

# COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
Gillot C et al.  Viruses  Dynamics of Neutralizing Antibody Responses Following Natural SARS-CoV-2 Infection and Correlation with Commercial Serologic Tests. A Reappraisal and Indirect Comparison with Vaccinated Subjects.	Abstract Neutralising antibodies (NAbs) represent the real source of protection against SARS-CoV-2 infections by preventing the virus from entering target cells. The gold standard in the detection of these antibodies is the plaque reduction neutralization test (PRNT). As these experiments must be done in a very secure environment, other techniques based on pseudoviruses: pseudovirus neutralization test (pVNT) or surrogate virus neutralization test (sVNT) have been developed. Binding assays, on the other hand, measure total antibodies or IgG, IgM, and IgA directed against one epitope of the SARS-CoV-2, independently of their neutralizing capacity. The aim of this study is to compare the performance of six commercial binding assays to the pVNT and sVNT. In this study, we used blood samples from a	Studio che mira a valutare la dinamica degli anticorpi neutralizzanti in paziente con infezione da SARS-CoV-2. In particolare, la maggior parte dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 tenderebbero a mantenere la positività degli anticorpi neutralizzanti a sei mesi dall'esordio dei sintomi. Tale coorte di pazienti viene poi indirettamente confrontata con una coorte di operatori sanitari vaccinati con doppia dose di Pfizer-BioNTech: meno della metà dei vaccinati sembrerebbe mantenere a sei mesi la positività degli anticorpi neutralizzanti.

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

<p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8621742/pdf/virus-13-02329.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8621742/pdf/virus-13-02329.pdf</a></p>	<p>cohort of 62 RT-PCR confirmed COVID-19 patients. Based on the results of the neutralizing assays, adapted cut-offs for the binding assays were calculated. The use of these adapted cut-offs does not permit to improve the accuracy of the serological assays and we did not find an adapted cut-off able to improve the capacity of these tests to detect NABs. For a part of the population, a longitudinal follow-up with at least two samples for the same patient was performed. From day 14 to day 291, more than 75% of the samples were positive for NABs (<math>n = 87/110</math>, 79.1%). Interestingly, 6 months post symptoms onset, the majority of the samples (<math>N = 44/52</math>, 84.6%) were still positive for NABs. This is in sharp contrast with the results we obtained 6 months post-vaccination in our cohort of healthcare workers who have received the two-dose regimens of BNT162b2. In this cohort of vaccinated subjects, 43% (<math>n = 25/58</math>) of the participants no longer exhibit NABs activity 180 days after the administration of the first dose of BNT162b2.</p>	
<p>Torjesen I. BMJ Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. <a href="https://www.bmj.com/content/bmj/375/bmj.n2943.full.pdf">https://www.bmj.com/content/bmj/375/bmj.n2943.full.pdf</a></p>	<p>Abstract non disponibile</p>	<p>Articolo della prestigiosa rivista BMJ sulla nuova variante Omicron: viene fatto riferimento alle numerose mutazioni del virus, alla sua presunta ridotta sensibilità ai vaccini e alle modalità per poterlo diagnosticare.</p> <p>Commento: La variante Omicron di SARS-CoV-2 è responsabile di un cluster di casi in Sud Africa che si sta rapidamente diffondendo in tutto il mondo. Essa è la variante più mutata emersa finora tra tutte quelle sequenziate tanto che è diventata immediatamente una “variante di preoccupazione” per l’OMS per i possibili problemi di elevata trasmissibilità e resistenza alla protezione indotta dai vaccini.</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

Al di là delle legittime preoccupazioni, nella new pubblicata su BMJ viene espressa una considerazione importante, almeno a giudizio di chi scrive.

Quando emerge una variante virale antigenicamente molto distante dalle precedenti si può assistere ad una riduzione significativa del titolo protettivo degli anticorpi; tuttavia esiste la possibilità concreta che alti titoli di anticorpi siano comunque efficaci nel controllo dell'infezione. Ne consegue che un titolo elevato, eventualmente elicitato da una ulteriore somministrazione di vaccino, potrebbe compensare la distanza antigenica della variante omicron rispetto alle variante circolanti finora. Quindi, anche se i vaccini dovessero rilevarsi meno efficaci contro la variante omicron, essi potrebbero comunque fornire una certa protezione soprattutto nei vaccinati dopo il booster.

### ASPETTI DI TERAPIA INTENSIVA

ESTENSORE : DOTT.SSA ELEONORA TADDEI

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO ANTONELLI

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Ehmann S et al</p> <p>The Lancet</p> <p>Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00356-8/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00356-8/fulltext</a></p>	<p>Background : Awake prone positioning has been reported to improve oxygenation for patients with COVID-19 in retrospective and observational studies, but whether it improves patient-centred outcomes is unknown. We aimed to evaluate the efficacy of awake prone positioning to prevent intubation or death in patients with severe COVID-19 in a large-scale randomised trial.</p> <p>Methods : In this prospective, a priori set up and defined, collaborative meta-trial of six randomised controlled open-label superiority trials, adults who required respiratory support with high-flow nasal cannula for acute hypoxaemic respiratory failure due to COVID-19 were randomly assigned to awake prone positioning or standard care. Hospitals from six countries were involved: Canada, France, Ireland, Mexico, USA, Spain. Patients or their care providers were not masked to allocated treatment. The primary composite outcome was treatment failure, defined as the proportion of patients intubated or dying within 28 days of enrolment. The six trials are registered with ClinicalTrials.gov, NCT04325906, NCT04347941, NCT04358939, NCT04395144, NCT04391140, and NCT04477655.</p>	<p>Meta-trial che riunisce i dati di sei trial clinici randomizzati, per un totale di 1121 pazienti con COVID-19 provenienti da sei diversi Paesi, con necessità di ossigenoterapia in cannule nasali ad alto flusso (HFNC). I pazienti sottoposti a pronazione cosciente hanno un rischio significativamente minore di fallimento dell'ossigenoterapia con HFNC, cioè di andare incontro a intubazione orotracheale o decesso, rispetto a chi non viene mantenuto in posizione prona.</p> <p>Commento : Questo meta-trial di 6 studi randomizzati e controllati investiga l'efficacia della posizione prona in respiro spontaneo con gli alti flussi di O2 confermando quanto registrato da osservazioni cliniche. I pazienti che riescono a mantenere la posizione prona in alto flusso riducono il rischio di intubazione e decesso. Nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta da Covid-19 un periodo in posizione prona, se tollerato, può offrire un utile risultato e potrebbe essere tentato di routine.</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	<p>Findings : Between April 2, 2020 and Jan 26, 2021, 1126 patients were enrolled and randomly assigned to awake prone positioning (n=567) or standard care (n=559). 1121 patients (excluding five who withdrew from the study) were included in the intention-to-treat analysis. Treatment failure occurred in 223 (40%) of 564 patients assigned to awake prone positioning and in 257 (46%) of 557 patients assigned to standard care (relative risk 0.86 [95% CI 0.75–0.98]). The hazard ratio (HR) for intubation was 0.75 (0.62–0.91), and the HR for mortality was 0.87 (0.68–1.11) with awake prone positioning compared with standard care within 28 days of enrolment. The incidence of prespecified adverse events was low and similar in both groups.</p> <p>Interpretation : Awake prone positioning of patients with hypoxaemic respiratory failure due to COVID-19 reduces the incidence of treatment failure and the need for intubation without any signal of harm. These results support routine awake prone positioning of patients with COVID-19 who require support with high-flow nasal cannula.</p>	
<p>Rossi S et al  Intensive Care Medicine  Mechanisms of oxygenation</p>	<p>Purpose This study aimed at investigating the mechanisms underlying the oxygenation response to proning and recruitment maneuvers in coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia.</p> <p>Methods</p>	<p>Studio dettagliato di una serie di parametri polmonari e dell'aspetto dei polmoni in TAC in pazienti con polmonite da COVID-19, finalizzato a motivare l'efficacia della pronazione nel migliorare gli scambi respiratori in alcuni pazienti rispetto ad altri: l'entità della consolidazione dorsale dei polmoni, dovuta alla polmonite e progressivamente più grave nel corso della malattia, sembra determinare maggiormente la risposta alla pronazione.</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

responses to proning and recruitment in COVID-19 pneumonia

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-021-06562-4>

Twenty-five patients with COVID-19 pneumonia, at variable times since admission (from 1 to 3 weeks), underwent computed tomography (CT) lung scans, gas-exchange and lung-mechanics measurement in supine and prone positions at 5 cmH<sub>2</sub>O and during recruiting maneuver (supine, 35 cmH<sub>2</sub>O). Within the non-aerated tissue, we differentiated the atelectatic and consolidated tissue (recruitable and non-recruitable at 35 cmH<sub>2</sub>O of airway pressure).

Positive/negative response to proning/recruitment was defined as increase/decrease of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Apparent perfusion ratio was computed as venous admixture/non aerated tissue fraction.

