta minuti con i propri figli, se possibile in un parco per ridurre la sedentarietà e anche il tempo che trascorrono davanti alla televisione e davanti ai device.</p>
--	--	--

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

CLINICA E TERAPIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Carlo Torti

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>RECOVERY Collaborative Group</p> <p>The Lancet</p> <p>Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01825-0/fulltext</p>	<p>Background Aspirin has been proposed as a treatment for COVID-19 on the basis of its anti-thrombotic properties. We aimed to evaluate the efficacy and safety of aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19.</p> <p>Methods In this randomised, controlled, open-label, platform trial, several possible treatments were compared with usual care in patients hospitalised with COVID-19. The trial took place at 177 hospitals in the UK, two hospitals in Indonesia, and two hospitals in Nepal. Eligible and consenting adults were randomly allocated in a 1:1 ratio to either usual standard of care plus 150 mg aspirin once per day until discharge or usual standard of care alone using web-based simple (unstratified) randomisation with allocation concealment. The primary outcome was 28 day mortality. All analyses were done by intention to treat. The trial is registered with ISRCTN (50189673) and ClinicalTrials.gov (NCT04381936).</p> <p>Findings Between Nov 1, 2020, and March 21, 2021, 14 892 (66%) of 22 560 patients enrolled into the RECOVERY trial were eligible to</p>	<p>Studio randomizzato, controllato, open-label in cui pazienti ospedalizzati con COVID-19 sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere aspirina 150 mg una volta al giorno fino alla dimissione o terapia standard. L'obiettivo dello studio era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di aspirina nel trattamento di COVID-19, proposta per le sue proprietà antitrombotiche.</p> <p>Lo studio non ha dimostrato un'associazione della terapia con aspirina né con la riduzione della mortalità a 28 giorni (outcome primario), né con il rischio di progressione verso ventilazione meccanica o morte. L'utilizzo di aspirina si è inoltre dimostrato associato ad una</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

be randomly allocated to aspirin. 7351 patients were randomly allocated (1:1) to receive aspirin and 7541 patients to receive usual care alone. Overall, 1222 (17%) of 7351 patients allocated to aspirin and 1299 (17%) of 7541 patients allocated to usual care died within 28 days (rate ratio 0.96, 95% CI 0.89–1.04; $p=0.35$). Consistent results were seen in all prespecified subgroups of patients. Patients allocated to aspirin had a slightly shorter duration of hospitalisation (median 8 days, IQR 5 to >28, vs 9 days, IQR 5 to >28) and a higher proportion were discharged from hospital alive within 28 days (75% vs 74%; rate ratio 1.06, 95% CI 1.02–1.10; $p=0.0062$). Among patients not on invasive mechanical ventilation at baseline, there was no significant difference in the proportion meeting the composite endpoint of invasive mechanical ventilation or death (21% vs 22%; risk ratio 0.96, 95% CI 0.90–1.03; $p=0.23$). Aspirin use was associated with a reduction in thrombotic events (4.6% vs 5.3%; absolute reduction 0.6%, SE 0.4%) and an increase in major bleeding events (1.6% vs 1.0%; absolute increase 0.6%, SE 0.2%).

Interpretation In patients hospitalised with COVID-19, aspirin was not associated with reductions in 28 day mortality or in the risk of progressing to invasive mechanical ventilation or death, but was associated with a small increase in the rate of being discharged alive within 28 days.

riduzione di eventi trombotici dello 0,6% e ad un aumento di sanguinamenti maggiori dello 0,6%.

COMMENTO: Uno degli effetti clinici nelle forme severe di COVID-19 è la trombosi che si manifesta prevalentemente come infarto del miocardio o *stroke* ischemico. Per tale motivo, tra le maggiori ipotesi terapeutiche oggetto di studio è quella che riduce il rischio trombo embolico. Si è difatti ipotizzato che la terapia antiaggregante con aspirina possa avere effetti benefici, interagendo su diversi meccanismi tra cui l'inibizione dell'aggregazione piastrinica nonché la riduzione dell'infiammazione piastrino-dipendente.