### Results

The average values of venous admixture and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio were similar in supine-5 and prone-5. However, the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> changes (increasing in 65% of the patients and decreasing in 35%, from supine to prone) correlated with the balance between resolution of dorsal atelectasis and formation of ventral atelectasis (p=0.002). Dorsal consolidated tissue determined this balance, being inversely related with dorsal recruitment (p=0.012). From supine-5 to supine-35, the apparent perfusion ratio increased from 1.38±0.71 to 2.15±1.15 (p=0.004) while PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio increased in 52% and decreased in 48% of patients. Non-responders had consolidated tissue fraction of 0.27±0.1 vs. 0.18±0.1 in the responding cohort (p=0.04). Consolidated

Commento : studio fisiologico atto a investigare le ragioni dell'efficacia della posizione prona nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta da COVID 19. La consolidazione del polmone risponde meno alla variazione della posizione, mentre nelle fasi più floride della flogosi interstiziale si evidenzia lo spostamento idrostatico del fluido con risposta al reclutamento alveolare in posizione prona. Lo studio sfrutta un'attenta combinazione della TAC polmonare dello scambio gassoso e della meccanica respiratoria come parametri di confronto tra posizione supina e prona

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	<p>tissue, PaCO<sub>2</sub> and respiratory system elastance were higher in patients assessed late (all <math>p &lt; 0.05</math>), suggesting, all together, “fibrotic-like” changes of the lung over time.</p> <p>Conclusion The amount of consolidated tissue was higher in patients assessed during the third week and determined the oxygenation responses following pronation and recruitment maneuvers.</p>	
<p>Moreno G et al</p> <p>Annals of Intensive Care</p> <p>Corticosteroid treatment and mortality in mechanically ventilated COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients: a multicentre cohort study</p> <p><a href="https://annalsofintensivecare.springeropen.com">https://annalsofintensivecare.springeropen.com</a></p>	<p>Background Some unanswered questions persist regarding the effectiveness of corticosteroids for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. We aimed to assess the clinical effect of corticosteroids on intensive care unit (ICU) mortality among mechanically ventilated COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients.</p> <p>Methods This was a retrospective study of prospectively collected data conducted in 70 ICUs (68 Spanish, one Andorran, one Irish), including mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS patients admitted between February 6 and September 20, 2020. Individuals who received corticosteroids for refractory shock were excluded. Patients exposed to corticosteroids at admission were matched with patients without corticosteroids through propensity score matching.</p>	<p>Studio retrospettivo di dati raccolti prospetticamente in 70 Rianimazioni, per lo più nella penisola iberica, per un totale di 1835 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica per polmonite associata a COVID-19 : di questi oltre il 60% è stato trattato con steroidi al momento del ricovero (standard terapeutico attuale per tutti i pazienti con insufficienza respiratoria e COVID-19). Gli autori osservano che non vi è differenza di mortalità fra chi ha ricevuto o meno gli steroidi se si considera la popolazione nel suo insieme. Se si distinguono però i pazienti per durata del ricovero in Rianimazione, si osserva che prima di 17 giorni esiste un beneficio in sopravvivenza associato agli steroidi, che poi si perde per chi rimane ricoverato più a lungo. Inoltre, i sottogruppi di persone di età inferiore a 60 anni, quelle con ARDS più grave e quelle trattate anche con l’immunomodulatore tocilizumab avrebbero dagli steroidi un beneficio in termini di riduzione della mortalità all’interno della Rianimazione.</p> <p>Commento: Lo studio ha il limite di essere retrospettivo concentrato in Spagna, ma prendendo in esame un’ampia</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

[m/articles/10.1186/s13613-021-00951-0](https://doi.org/10.1186/s13613-021-00951-0)

Primary outcome was all-cause ICU mortality. Secondary outcomes were to compare in-hospital mortality, ventilator-free days at 28 days, respiratory superinfection and length of stay between patients with corticosteroids and those without corticosteroids. We performed survival analysis accounting for competing risks and subgroup sensitivity analysis.

### Results

We included 1835 mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS, of whom 1117 (60.9%) received corticosteroids. After propensity score matching, ICU mortality did not differ between patients treated with corticosteroids and untreated patients (33.8% vs. 30.9%;  $p=0.28$ ). In survival analysis, corticosteroid treatment at ICU admission was associated with short-term survival benefit (HR 0.53; 95% CI 0.39–0.72), although beyond the 17th day of admission, this effect switched and there was an increased ICU mortality (long-term HR 1.68; 95% CI 1.16–2.45). The sensitivity analysis reinforced the results. Subgroups of age <60 years, severe ARDS and corticosteroids plus tocilizumab could have greatest benefit from corticosteroids as short-term decreased ICU mortality without long-term negative effects were observed. Larger length of stay was observed with corticosteroids among non-survivors both in the ICU and in hospital. There were no

popolazione di pazienti gli autori verificano la risposta agli steroidi dei pazienti con ARDS da COVID-19. Nella popolazione retrospettiva di studio l'efficacia steroidea si concentra sulla popolazione più giovane, specialmente se trattata in combinazione con gli anticorpi monoclonali contro il recettore per l'interleuchina 6.



## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	<p>significant differences for the remaining secondary outcomes.</p> <p>Conclusions Our results suggest that corticosteroid treatment for mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS had a biphasic time-dependent effect on ICU mortality. Specific subgroups showed clear effect on improving survival with corticosteroid use. Therefore, further research is required to identify treatment-responsive subgroups among the mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS patients.</p>	
<p>Al Sulaiman K et al Journal of Intensive Care Medicine The Role of Inhaled Corticosteroids (ICS) in Critically Ill Patients With COVID-19: A Multicenter, Cohort Study <a href="https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/08850666211053548">https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/08850666211053548</a></p>	<p>Background: Severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) can boost the systematic inflammatory response in critically ill patients, causing a systemic hyperinflammatory state leading to multiple complications. In COVID-19 patients, the use of inhaled corticosteroids (ICS) is surrounded by controversy regarding their impacts on viral infections. This study aims to evaluate the safety and efficacy of ICS in critically ill patients with COVID-19 and its clinical outcomes. Method: A multicenter, noninterventional, cohort study for critically ill patients with COVID-19 who received ICS. All patients aged <math>\geq 18</math> years old with confirmed COVID-19 and admitted to intensive care units (ICUs) between March 1, 2020 and March 31, 2021 were screened. Eligible patients were classified into two groups based on the use of ICS<math>\pm</math>long-acting beta-agonists (LABA) during ICU stay. Propensity score (PS)-matched was used based on patient's</p>	<p>Studio di coorte multicentrica su 130 pazienti ricoverati in Rianimazione per COVID-19, di cui la metà trattati con corticosteroidi inalatori ed eventualmente beta-agonisti a lunga durata di azione (ovvero broncodilatatori) : si è osservato che chi riceveva queste terapie aveva una mortalità a 30 giorni significativamente minore rispetto agli altri, mentre gli altri outcome cioè la mortalità intraospedaliera, i giorni senza necessità di ventilazione meccanica e la durata del ricovero in Rianimazione e in ospedale non erano differenti.</p> <p>Commento : Studio di coorte non randomizzato e non controllato i cui risultati vanno accolti con molta prudenza prima di essere confermato da studi con campione più numeroso e in modo randomizzato. In questo relativamente piccolo campione l'uso dello steroide sistemico e quello inalatorio avrebbe un effetto migliorativo sull'outcome</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	<p>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, systemic corticosteroids use, and acute kidney injury (AKI) within 24 h of ICU admission. We considered a P-value of &lt; 0.05 statistically significant. Results: A total of 954 patients were eligible; 130 patients were included after PS matching (1:1 ratio). The 30-day mortality (hazard ratio [HR] [95% confidence interval [CI]]: 0.53 [0.31, 0.93], P-value=0.03) was statistically significant lower in patients who received ICS. Conversely, the in-hospital mortality, ventilator-free days (VFDs), ICU length of stay (LOS), and hospital LOS were not statistically significant between the two groups. Conclusion: The use of ICS±LABA in COVID-19 patients may have survival benefits at 30 days. However, it was not associated with in-hospital mortality benefits nor VFDs.</p>	
<p>Okoye C et al Scientific Reports Usefulness of lung ultrasound for selecting asymptomatic older patients with COVID 19 pneumonia</p>	<p>Clinical and prognostic differences between symptomatic and asymptomatic older patients with COVID-19 are of great interest since frail patients often show atypical presentation of illness. Lung Ultrasound (LUS) has been proven to be a reliable tool for detecting early-phase COVID-19 pneumonic alterations. The current prospective bicentric study aimed to compare LUS score and 3-month overall mortality between asymptomatic and symptomatic older patients with COVID-19, according to frailty status. Patients were stratified according to LUS score tertiles and Clinical Frailty Scale categories. Survival rate was assessed by telephone interviews 3 months after discharge. 64 symptomatic (24</p>	<p>Studio prospettico su anziani con COVID-19, di cui 64 sintomatici e 46 asintomatici, sottoposti a ecografia polmonare: il punteggio di gravità dell'ecografia, utilizzato per descrivere l'entità del coinvolgimento polmonare, è risultato un predittore indipendente di mortalità a 3 mesi dei pazienti sia sintomatici che asintomatici, per cui l'ecografia polmonare potrebbe essere un utile strumento per stimare il rischio di morte per COVID-19 negli anziani, anche se asintomatici.</p> <p>Commento : Lo studio conferma la notevole utilità della ecografia polmonare nello screening e nel monitoraggio della evoluzione della polmonite da COVID 19</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

women, aged  $80.0 \pm 10.8$  years) and 46 asymptomatic (31 women, aged  $84.3 \pm 8.8$  years) were consecutively enrolled. LUS score resulted an independent predictor of 3-month mortality [OR 2.27 (CI95% 1.09–4.8),  $p=0.03$ ], and the highest mortality rate was observed in symptomatic and asymptomatic pre-frail and frail patients (70.6% and 66.7%, respectively) with greater LUS abnormalities (3rd tertile). In conclusion, LUS identified an acute interstitial lung involvement in most of the older asymptomatic patients. Mortality rate progressively increased according to clinical frailty and LUS score degree, resulting a reliable prognostic tool in both symptomatic and asymptomatic patients.

# COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

## ASPETTI MEDICO-LEGALI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO

COMMENTO CRITICO : PROF. PAOLO ARBARELLO

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Hernandez M, et al. Biomedicines. Evaluation of Macular Retinal Vessels and Histological Changes in Two Cases of COVID-19. <a href="https://www.mdpi.com/2227-9059/9/11/1546">https://www.mdpi.com/2227-9059/9/11/1546</a></p>	<p>The purpose of this study was to assess vascular and histological alterations in two COVID-19 and three control post-mortem retinas. The macular areas of flat-mounted samples were processed for immunofluorescence. Lectin and collagen IV positive vessels were captured under confocal microscopy, and endothelium loss and tortuosity were analyzed. Expression of ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) (the receptor for SARS-CoV-2), Iba1 (ionized calcium-binding adaptor molecule 1) and GFAP (glial fibrillary acidic protein) were quantified in retinal sections. The number of lectin vessels in COVID-19 retinas decreased by 27% compared to the control (<math>p &lt; 0.01</math>) and the tortuosity increased in COVID-19 retinas (<math>7.3 \pm 0.2</math>) vs. control retinas</p>	<p>In questo lavoro sono state valutate le alterazioni retiniche vascolari e istologiche post-mortem in due pazienti COVID-19 e in tre controlli, processando in immunofluorescenza i campioni di aree maculari. Nei vasi positivi alla lectina e al collagene IV è stata analizzata la perdita dell'endotelio e della tortuosità; nelle sezioni retiniche sono state quantizzate l'espressione di ACE2 (recettore di SARS-CoV-2), Iba1 e GFAP. Il numero dei vasi positivi alla lectina nelle retine COVID-19 era ridotto del 27% rispetto ai controlli e la tortuosità era incrementata nelle retine COVID-19 rispetto ai controlli. L'immunofluorescenza ha mostrato un incremento dell'ACE2 e di Iba1 nei campioni autoptici COVID-19, in assenza di modifiche di GFAP. Pertanto l'analisi del tessuto maculare retinico nei casi COVID-19 suggerisce che le cellule endoteliali sono il bersaglio preferenziale di SARS-CoV-2 con</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

( $6.8 \pm 0.07$ ) ( $p < 0.05$ ). Immunofluorescence analysis revealed an increase in ACE2 ( $2.3 \pm 1.3$  vs.  $1.0 \pm 0.1$ ;  $p < 0.0001$ ) and Iba1 expression ( $3.06 \pm 0.6$  vs.  $1.0 \pm 0.1$ ;  $p < 0.01$ ) in COVID-19 sections whereas no changes in GFAP were observed. Analysis of the COVID-19 macular retinal tissue suggested that endothelial cells are a preferential target of SARS-CoV-2 with subsequent changes through their ACE2 receptor expression and morphology. Thus, microglial activation was hyperactive when facing an ensuing immunological challenge after SARS-CoV-2 infection.

conseguenti modifiche mediate attraverso l'espressione e la morfologia del loro recettore di ACE2. Questo studio ha documentato alterazioni vascolari nel plesso retinico umano e un aumento dell'espressione di ACE2, attivazione della microglia e astrogliosi negli strati retinici dopo infezione da SARS-CoV-2.

# COVID-19 REPORT – XI 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>Li X, et al. Cell Mol Immunol. SARS-CoV-2 ORF10 suppresses the antiviral innate immune response by degrading MAVS through mitophagy. <a href="https://www.nature.com/articles/s41423-021-00807-4">https://www.nature.com/articles/s41423-021-00807-4</a></p>	<p>The global coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has caused severe morbidity and mortality in humans. It is urgent to understand the function of viral genes. However, the function of open reading frame 10 (ORF10), which is uniquely expressed by SARS-CoV-2, remains unclear. In this study, we showed that overexpression of ORF10 markedly suppressed the expression of type I interferon (IFN-I) genes and IFN-stimulated genes. Then, mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) was identified as the target via which ORF10 suppresses the IFN-I signaling pathway, and MAVS was found to be degraded through the ORF10-induced autophagy pathway. Furthermore, overexpression of ORF10</p>	<p>In questo lavoro si sottolinea l'importanza di comprendere appieno la funzione dei geni di SARS-CoV-2, quali ORF10 che è espresso unicamente da questo virus. Dall'analisi emerge che SARS-CoV-2 è in grado di inibire la risposta immunitaria innata mediante depressione dell'espressione dei geni dell'interferone di tipo I (IFN-I) e dei geni stimolati dall'IFN mediante l'iperespressione di ORF10 che si localizza nei mitocondri e determina degradazione a livello delle proteine di segnalazione antivirale mitocondriale (MAVS), inducendo mitofagia mediante interazione con Nip3-like protein D (NIX) e con LC3B, facilitando pertanto la replicazione virale. Inoltre i dati di questo lavoro mostrano che NIX svolge un ruolo chiave nel blocco della segnalazione antivirale mediato da ORF10, in quanto il silenziamento dell'espressione di NIX ha bloccato l'attivazione della mitofagia, la degradazione di MAVS e l'inibizione della via di segnalazione dell'IFN-I da</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

promoted the accumulation of LC3 in mitochondria and induced mitophagy. Mechanistically, ORF10 was translocated to mitochondria by interacting with the mitophagy receptor Nip3-like protein X (NIX) and induced mitophagy through its interaction with both NIX and LC3B. Moreover, knockdown of NIX expression blocked mitophagy activation, MAVS degradation, and IFN-I signaling pathway inhibition by ORF10. Consistent with our observations, in the context of SARS-CoV-2 infection, ORF10 inhibited MAVS expression and facilitated viral replication. In brief, our results reveal a novel mechanism by which SARS-CoV-2 inhibits the innate immune response; that is, ORF10 induces mitophagy-mediated MAVS degradation by binding to NIX.

parte di ORF10, seppur emerge che verosimilmente l'autofagia mediata da NIX mediante l'espressione di ORF10 non rappresenta l'unica via di degradazione di MAVS.

Commento : In questo complesso lavoro si dimostra una nuova via attraverso cui SARS-CoV-2 inibisce la risposta immune innata e può così aumentare la sua diffusione e sopravvivenza. In particolare, SARS-CoV-2 esprime un particolare open reading frame (frammenti del DNA che consentono la codificazione dell'intera proteina da parte di un dato gene senza interruzioni), denominato ORF10, il quale sopprime l'espressione dei geni degli interferoni di tipo I (citochine con forte attività antivirale) nelle cellule infettate. Tutto questo avviene attraverso la capacità di ORF10 di entrare nei mitocondri cellulari, e fortemente colpire importanti funzioni di questi organelli. Infatti, può legare alcune proteine mitocondriali (MAVS) che contribuiscono alla sintesi degli interferoni di tipo I (fondamentali citochine con attività antivirale) e quindi attivare l'autofagia, normalmente indirizzata a cercare di eliminare le proteine difettose, ma che in questo caso risulta in un danneggiamento dell'intera cellula infettata. Inoltre, ORF10 nei mitocondri induce l'accumulo di un'altra importante proteina come LC3 che innescano la mitofagia, un evento cellulare di autofagia che normalmente porta alla degradazione selettiva di alcuni mitocondri quando questi diventano difettosi in seguito a danno cellulare o stress ossidativo, ma che può diventare dannosa per l'intera cellula se degrada tutti i mitocondri come nel caso delle cellule infettate da SARS-CoV-2. In queste condizioni, per il virus è

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

		<p>una festa e può replicarsi ed infettare altre cellule diffondendosi nell'organismo.</p>
<p>Wang K, et al. Hypertension . Dysregulation of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 and Renin-Angiotensin Peptides in SARS-CoV-2 Mediated Mortality and End-Organ Injuries. <a href="https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18295">https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18295</a></p>	<p>ACE (angiotensin-converting enzyme)-2 as the target for SARS-CoV-2 also negatively regulates the renin-angiotensin system. Pathological activation of ADAM17 (A disintegrin and metalloproteinase-17) may potentiate inflammation and diminish ACE2-mediated tissue protection through proteolytic shedding, contributing to SARS-CoV-2 pathogenesis. We aim to examine plasma soluble ACE2 and angiotensin profiles in relation to outcomes by enrolling consecutive patients admitted for COVID-19 with baseline blood collection at admission and repeated sampling at 7 days. The primary outcome was 90-day mortality, and secondary outcomes were the incidence of end-organ injuries. Overall, 242 patients were included, the median age was 63 (52-74) years, 155 (64.0%) were men, and 57 (23.6%) patients reached the primary end point. Baseline soluble ACE2 was elevated in COVID-19 but was not associated with disease severity or mortality. In contrast, an upward trajectory of soluble ACE2 at repeat sampling was independently associated with an elevated risk of mortality and incidence of acute myocardial injury and circulatory shock. Similarly, an increase in soluble tumor necrosis factor receptor levels was also associated with adverse outcomes. Plasma Ang I, Ang 1-7 (angiotensin 1-7) levels, and the Ang</p>	<p>In questo lavoro sono stati esaminati i profili di ACE2 solubile e angiotensina in rapporto alla mortalità a 90 giorni e all'incidenza di danno d'organo in 242 pazienti ricoverati per COVID-19, sottoposti a campionamenti ematici al momento del ricovero e dopo 7 giorni considerando che l'ACE2 quale bersaglio di SARS-CoV-2 regola negativamente il sistema renina-angiotensina. È emerso che l'ACE2 solubile basale era elevato nel COVID-19 ma non era associato alla gravità o alla mortalità. Un trend in incremento di ACE2 solubile alla ripetizione del campionamento si associava indipendentemente ad un alto rischio di mortalità e incidenza di danno miocardico acuto e shock emodinamico. Allo stesso modo anche un aumento dei livelli di recettore solubile del fattore di necrosi tumorale si associava ad outcome sfavorevoli. I livelli plasmatici di Ang I, Ang 1-7 e il rapporto Ang 1-7/Ang II erano elevati durante l'infezione da SARS-CoV-2 a causa della riduzione dell'attività dell'ACE al basale. Inoltre, i pazienti con un trend in ascesa di ACE2 solubile erano caratterizzati da uno squilibrio nel rapporto Ang 1-7/Ang II. La disregolazione osservata di ACE2 e dei peptidi dell'angiotensina con la progressione della malattia suggerisce un potenziale ruolo dell'inibizione di ADAM17 (la cui attivazione patologica può potenziare l'infiammazione e diminuire la protezione dei tessuti mediata da ACE2) ed intensificherebbe l'asse benefico Ang 1-7/Mas per migliorare l'outcome dell'infezione da SARS-CoV-2.</p>



## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	<p>1-7/Ang II (angiotensin II) ratio were elevated during SARS-CoV-2 infection related to downregulation of ACE activity at baseline. Moreover, patients having an upward trajectory of soluble ACE2 were characterized by an imbalance in the Ang 1-7/Ang II ratio. The observed dysregulation of ACE2 and angiotensin peptides with disease progression suggest a potential role of ADAM17 inhibition and enhancing the beneficial Ang 1-7/Mas axis to improve outcomes against SARS-CoV-2 infection.</p>	
<p>Reynolds CJ, et al. Science. Heterologous infection and vaccination shapes immunity against SARS-CoV-2 variants <a href="https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm0811">https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm0811</a></p>	<p>The impact of initial severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infecting strain on downstream immunity to heterologous variants of concern (VOC) is unknown. Studying a longitudinal healthcare worker cohort, we found that after three antigen exposures (infection+two vaccine doses), S1 antibody, memory B cells and heterologous neutralization of B.1.351, P.1 and B.1.617.2 plateaued, while B.1.1.7 neutralization and spike T cell responses increased. Serology using Wuhan Hu-1 spike receptor binding domain poorly predicted neutralizing immunity against VOCs. Neutralization potency against VOCs changed with heterologous virus encounter and number of antigen exposures. Neutralization potency fell differentially depending on targeted VOCs over 5-months from the second vaccine dose. Heterologous combinations of spike encountered during infection and vaccination shape subsequent cross-protection against VOC, with implications for future-proof next-generation vaccines.</p>	<p>Studio di coorte prospettica coinvolgente 51 operatori sanitari vaccinati con Cominarty (Pfizer BioNTech), di cui 26 «infezione-naive » e 25 sopravvissuti a una precedente infezione da SARS-CoV-2, variante Wuhan Hu-1 (prima ondata). Questa dettagliata analisi dimostra che l'esposizione a 3 antigeni (infezione naturale + due dosi di vaccino) induce una risposta immunitaria umorale e cellulare più potente nei confronti di B.1.1.7 (variante Alpha), rispetto a B.1.351 (variante Beta) e B.1.617.2 (variante Delta). Inoltre, i livelli anticorpali anti-Wuhan Hu-1 hanno dimostrato scarso valore predittivo nei confronti delle altre varianti, e la perdita della protezione immunitaria, a 5 mesi dal completamento del ciclo vaccinale, è risultata diversa a seconda della variante considerata.</p> <p>Commento : In questo lavoro si conferma che i pazienti precedentemente esposti all'infezione o guariti da una precedente infezione da SARS-CoV-2 e poi vaccinati con più dosi di vaccini (Cominarty, Pfizer BioNTech), montano una risposta immunitaria sia anticorpale neutralizzante (che inibisce l'infezione) sia dei linfociti T (che inibiscono sequele</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

		<p>severe nei pazienti infettati), superiore ai soggetti naive vaccinati. La protezione è rivolta anche contro le varianti pericolose anche se questa comincia drasticamente a diminuire dopo 5-6 mesi a seconda della variante (alfa, beta o delta). Questi dati confermano quindi che la passata infezione o esposizione al virus rinforza il sistema immunitario nei soggetti dopo vaccinazione e che la terza dose deve essere fatta anche in tali soggetti per mantenere la memoria immunologica il più a lungo possibile.</p>
--	--	---

# COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

## CLINICA E EPIDEMIOLOGIA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA

COMMENTO CRITICO : PROF. GIAMPIERO CAROSI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Belay ED et al.</p> <p>CID</p> <p>Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults after SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination</p> <p><a href="https://academic.oup.com/cid/advance-">https://academic.oup.com/cid/advance-</a></p>	<p>Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) was reported in association with the COVID-19 pandemic. Reports of MIS-A patients received by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) after COVID-19 vaccines became available were assessed. Data collected on the patients included clinical and demographic characteristics and their vaccine status. The Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) was also reviewed for possible cases of MIS-A.</p> <p>From December 14, 2020 to April 30, 2021, 20 patients who met the case definition for MIS-A were reported to CDC. Their median age was 35 years (range, 21-66 years), and 13 (65%) were male. Overall, 16 (80%) patients had a preceding</p>	<p>La sindrome multi-infiammatoria sistemica (MIS-A) è una rara complicanza dell'infezione da SARS-CoV2. Questo articolo riporta una case series di 20 pazienti che hanno ricevuto diagnosi di MIS-A tra il 14 dicembre 2020 e il 30 aprile 2021. Tutti e 20 i pazienti avevano sviluppato recente infezione da SARS-CoV2, e 7 pazienti (35%) erano stati recentemente sottoposti a vaccinazione. Tuttavia, in considerazione della larga diffusione di soggetti vaccinati, e dalla bassa incidenza di diagnosi di MIS-A, è verosimile che questa rara e grave complicanza non sia correlata con la vaccinazione.</p> <p>Commento: Come rara complicanza, in associazione con l'infezione da SARS-CoV-2, viene descritta l'occorrenza di Sindrome Multi-Infiammatoria Sistemica (MIS-A) anche nell'adulto. Tutti i 20 pazienti, raccolti in una serie casistica</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

<p><a href="https://doi.org/10.1093/cid/ciab936/6445178">article/doi/10.1093/cid/ciab936/6445178</a></p>	<p>COVID-19-like illness a median of 26 days (range 11-78 days) before MIS-A onset. All 20 patients had laboratory evidence of SARS-CoV-2 infection. Seven MIS-A patients (35%) received COVID-19 vaccine a median of 10 days (range, 6-45 days) before MIS-A onset; 3 patients received a second dose of COVID-19 vaccine 4, 17, and 22 days before MIS-A onset. Patients with MIS-A predominantly had gastrointestinal and cardiac manifestations and hypotension or shock.</p>	<p>da CDC di Atalanta nel corso della prima ondata di COVID-19, hanno sviluppato questa grave complicanza a circa 1 mese dall'esordio della COVID -19; 7 di questi, vaccinati, dopo circa 10 giorni dalla vaccinazione e 3 fra 1 e 3 settimane dalla seconda dose di vaccino. Data la bassa incidenza, non è stato possibile correlare in questi pazienti la MIS-A come evento avverso Alla vaccinazione o come intrinseco alla COVID-19 anche nell'adulto. La sorveglianza deve tuttavia continuare nella fase dell'epidemia sostenuta dalla variante Delta e dalla vaccinazione progressivamente estesa.</p>
<p>Canas LS et al. EClinical Medicine Disentangling post-vaccination symptoms from early COVID-19 <a href="https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00493-4/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00493-4/fulltext</a></p>	<p>We conducted a prospective observational study in 1,072,313 UK participants (using data from the COVID Symptom Study (CSS) app) who were asymptomatic when vaccinated with Pfizer-BioNTech mRNA vaccine (BNT162b2) or Oxford-AstraZeneca adenovirus-vectored vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) between 8 December 2020 and 17 May 2021, who subsequently reported symptoms within seven days (N=362,770) (other than local symptoms at injection site) and were tested for SARS-CoV-2 (N=14,842), aiming to differentiate vaccination side-effects per se from superimposed SARS-CoV-2 infection. The post-vaccination symptoms and SARS-CoV-2 test results were contemporaneously logged by participants. Demographic and clinical information (including comorbidities) were recorded. Symptom profiles in individuals testing positive were compared with a 1:1 matched population testing</p>	<p>Studio di coorte prospettica reclutante oltre un milione di soggetti utilizzando la "COVID Symptom Study app", con l'obiettivo di differenziare i sintomi sistemici post-vaccinali (AstraZeneca o Pfizer) con le vere infezioni da SARS-CoV2. L'analisi, condotta sia tramite metodi di statistica convenzionale che con modelli di machine-learning, non è riuscita a distinguere in modo statisticamente significativo la sindrome post-vaccinale da un'infezione concomitante da SARS-CoV2. Di conseguenza, gli autori suggeriscono che gli individui che manifestano sintomi sistemici nei giorni successivi alla vaccinazione dovrebbero essere sottoposti a test diagnostico o a quarantena preventiva.</p> <p>Commento: Con l'obiettivo di differenziare i sintomi ascrivibili a eventi avversi delle vaccinazioni (sia Pfizer che Astra Zeneca) dai sintomi legati a una vera infezione da</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

negative, including using machine learning and multiple models considering UK testing criteria.

Differentiating post-vaccination side-effects alone from early COVID-19 was challenging, with a sensitivity in identification of individuals testing positive of 0.6 at best. Most of these individuals did not have fever, persistent cough, or anosmia/dysosmia, requisite symptoms for accessing UK testing; and many only had systemic symptoms commonly seen post-vaccination in individuals negative for SARS-CoV-2 (headache, myalgia, and fatigue).

SARS-CoV-2 concomitante o sopravveniente entro 7 giorni, è stato condotto un vasto studio prospettico caso-controllo comparando, in rapporto 1:1, soggetti test negativi vs test positivi per SARS-CoV-2. Molti di questi soggetti presentavano solo comuni sintomi sistemici post-vaccinazione (cefalea, mialgia e senso di stanchezza) ma raramente sintomi comunemente associati a COVID-19 (febbre elevata, tosse persistente, anosmia o disgenesia). Pertanto la sindrome post-vaccinale non ha potuto essere differenziata dalla sindrome di infezione concomitante da SARS-CoV-2. La raccomandazione è di sottoporre nel dubbio al test diagnostico i soggetti che manifestino sintomi sistemici nei giorni successivi alla vaccinazione.

# COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

## VACCINI

ESTENSORE : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO

COMMENTO CRITICO : PROF. ANTONIO CASSONE

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Rosemberg E.S. et al. The NEJM Covid-19 Vaccine Effectiveness in New York State <a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2116063?articleTools=true">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2116063?articleTools=true</a></p>	<p>BACKGROUND Population-based data from the United States on the effectiveness of the three coronavirus disease 2019 (Covid-19) vaccines currently authorized by the Food and Drug Administration are limited. Whether declines in effectiveness are due to waning immunity, the B.1.617.2 (delta) variant of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), or other causes is unknown. METHODS We used data for 8,690,825 adults in New York State to assess the effectiveness of the BNT162b2, mRNA-1273, and Ad26.COV2.S vaccines against laboratory-confirmed Covid-19 and hospitalization with Covid-19 (i.e., Covid-19 diagnosed at or after admission). We compared cohorts defined according to vaccine product received, age,</p>	<p>CONTENUTO : Studio di coorte retrospettivo svolto nello stato di New York (maggio-agosto 2021), unendo quattro database contenenti le informazioni sanitarie e dei cicli vaccinali per Sars-CoV2 con i tre vaccini approvati dall’FDA (BNT162b2, mRNA-1273 e Ad26.COV2.S), di 8.690.825 persone (età&gt;18 aa), e finalizzato a valutarne l’efficacia nei confronti dell’infezione da Sars-Cov-2 e l’ospedalizzazione ad esso legata e la variazione nel tempo di queste ultime due variabili. La coorte includeva 5.638.142 persone che avevano completato entrambe le dosi di vaccino, delle quali il 45% con BNT162b2, il 41.5% con mRNA-1273 ed il 10% con Ad26.COV.S. Durante il follow-up si sono osservati 38.419 casi di COVID-19 e 2534 ricoveri in tale gruppo, contro i</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

and month of full vaccination with age-specific unvaccinated cohorts by linking statewide testing, hospital, and vaccine registry databases. We assessed vaccine effectiveness against Covid-19 from May 1 through September 3, 2021, and against hospitalization with Covid-19 from May 1 through August 31, 2021. RESULTS There were 150,865 cases of Covid-19 and 14,477 hospitalizations with Covid-19. During the week of May 1, 2021, when the delta variant made up 1.8% of the circulating variants, the median vaccine effectiveness against Covid-19 was 91.3% (range, 84.1 to 97.0) for BNT162b2, 96.9% (range, 93.7 to 98.0) for mRNA-1273, and 86.6% (range, 77.8 to 89.7) for Ad26.COVS. Subsequently, effectiveness declined contemporaneously in all cohorts, from a median of 93.4% (range, 77.8 to 98.0) during the week of May 1 to a nadir of 73.5% (range, 13.8 to 90.0) around July 10, when the prevalence of the delta variant was 85.3%. By the week of August 28, when the prevalence of the delta variant was 99.6%, the effectiveness was 74.2% (range, 63.4 to 86.8). Effectiveness against hospitalization with Covid-19 among adults 18 to 64 years of age remained almost exclusively greater than 86%, with no apparent time trend. Effectiveness declined from May through August among persons 65 years of age or older who had received BNT162b2 (from 94.8 to 88.6%) or mRNA-1273 (from 97.1 to 93.7%). The effectiveness of Ad26.COVS was lower than that of the other vaccines, with no trend observed over time

122.446 casi di COVID-19 e 12.123 ospedalizzazioni nel gruppo dei non vaccinati (2.074.191 persone). Nella prima settimana di Maggio 2021 la mediana del numero di casi di COVID-19 nel gruppo dei vaccinati era di 2.4 ogni 100.000 persone vs. 34.6 casi ogni 100.000 persone nei non vaccinati. Una riduzione dell'efficacia dei vaccini si è riscontrata con l'aumento della prevalenza della variante Delta; infatti nelle persone riceventi la seconda dose entro aprile si riscontrava a maggio un'efficacia del 91.3% per BNT162b2, del 96.9% per mRNA-1273 e dell'86.8% per Ad26.COVS. Nell'ultima settimana di agosto dello stesso anno l'efficacia per BNT162b2 risultava del 72.3%, per mRNA-1273 del 77.8% e per Ad26.COVS del 69.4%. In particolare la percentuale maggiore di riduzione di efficacia tra i periodi analizzati si è osservata per tutti e tre i composti nella fascia di età tra i 50 ed i 64 aa. La protezione dei vaccini analizzati nei confronti dell'ospedalizzazione risultava essere > del 90% tra i 18 ed i 64 aa. In conclusione la riduzione dell'efficacia dei vaccini è risultata essere correlata all'aumento della diffusione della variante delta, con un declino della protezione, in proporzione, più evidente nel gruppo ricevente BNT162b2. In ogni caso la protezione nei confronti dell'ospedalizzazione si è mantenuta alta nel tempo, con una minore efficacia nel gruppo >65 aa e nei riceventi Ad26.CoVS.

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	<p>(range, 80.0 to 90.6%). CONCLUSIONS The effectiveness of the three vaccines against Covid-19 declined after the delta variant became predominant. The effectiveness against hospitalization remained high, with modest declines limited to BNT162b2 and mRNA-1273 recipients 65 years of age or older.</p>	<p>COMMENTO : In questo corposissimo studio, eseguito su pazienti dello Stato di New York viene chiaramente dimostrato che l'effettività vaccinale contro l'infezione da SARS-CoV-2 cala sensibilmente , gradualmente entro 6 mesi con tutt'e tre i vaccini in correlazione inversa con la prevalenza della variante delta, ma non cala significativamente la protezione contro l'ospedalizzazione per COVID-19. Un pò di waning immunity c'è ma la ragione profonda per il decadimento anti-infettivo è l'emergenza di delta. Interessante notare i dati della Tabella ospedalizzazione : nei giovani e negli anziani. Nei primi , vaccinati con BNT o Moderna, di fatto non c'è alcun decadimento di effettività vaccinale. Nei secondi un pochino ce n'è , specialmente nei vaccinati con BNT(da 95% ad 87%, significativa perchè i numeri sono altissimi, più di due milioni di soggetti). Questi dati fanno pensare che la dose booster andrebbe usata solo dopo 6 mesi e comunque solo nei soggetti anziani (noi la stiamo usando dai 5 mesi ed anche nei quarantenni)</p>
<p>Heitmann J.S. et al. Nature A COVID-19 peptide vaccine for the induction of SARS-CoV-2 T cell immunity</p>	<p>T cell immunity is central for the control of viral infections. CoVac-1 is a peptide-based vaccine candidate, composed of SARS-CoV-2 T cell epitopes derived from various viral proteins<sup>1,2</sup> , combined with the Toll-like receptor 1/2 agonist XS15 emulsified in Montanide ISA51 VG, aiming to induce profound SARS-CoV-2 T cell immunity to combat COVID-19. We conducted a phase I open-label trial,</p>	<p>CONTENUTO : Trial clinico di fase 1 open-label il cui primary end-point è stato la valutazione della sicurezza di un vaccino peptidico per Sars-CoV2 (CoVac-1), composto da sei peptidi HLA-DR-restricted derivanti da varie proteine virali (spike, nucleocapside, membrana, envelope e ORF8), combinati con agonisti XS15 dei toll-ike receptors 1/2, emulsionati in Montanide ISA51VG. Tale vaccino è stato ideato al fine di</p>



## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

<https://www.nature.com/articles/s41586-021-04232-5> reference.pdf

recruiting 36 participants aged 18 to 80 years, who received one single subcutaneous CoVac-1 vaccination. The primary endpoint was safety analysed until day 56. Immunogenicity in terms of CoVac-1-induced T-cell response was analysed as main secondary endpoint until day 28 and in the follow-up until month 3. No serious adverse events and no grade 4 adverse events were observed. Expected local granuloma formation was observed in all study subjects, while systemic reactogenicity was absent or mild. SARS-CoV2-specific T cell responses targeting multiple vaccine peptides were induced in all study participants, mediated by multifunctional T-helper 1 CD4+ and CD8+ T cells. CoVac-1-induced interferon- $\gamma$  T cell responses persisted in the follow-up analyses and surpassed those detected after SARS-CoV-2 infection as well as after vaccination with approved vaccines. Furthermore, vaccine-induced T-cell responses were unaffected by current SARS-CoV-2 variants of concern (VOC). Together, CoVac-1 showed a favourable safety profile and induced broad, potent and VOC-independent T-cell responses, supporting the presently ongoing evaluation in a phase II trial for patients with B cell/antibody deficiency.

indurre una profonda risposta T-cell mediata per Sars-CoV2. Una popolazione di 36 partecipanti (18-30 aa) tra il novembre 2020 e l'aprile 2021 ha ricevuto una singola somministrazione sottocutanea di tale vaccino. Per quanto riguarda l'end-point primario del profilo di sicurezza, non sono stati riscontrati eventi avversi gravi, la maggior parte di essi sono stati lievi o moderati, con una preponderanza di reazioni cutanee come la formazione di un granuloma/indurimento nella sede di somministrazione (100%), eritema locale (19%), difetti della cute (ulcere di I° grado, due casi di 2° grado) nella sede di iniezione, osservati fino a 56 giorni dalla somministrazione. Come end-point secondario è stata valutata l'immunogenicità del vaccino, misurata in termini di risposta di cellule T CD4+ e CD8+ specifica per i multipli peptidi vaccinali, indotta in tutti i partecipanti allo studio, con una persistenza sostenuta della risposta INF-gamma T-cell, a 3 mesi dalla somministrazione. Tali livelli di risposta T-mediata nel corso del follow-up sono risultati essere maggiori rispetto a quelli rilevati in pazienti convalescenti da COVID-19 o in pazienti vaccinati con i composti attualmente approvati. Inoltre è stato analizzato il possibile impatto delle attuali VOC sulla risposta vaccino-mediata, comparando i peptidi del vaccino con le corrispondenti regioni mutate delle varianti. È stato riscontrato che il 50% delle sequenze dei peptidi vaccinali non sono influenzate da nessuna mutazione delle attuali VOC. Tali dati hanno supportato l'attuale fase II dello studio.