In questo studio, 7351 pazienti sono stati assegnati casualmente al gruppo di trattamento con aspirina più trattamento standard, mentre 7541 sono stati assegnati al gruppo di trattamento *standard* da solo. Non è stata osservata differenza statisticamente significativa sulla mortalità a 28 giorni tra i due gruppi (17% in entrambi). Con l'utilizzo di aspirina, l'incidenza di eventi trombotici era più basso (4,6% vs 5,3%) e l'incidenza di eventi di sanguinamento maggiore erano più alti (1,6% vs 1%).

E' da notare come il tasso di eventi trombo-embolici riportati nello studio sia comunque

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

piuttosto basso (5,3% nel gruppo trattamento *standard*) rispetto a quanto riportato nei *report* precedenti. E questo può avere ridotto l'entità delle differenze tra i gruppi in studio. Inoltre, l'assenza di un più significativo beneficio di aspirina in questo *trial* potrebbe essere correlato al fatto che la terapia antiaggregante non conferisce un significativo beneficio clinico aggiuntivo rispetto la terapia antitrombotica con eparina a basso peso molecolare e corticosteroidi che riducono lo stimolo infiammatorio.

I punti di forza di questo trial sono comunque: (i) la randomizzazione; (ii) il *sample size* di grosse dimensioni; (iii) gli ampi criteri di eleggibilità; (iv) la valutazione per l'*outcome* primario del 99% della popolazione oggetto di studio.

Limitazioni sono: (i) il fatto che gli sperimentatori fossero a conoscenza del gruppo di assegnazione di ogni singolo paziente e, quindi, che non sia possibile escludere che la segnalazione di eventi trombo embolici e di sanguinamento fossero dipendenti da quanto sopra segnalato; (ii) *target* di pazienti esclusivamente ospedalizzati, per cui le evidenze non sono estendibili ai pazienti a domicilio che potrebbero trarre beneficio da un trattamento a basso costo e maneggevole; (iii) il

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

		<p>beneficio sulla riduzione degli eventi trombo embolici non è comunque superiore al rischio di eventi di sanguinamento maggiore.</p>
<p>The CORIMUNO-19 Collaborative group</p> <p>The Lancet Rheumatology</p> <p>Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomised controlled trial</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(21)00315-5/fulltext</p>	<p>Background Patients with COVID-19 pneumonia can have increased inflammation and elevated cytokines, including interleukin (IL)-6, which might be deleterious. Thus, sarilumab, a high-affinity anti-IL-6 receptor antibody, might improve the outcome of patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia.</p> <p>Methods We did a multicentric, open-label, Bayesian randomised, adaptive, phase 2/3 clinical trial, nested within the CORIMUNO-19 cohort, to test a superiority hypothesis. Patients 18 years or older hospitalised with COVID-19 in six French centres, requiring at least 3L/min of oxygen but without ventilation assistance and a WHO Clinical Progression Scale [CPS] score of 5 were enrolled. Patients were randomly assigned (1:1) via a web-based system, according to a randomisation list stratified on centre and with blocks randomly selected among 2 and 4, to receive usual care plus 400 mg of sarilumab intravenously on day 1 and on day 3 if clinically indicated (sarilumab group) or usual care alone (usual care group). Primary outcomes were the proportion of patients with WHO-CPS scores greater than 5 on the 10-point scale on day 4 and survival without invasive or non-invasive ventilation at day 14. This completed trial is closed to new participants and is registered with ClinicalTrials.gov, NCT04324073.</p>	<p>Trial clinico multicentrico, open-label, randomizzato, adattativo, di fase 2/3, condotto all'interno della coorte CORIMUNO-19, in cui sono stati arruolati pazienti con età maggiore di 18 anni ospedalizzati per COVID-19 in ossigenoterapia con almeno 3l/min di ossigeno ma senza assistenza ventilatoria e con uno score alla Scala di Progressione Clinica della WHO (CPS) di 5.</p> <p>L'obiettivo dello studio è quello di valutare se l'utilizzo di sarilumab, un anticorpo anti-recettore dell'IL-6, sia associato ad un miglior outcome clinico nei pazienti con polmonite COVID-19 moderato-severa.</p> <p>148 pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere terapia standard + sarilumab 400 mg giorno 1 e giorno 3 oppure solo terapia standard.</p> <p>Il trattamento con sarilumab non si è dimostrato efficace nel migliorare l'outcome clinico precoce,</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

Findings 165 patients were recruited from March 27 to April 6, 2020, and 148 patients were randomised (68 patients to the sarilumab group and 80 to the usual care group) and followed up for 90 days. Median age was 61·7 years [IQR 53·0–71·1] in the sarilumab group and 62·8 years [56·0–71·7] in the usual care group. In the sarilumab group 49 (72%) of 68 were men and in the usual care group 59 (78%) of 76 were men. Four patients in the usual care group withdrew consent and were not analysed. 18 (26%) of 68 patients in the sarilumab group had a WHO-CPS score greater than 5 at day 4 versus 20 (26%) of 76 in the usual care group (median posterior absolute risk difference 0·2%; 90% credible interval [CrI] –11·7 to 12·2), with a posterior probability of absolute risk difference greater than 0 of 48·9%. At day 14, 25 (37%) patients in the sarilumab and 26 (34%) patients in the usual care group needed ventilation or died, (median posterior hazard ratio [HR] 1·10; 90% CrI 0·69–1·74) with a posterior probability HR greater than 1 of 37·4%. Serious adverse events occurred in 27 (40%) patients in the sarilumab group and 28 (37%) patients in the usual care group (p=0·73).

Interpretation Sarilumab treatment did not improve early outcomes in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. Further studies are warranted to evaluate the effect of sarilumab on long-term survival.

ovvero nel ridurre il rischio di ventilazione o morte a 14 giorni, nei pazienti con polmonite COVID-19 moderato-severa.

COMMENTO: In questo *trial* clinico multicentrico, open-label, randomizzato, adattativo, di fase 2/3, condotto all'interno della coorte CORIMUNO-19, i pazienti con età maggiore di 18 anni ospedalizzati per COVID-19 in ossigenoterapia con almeno 3 l/min ma che non avevano bisogno di cure sub-intensive o intensive, venivano randomizzati a ricevere terapia *standard* + sarilumab 400 mg giorno 1 e giorno 3 oppure solo terapia *standard*. Il trattamento con sarilumab non si associava a riduzione del rischio di ventilazione invasiva o non invasiva o morte a 14 giorni (*outcome* primario dello studio) nei pazienti con polmonite COVID-19 di grado moderato-severo.

Tuttavia analizzando lo studio più attentamente si può evidenziare come tra gli *outcomes* secondari dello stesso, il trattamento sperimentale si associasse ad una riduzione anche se non statisticamente significativa della mortalità a 90 giorni di osservazione (mortalità del 15% del gruppo sperimentale vs. mortalità del 21% del gruppo di controllo) in accordo con simili risultati

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

riguardanti il tocilizumab dello studio CORIMUNO-TOCI-1.

Il *trial* ha delle importanti limitazioni:

- 1) Non c'è omogeneità tra i due gruppi in osservazione riguardo ai trattamenti concomitanti. Infatti, il 25 % dei pazienti del gruppo di controllo attuava terapia corticosteroidea contro il 15% dei pazienti del gruppo sperimentale.
- 2) Il *trial* veniva interrotto prima che fossero resi disponibili i risultati dello studio RECOVERY riguardanti il desametasone perciò il numero e la percentuale di pazienti che ricevevano i corticosteroidi erano bassi e il desametasone veniva raramente impiegato. Questo rappresenta una limitazione importante soprattutto alla luce dei recenti risultati dello studio RECOVERY che hanno mostrato come il beneficio di tocilizumab (anch'esso farmaco anti-IL6) si limiti in particolare ai pazienti in trattamento concomitante con desametasone.

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

- 3) Il *trial*, pur essendo multicentrico, veniva condotto solo in Francia e si concentrava solo su una specifica popolazione *target* (appunto pazienti COVID-19 positivi in ossigeno terapia al flusso di almeno 3 l/min ma che non necessitavano di ventilazione invasiva/non invasiva), Pertanto, non è noto se tali risultati siano riproducibili su scala globale e siano generalizzabili a tutta la tipologia di pazienti con polmonite da SARS-CoV-2.
- 4) La dimensione del campione è piccola (solo 148 pazienti venivano inclusi nella randomizzazione).

In conclusione, nonostante i risultati di tale studio, è auspicabile che si conducano *trial* randomizzati controllati con *follow-up* più lunghi e con un campione di popolazione più ampio per meglio chiarire i potenziali effetti di sarilumab e altri farmaci anti IL-6 nei diversi sottogruppi di pazienti COVID-19 positivi. In particolare, sarebbe utile chiarire se la terapia combinata con desametasone possa associarsi ad un

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

		miglioramento degli <i>outcomes</i> clinici in questa tipologia di pazienti.
<p>Bierle DM et al</p> <p>The Journal of Infectious Diseases</p> <p>Monoclonal Antibody Treatment of Breakthrough COVID-19 in Fully Vaccinated Individuals with High-Risk Comorbidities</p> <p>https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab570/6429422</p>	<p>Breakthrough COVID-19 may occur in fully vaccinated persons. In this cohort of 1395 persons (mean age, 54.3 years; 60% female; median body mass index, 30.7) who developed breakthrough COVID-19, there were 107 (7.7%) who required hospitalization by day 28. Hospitalization was significantly associated with the number of medical comorbidities. Anti-spike monoclonal antibody treatment was significantly associated with a lower risk of hospitalization (Odds Ratio: 0.227; 95% confidence interval, 0.128 - 0.403; $p < 0.001$). The number needed to treat (NNT) to prevent one hospitalization was 225 among the lowest-risk patient group compared to NNT of 4 among those with highest numbers of medical comorbidity.</p>	<p>Studio retrospettivo su 1395 persone vaccinate per COVID-19 con ciclo completo che hanno sviluppato una re-infezione da SARS-CoV-2 dopo almeno due settimane dal completamento del ciclo vaccinale. Il 7,7% di queste persone ha necessitato di ospedalizzazione entro 28 giorni dalla nuova diagnosi. La probabilità di ospedalizzazione era associata al numero di comorbidità. Il trattamento con anticorpi monoclonali anti-spike si è dimostrato significativamente associato con un minor rischio di ospedalizzazione. Inoltre il numero di persone da trattare con anticorpi monoclonali per prevenire una ospedalizzazione era di 225 nel gruppo di pazienti a basso rischio, mentre scendeva a 4 nei pazienti ad alto rischio.</p> <p>COMMENTO: In questo studio retrospettivo sono stati arruolati 1395 pazienti considerati ad alto rischio di sviluppare COVID-19 grave dei quali 527 (37.8%) sono stati trattati con moAbs (anticorpi monoclonali neutralizzanti anti- SARS-CoV-2, bamlanivimab, bamlanivimab/etesevimab o</p>

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

casirivimab/imdevimab) nonostante il completamento del ciclo vaccinale (con seconda dose ricevuta almeno due settimane prima del riscontro di positività al tampone naso-faringeo molecolare) e 868 pazienti vaccinati (62.2%) fungevano da gruppo di controllo e venivano curati con lo *standard of care*.

La maggior parte dei pazienti è stata trattata entro sei giorni dalla comparsa dei sintomi ed entro tre dalla positivizzazione del tampone che è avvenuta in media 120 giorni dopo la seconda dose di vaccino. Al 28° giorno dalla diagnosi il 2.65% dei pazienti trattati con moAbs ha avuto necessità di ricovero contro il 10.7% del gruppo controllo. È interessante notare come, tra i pazienti che sono stati ospedalizzati, quelli che hanno ricevuto moAbs abbiano avuto necessità di ossigenoterapia in misura minore.

Lo studio è stato condotto durante un periodo nel quale la variante Delta era già prevalente ed enfatizza come, nonostante la vaccinazione sia largamente immunizzante come misura di prevenzione primaria su popolazione, può rivelarsi non sempre efficace in un'ottica individuale se si considerano alcuni pazienti

COVID-19 REPORT – IX SETTIMANA

		<p>immunodefedati o immunosenescenti e apre la possibilità al trattamento con moAbs di questi soggetti. Interessante sarebbe, infine, determinare il vantaggio offerto dalla somministrazione di moAbs anche nei soggetti ad alto rischio che hanno ricevuto la terza dose di vaccino anti-SARS-CoV-2.</p>
--	--	--