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

		<p>per valutare l'utilizzo di tale vaccino in pazienti con deficit dei linfociti B acquisito o congenito.</p> <p>COMMENTO : Studio di fase 1 (38 soggetti) di un vaccino specificamente mirato a stimolare profondamente l'immunità cellulo-mediata, in particolare quella T-dipendente, sia CD4 che CD8 usando epitopi peptidici di varie proteine virali, inclusa S, emulsionati in Montanide, un adiuvante che induce un granuloma locale con lento e continuo rilascio antigenico. Il vaccino in effetti stimola potentemente la risposta T linfocitaria e sembra essere ben tollerato. Gli Autori si propongono di andare avanti con la fase 2.</p>
<p>Munro A.P.S. et al. The Lancet  Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial</p>	<p>Background: Few data exist on the comparative safety and immunogenicity of different COVID-19 vaccines given as a third (booster) dose. To generate data to optimise selection of booster vaccines, we investigated the reactogenicity and immunogenicity of seven different COVID-19 vaccines as a third dose after two doses of ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca; hereafter referred to as ChAd) or BNT162b2 (Pfizer–BioNtech, hereafter referred to as BNT). Methods: COV-BOOST is a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial of third dose booster vaccination against COVID-19. Participants were aged older than 30 years and were at least 70 days post two doses of ChAd or at least 84 days post two doses of BNT primary COVID-19 immunisation course, with no history of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection. 18</p>	<p>CONTENUTO : Trial multicentrico, controllato, randomizzato, in doppio cieco, di fase 2, condotto in 18 centri del Regno Unito, al fine di valutare l'immunogenicità e la reattogenicità di 7 differenti vaccini utilizzati come dose booster (terza somministrazione, dopo due dosi di ChAdOx1 nCov-19 o BNT162b2). Un totale di 2557 partecipanti (tra i 30 e i 70 aa), ad almeno 84 giorni dalla seconda dose di vaccino, sono stati randomizzati in tre gruppi A, B e C. I partecipanti di tutti i gruppi sono stati inoltre assegnati al gruppo ricevente il vaccino sperimentale come booster o nel gruppo di controllo. Il gruppo A è stato a sua volta diviso in sottogruppi che hanno ricevuto una dose booster di NVX-CoV2373, metà dose di quest'ultimo, ChAd, o il vaccino coniugato quadrivalente meningococcio (controllo) in un rapporto di</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902717-3>

sites were split into three groups (A, B, and C). Within each site group (A, B, or C), participants were randomly assigned to an experimental vaccine or control. Group A received NVX-CoV2373 (Novavax; hereafter referred to as NVX), a half dose of NVX, ChAd, or quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY) control (1:1:1:1). Group B received BNT, VLA2001 (Valneva; hereafter referred to as VLA), a half dose of VLA, Ad26. COV2.S (Janssen; hereafter referred to as Ad26) or MenACWY (1:1:1:1). Group C received mRNA1273 (Moderna; hereafter referred to as m1273), CVnCoV (CureVac; hereafter referred to as CVn), a half dose of BNT, or MenACWY (1:1:1:1). Participants and all investigatory staff were blinded to treatment allocation. Coprimary outcomes were safety and reactogenicity and immunogenicity of anti-spike IgG measured by ELISA. The primary analysis for immunogenicity was on a modified intention-to-treat basis; safety and reactogenicity were assessed in the intention- to-treat population. Secondary outcomes included assessment of viral neutralisation and cellular responses. This trial is registered with ISRCTN, number 73765130. Findings: Between June 1 and June 30, 2021, 3498 people were screened. 2878 participants met eligibility criteria and received COVID-19 vaccine or control. The median ages of ChAd/ChAd-primed participants were 53 years (IQR 44–61) in the younger age group and 76 years (73–78) in the older age group. In the BNT/BNT-primed participants, the median ages were 51 years (41–59) in the

1 :1 :1 :1. I partecipanti del gruppo B hanno ricevuto con lo stesso rapporto (1 :1 :1 :1) una dose di BNT, di VLA2001, metà dose di quest'ultimo, Ad26.COV2.S o MenACWY. Il gruppo C ha ricevuto mRNA1273, CVnCoV, metà dose di BNT o MenACWY. Tre composti vaccinali hanno dimostrato una reattogenicità maggiore : m1273 (dopo Chad/Chad e BNT/BNT) e Chad e Ad26 (dopo BNT/BNT). L'astenia e il dolore nella sede di iniezione sono stati gli eventi avversi più frequentemente registrati. In totale si sono registrati 24 eventi evversi severi : 5 nel gruppo di controllo, 2 nel gruppo Ad26, 5 nel gruppo VLA, 1 nel gruppo con dose dimezzata di VLA, 1 nel gruppo BNT, 2 nel gruppo con dose dimezzata di BNT, 2 nel ChAd, 1 in CVn, 2 in NVX, 2 nella dose dimezzata di NVXw ed 1 in m1273. Nei partecipanti vaccinati con Chad/Chad gli spike IgG geometric mean ratios (GMRs) tra i vaccini dello studio e i controlli variavano dall' 1.8 nei riceventi la dose dimezzata di VLA al 32.3 nel gruppo ricevente m1273. Nei partecipanti vaccinati con BNT/BNT variavano dall'1.3 del gruppo con dose dimezzata di VLA all'11.5 del gruppo m1273. Non sono state denotate particolari variazioni nella risposta tra differenti fasce di età. In conclusione tutti i vaccini presi in considerazione (ad eccezione di VLA dopo BNT/BNT) hanno dimostrato che l'immunogenicità elicitata da essi utilizzati come booster è risultata essere superiore rispetto ai controlli, indipendentemente da quale ciclo vaccinale avessero

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

younger age group and 78 years (75–82) in the older age group. In the ChAd/ChAD-primed group, 676 (46.7%) participants were female and 1380 (95.4%) were White, and in the BNT/ BNT-primed group 770 (53.6%) participants were female and 1321 (91.9%) were White. Three vaccines showed overall increased reactogenicity: m1273 after ChAd/ChAd or BNT/BNT; and ChAd and Ad26 after BNT/BNT. For ChAd/ChAd-primed individuals, spike IgG geometric mean ratios (GMRs) between study vaccines and controls ranged from 1.8 (99% CI 1.5–2.3) in the half VLA group to 32.3 (24.8–42.0) in the m1273 group. GMRs for wild-type cellular responses compared with controls ranged from 1.1 (95% CI 0.7–1.6) for ChAd to 3.6 (2.4–5.5) for m1273. For BNT/BNT-primed individuals, spike IgG GMRs ranged from 1.3 (99% CI 1.0–1.5) in the half VLA group to 11.5 (9.4–14.1) in the m1273 group. GMRs for wild-type cellular responses compared with controls ranged from 1.0 (95% CI 0.7–1.6) for half VLA to 4.7 (3.1–7.1) for m1273. The results were similar between those aged 30–69 years and those aged 70 years and older. Fatigue and pain were the most common solicited local and systemic adverse events, experienced more in people aged 30–69 years than those aged 70 years or older. Serious adverse events were uncommon, similar in active vaccine and control groups. In total, there were 24 serious adverse events: five in the control group (two in control group A, three in control group B, and zero in control group C), two in Ad26, five in VLA, one in VLA-half, one in BNT, two

completato in precedenza, con un sostanziale buon profilo di sicurezza.

COMMENTO : Uno studio complesso, controllato e randomizzato a blocchi, in cui si dimostra che parecchi vaccini, anche a dosaggi diversi, sono in grado di ben funzionare come booster eterologo, alzando marcatamente il livello anticorpale, sia dopo una immunizzazione primaria (due dosi) del vaccino Chadox (AtraZeneca) che dopo quella con BNT (Pfizer BionTech). Un booster con Moderna (50 microgrammi) eleva di parecchio la reattogenicità dopo la vaccinazione primaria sia ChaDOX che BNT (entro 15% soprattutto fatigue, spossatezza). Tener conto della disponibilità vaccinale, categorie di soggetti, prevalenza dell'infezione e della malattia ed ovviamente autorizzazione all'uso per la scelta (alcuni dei vaccini usati non sono ancora disponibili)

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	<p>in BNT-half, two in ChAd, one in CVn, two in NVX, two in NVX-half, and one in m1273. Interpretation: All study vaccines boosted antibody and neutralising responses after ChAd/ChAd initial course and all except one after BNT/BNT, with no safety concerns. Substantial differences in humoral and cellular responses, and vaccine availability will influence policy choices for booster vaccination.</p>	
--	---	--

# COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

## CLINICA E FISIOPATOLOGIA

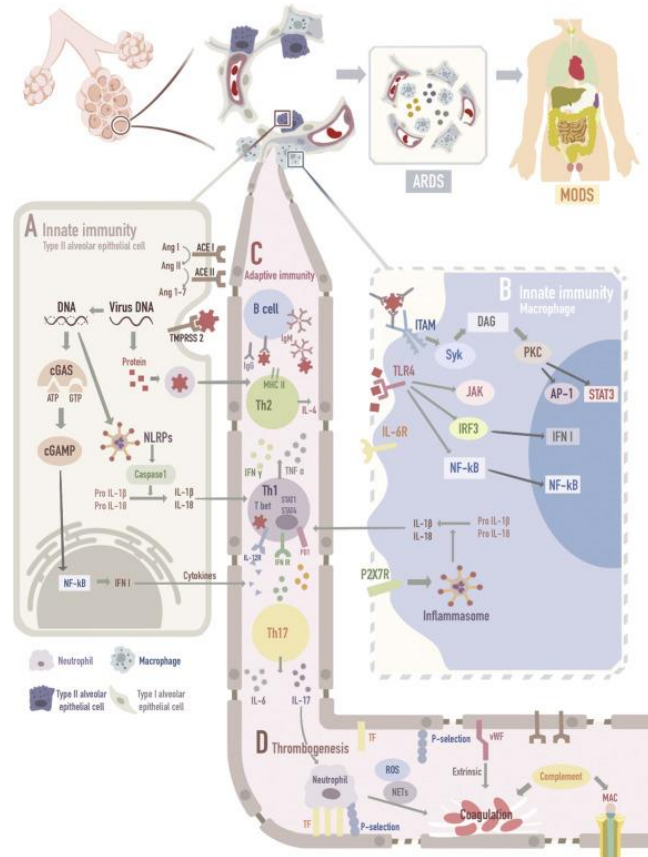
Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Roberto Cauda

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Le-Le Wang et al Clinical Microbiology and Infection Coronavirus (SARS-CoV-2) causes lung inflammation and injury <a href="https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00674-1/fulltext">https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00674-1/fulltext</a></p>	<p>Background As of October 14, 2021, COVID-19 has affected more than 246 million individuals and caused more than 4.9 million deaths worldwide. COVID-19 has caused significant damage to the health, economy, and lives of people worldwide. Although SARS-CoV-2 is not as lethal as SARS-CoV or Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-CoV, its high transmissibility has had disastrous consequences for public health and healthcare systems worldwide given the lack of effective treatment at present.</p> <p>Objectives. To clarify the mechanisms by which SARS-CoV-2 caused lung inflammation and injury, from the molecular mechanism to lung damage and tissue repair, from research to clinical practice, and then presented clinical requirements.</p> <p>Sources. References for this review were identified through searches “(COVID-19[Title]) OR (SARS-CoV-2[Title])” on PubMed, and focused on the pathological damage and clinical practice of COVID-19.</p> <p>Content. We comprehensively reviewed the process of lung inflammation and injury during SARS-CoV-2 infection, including</p>	<p>Review sui meccanismi di danno e infiammazione polmonare durante l’infezione da SARS-CoV-2, inclusi la piroptosi delle cellule epiteliali alveolari, la tempesta citochinica e i meccanismi infiammatori pro-trombotici. Questo studio descrive anche perché molte persone hanno risposte infiammatorie lievi, a volte anche infezioni asintomatiche, mentre solo alcune sviluppano la malattia severa.</p> <p>SARS-CoV-2 invade le cellule alveolari epiteliali tramite recettori di superficie, che attivano una risposta immunitaria da parte delle cellule epiteliali. Il virus attiva quindi direttamente la risposta immunitaria innata. I macrofagi rilasciano un gran numero di citochine durante il processo di fagocitosi delle cellule infettate,</p>

# COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

pyroptosis of alveolar epithelial cells, cytokine storm, and thrombotic inflammatory mechanisms.  
 Implications This review describes SARS-CoV-2 from SARS and explores why most people have mild inflammatory responses, even asymptomatic infections, while only a few develop severe disease. It suggests that



future therapeutic strategies may be targeted antiviral therapy, the pathogenic pathways in the lung inflammatory response, and enhancing repair and regeneration in lung injury.

mentre l'immunità acquisita attivata produce cellule di memoria e anticorpi.

Se la risposta immunitaria è appropriata, l'infezione virale può essere controllata. Altrimenti nelle cellule epiteliali alveolari danneggiate si attiverà il meccanismo della piroptosi, che contribuisce alla tempesta citochinica e porta all'ARDS.

Sotto lo stimolo delle cellule endoteliali, anche il sistema del complemento, neutrofili, piastrine, e la cascata coagulativa si attivano, portando alla trombosi.

Commento: E' uno studio interessante che cerca di chiarire l'origine del meccanismo dell'iper-infiammazione che, come è noto, è alla base delle forme più gravi di malattia COVID-19. Il meccanismo prospettato vede il ruolo primario delle cellule alveolari danneggiati che attivano la piroptosi che attiva la tempesta citochinica e da un lato determina un evidente effetto sulla respirazione (ARDS) e dall'altro sulla coagulazione.

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

<p>Fonseca W et al</p> <p>Viruses</p> <p>COVID-19 Modulates Inflammatory and Renal Markers That May Predict Hospital Outcomes among African American Males</p> <p><a href="https://www.mdpi.com/1999-4915/13/12/2415/htm">https://www.mdpi.com/1999-4915/13/12/2415/htm</a></p>	<p>Background and Objectives: African Americans and males have elevated risks of infection, hospitalization, and death from SARS-CoV-2 in comparison with other populations. We report immune responses and renal injury markers in African American male patients hospitalized for COVID-19. Methods: This was a single-center, retrospective study of 56 COVID-19 infected hospitalized African American males 50+ years of age selected from among non-intensive care unit (ICU) and ICU status patients. Demographics, hospitalization-related variables, and medical history were collected from electronic medical records. Plasma samples collected close to admission (<math>\leq 2</math> days) were evaluated for cytokines and renal markers; results were compared to a control group (<math>n = 31</math>) and related to COVID-19 in-hospital mortality. Results: Among COVID-19 patients, eight (14.2%) suffered in-hospital mortality; seven (23.3%) in the ICU and one (3.8%) among non-ICU patients. Interleukin (IL)-18 and IL-33 were elevated at admission in COVID-19 patients in comparison with controls. IL-6, IL-18, MCP-1/CCL2, MIP-1<math>\alpha</math>/CCL3, IL-33, GST, and osteopontin were upregulated at admission in ICU patients in comparison with controls. In addition to clinical factors, MCP-1 and GST may provide incremental value for risk prediction of COVID-19 in-hospital mortality. Conclusions: Qualitatively similar inflammatory responses were observed in comparison to other populations reported in the literature, suggesting non-immunologic factors may account for outcome differences. Further, we provide initial evidence for cytokine and renal toxicity markers as prognostic</p>	<p>Studio retrospettivo monocentrico su 56 pazienti maschi afro-americani con più di 50 anni ospedalizzati con COVID 19 confrontati con un gruppo di controllo, con l'obiettivo di valutare la risposta immunitaria e i markers di danno renale. Gli autori hanno osservato una risposta immunitaria nei maschi afro-americani qualitativamente simile a quella riportata in altre popolazioni in letteratura, suggerendo che le differenze di outcome clinico rispetto ad altre popolazioni possano dipendere principalmente da fattori non immunologici.</p> <p>Commento: Questo studio condotto in afro-americani maschi di oltre 50 anni evidenzia una risposta immunitaria simile a quella riportata per altri gruppi etnici il che suggerisce la necessità di ricercare in altri ambiti (non immunologici) le differenze di tipo prognostico osservate.</p>
---	--	---



## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	factors for COVID-19 in-hospital mortality among African American males.	
--	--	--

# COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

ESTENSORE : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO CICCOZZI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Qi J.; et al Nat Hum Behav Short- and medium-term impacts of strict anti-contagion policies on non-COVID-19 mortality in China. <a href="https://www.nature.com/articles/s41562-021-01189-3.pdf">https://www.nature.com/articles/s41562-021-01189-3.pdf</a></p>	<p>The effects of coronavirus disease-19 (COVID-19) public health policies on non-COVID-19-related mortality are unclear. Here, using death registries based on 300 million Chinese people and a difference-in-differences design, we find that China's strict anti-contagion policies during the COVID-19 pandemic significantly reduced non-COVID-19 mortality outside Wuhan (by 4.6%). The health benefits persisted and became even greater after the measures were loosened: mortality was reduced by 12.5% in the medium term. Significant changes in people's behaviours</p>	<p>Studio sui benefici misurabili delle misure anti-contagio in termini di mortalità da altre cause in Cina. Diversamente da altri studi precedenti questo lavoro evidenzia una riduzione della mortalità in termini di infezioni, di malattie cardiovascolari e respiratorie. Uno dei limiti dello studio potrebbe essere tuttavia il fatto di non aver valutato l'effetto delle misure anti-contagio sulla morbilità, specialmente per coloro che hanno avuto malattie non correlate al COVID ma hanno evitato gli ospedali a causa di sovraffollamento o paura del contagio.</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	<p>(for example, wearing masks and practising social distancing) and reductions in air pollution and traffic accidents could have driven these results. We estimate that 54,000 lives could have been saved from non-COVID-19 causes during the 50 days of strict policies and 293,000 in the subsequent 115 days. The results suggest that virus countermeasures not only effectively controlled COVID-19 in China but also brought about unintended and substantial public health benefits.</p>	
<p>Grave C, et al. Arch Cardiovasc Dis Myocardial infarction throughout 1 year of the COVID-19 pandemic: French nationwide study of hospitalization rates, prognosis and 90-day mortality rates.</p> <p>file:///C:/Users/Paola%20Del%20Giacomo/Downloads/1-s2.0-S1875213621001856-main.pdf</p>	<p>BACKGROUND: Studies reported a decrease in hospital admissions for myocardial infarction (MI) in early 2020 as a result of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) crisis, mainly restricted to the beginning of the pandemic. AIMS: To describe national trends in hospital admissions for MI in 2020, and to compare patient characteristics, in-hospital prognosis and 90-day mortality between patients who had an MI in 2020 and those admitted in 2017-2019. METHODS: All patients hospitalized for MI in France from 2017 to 2020 were selected from the national hospital discharge database. Analyses compared temporal trends in MI admissions, in-hospital cardiac complications and mortality rates in 2020 versus 2017-2019. RESULTS: In 2020, 94,747 patients were hospitalized for MI, corresponding to a 6% decrease in MI admissions compared with 2017-19. This decrease was larger during the first lockdown (-24%; <math>P &lt; 0.0001</math>) than during the second lockdown (-8%; <math>P &lt; 0.0001</math>). Reductions in MI</p>	<p>Questo studio nazionale francese è il primo a indagare su tassi di ricovero per infarto nel corso del 2020 e ad esaminare le tendenze a livello nazionale nelle riammissioni e la mortalità per tutte le cause nei 90 giorni dopo il ricovero per infarto miocardico. C'è stata una significativa diminuzione dei ricoveri per infarto in Francia, come in molti paesi, durante la prima ondata della pandemia di COVID-19 all'inizio del 2020, soprattutto negli over-85 e negli NSTEMI. In questi ultimi si osserva un aumento di rotture cardiache e tassi di disturbi del ritmo e della conduzione che potrebbe essere correlato a maggiori ritardi nella gestione o alla selezione dei casi più gravi di NSTEMI, tuttavia senza un aumento dei tassi di mortalità. Uno dei limiti di questo studio è che non viene indagato il tasso di decessi tra coloro che sono deceduti a casa, senza arrivare all'attenzione dei sanitari. Resteranno da valutare le complicità croniche di questo fenomeno.</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	<p>admissions were more pronounced and longer among patients with non-ST-segment elevation MI, older people and women. An increase in ST-segment elevation MI admissions was observed between lockdowns (+4%; P=0.0005). Globally, and after adjustment for age, sex and calendar year, in-hospital and 90-day post-discharge mortality rates did not differ in 2020 versus 2017-19: incidence rate ratio (IRR)<sub>in-hospital</sub> 1.03, 95% confidence interval (CI) (0.98-1.08); IRR<sub>adj90-daypost-discharge</sub> 1.06, 95% CI (0.98-1.13). CONCLUSIONS: In 2020, a significant decrease in MI admissions was observed, and was marked at the beginning of the year. This highlights the need to disseminate public information on the importance of maintaining care and regular medical follow-up. The effect of the COVID-19 crisis on acute and 3-month outcomes of patients hospitalized for MI appears limited. Nevertheless, monitoring of chronic MI complications and the impact on non-hospitalized patients should continue.</p>	
<p>Liu Y, et al. Asia Pac J Clin Oncol Dilemma and solutions of treatment delay in cancer patients during the COVID-19 pandemic: A single-center, prospective survey.</p>	<p>INTRODUCTION: During the COVID-19 pandemic, the protective and medical resources were limited, while a limited number of studies have concentrated on the influences of COVID-19 on the treatment of cancer patients. This survey aimed to explore the protective awareness about COVID-19, the incidence and factors influencing treatment delay, and expected treatment modality of cancer patients, so as to assist cancer patients.</p>	<p>Il COVID-19 ha posto di fronte ai sanitari un'enorme sfida nella gestione dei malati di cancro. In questo studio, tra i vari risultati emerge quanto i pazienti oncologici abbiano un forte senso di autoprotezione e un grande desiderio di cura. Purtroppo durante il periodo di studio (corrispondente al periodo iniziale della pandemia) un ritardo nel trattamento</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

<p><a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajco.13724">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajco.13724</a></p>	<p><b>METHODS:</b> A current prospective, online survey was conducted through the WeChat platform on cancer outpatients at the Department of Peking University Third Hospital in China from March 4 to April 4, 2020. <b>RESULTS:</b> A total of 141 patients completed the survey after excluding 35 patients with an incomplete questionnaire. Note that 100% of the patients wore masks and paid attention to hand hygiene during the hospital visits, 73.0% of the patients had a strong desire to treat cancer, and 41.8% experienced treatment delay. The rate of treatment delay among the patients treated in other departments was markedly higher than that in our department (64.7% vs. 38.7%, <math>p = .042</math>). The results of logistic regression analysis showed that the previous treatment department was independently correlated with treatment delay. Moreover, 51.8% of the patients preferred to receive chemotherapy in the day ward, 54.6% hoped to receive a strong contact with doctors, and 83.7% would like to receive online therapeutic consultation. <b>CONCLUSION:</b> The rate of treatment delay was remarkable, which may be related to previous treatment departments. Promotion of "active management of attending physician" and "telemedicine" may be highly advantageous for cancer patients during the COVID-19 pandemic.</p>	<p>oncologico di oltre 1 settimana è stato registrato nel 41,8% (59/141) dei pazienti arruolati.</p>
--	---	--

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

<p>Behzadinasab S., et al. Sci Rep SARS-CoV-2 virus transfers to skin through contact with contaminated solids.</p> <p><a href="https://www.nature.com/articles/s41598-021-00843-0.pdf">https://www.nature.com/articles/s41598-021-00843-0.pdf</a></p>	<p>Transfer of SARS-CoV-2 from solids to fingers is one step in infection via contaminated solids, and the possibility of infection from this route has driven calls for increased frequency of handwashing during the COVID-19 pandemic. To analyze this route of infection, we measured the percentage of SARS-CoV-2 that was transferred from a solid to an artificial finger. A droplet of SARS-CoV-2 suspension (1 microL) was placed on a solid, and then artificial skin was briefly pressed against the solid with a light force (3 N). Transfer from a variety of solids was detected, and transfer from the non-porous solids, glass, stainless steel, and Teflon, was substantial when the droplet was still wet. The viral titer for the finger was 13-16% or 0.8-0.9 log less than for the input droplet. Transfer still occurred after the droplet evaporated, but was smaller, 3-9%. We found a lower level of transfer from porous solids but did not find a significant effect of solid wettability for non-porous solids.</p>	<p>Questo studio dimostra un sostanziale trasferimento del virus SARS-CoV-2 da una varietà di solidi contaminati da droplet ad un dito artificiale dopo una forza breve, leggera e senza sfregamento. Il trasferimento è inferiore (3-9% vs. 13-16%) ma ancora possibile dopo che la gocciolina ha essiccato. Quando la goccia penetra in un solido poroso, come legno o tessuto, il trasferimento è basso. Ovviamente questo non è uno studio sulla trasmissione di SARS-CoV-2 perchè la trasmissione richiede un ulteriore passaggio che è quello dalle mani alle vie aeree.</p>
--	---	--

# COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

## PEDIATRIA

ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI

COMMENTO CRITICO : PROF. ANDREA PESSION

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Robin Kahn et al. Acta Paediatrica Population-based study of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 found that 36% of children had persistent symptoms</p>	<p>Aim Our aim was to describe the outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19.</p> <p>Methods This national, population-based, longitudinal, multicentre study used Swedish data that were prospectively collected between 1 December 2020 and 31 May 2021. All patients met the World Health Organization criteria for MIS-C. The outcomes 2 and 8 weeks after diagnosis are presented, and follow-up protocols are suggested.</p> <p>Results</p>	<p>CONTENUTO : Studio multicentrico, longitudinale e prospettico condotto in Svezia tra dicembre 2020 e maggio 2021, con l'obiettivo di descrivere gli outcomes della sindrome infiammatoria multisistema nei bambini (MIS-C) associata a COVID-19. Sono stati arruolati circa 130 bambini ed effettuato follow-up per 2 settimane dopo la diagnosi. Il 43% avevano alterazioni dell'emocromo, delle piastrine, dei livelli di albumina, ECG ed ecocardiogramma. Dopo 8 settimane, il 36% avevano sintomi persistenti (il più comune era la stanchezza) e il 5% aveva alterazioni evidenziate all'ecocardiogramma. I bambini più grandi e quelli che erano stati ricoverati in terapia intensiva più frequentemente riportavano sintomi a lungo termine.</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

<p><a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apa.16191">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apa.16191</a></p>	<p>We identified 152 cases, and 133 (87%) participated. When followed up 2 weeks after MIS-C was diagnosed, 43% of the 119 patients had abnormal results, including complete blood cell counts, platelet counts, albumin levels, electrocardiograms and echocardiograms. After 8 weeks, 36% of 89 had an abnormal patient history, but clinical findings were uncommon. Echocardiogram results were abnormal in 5% of 67, and the most common complaint was fatigue. Older children and those who received intensive care were more likely to report symptoms and have abnormal cardiac results.</p> <p>Conclusion</p> <p>More than a third (36%) of the patients had persistent symptoms 8 weeks after MIS-C, and 5% had abnormal echocardiograms. Older age and higher levels of initial care appeared to be risk factors. Structured follow-up visits are important after MIS-C.</p>	<p>COMMENTO : un ulteriore contributo che precisa il quadro di MIS-C che come e ancor più della semplice infezione può presentare conseguenze a breve medio termine. Tali quadri di long-COVID pediatrico presentano sintomi aspecifici quali la stanchezza talora associati e danni d'organo, in particolare cuore e fegato, oltre ad una relativa sofferenza midollare correlata al fisiologico recupero di una crisi ematica stressata dall'infezione e dagli interventi terapeutici che comportano un certo grado di rebound funzionale. Di grande interesse l'ennesima prova di come l'età sia un fattore di rischio che deve indurre il pediatra a programmare un monitoraggio più intenso e prolungato nel bambino della terza infanzia e ancor più nell'adolescente.</p>
<p>Ting Shi et al.</p> <p>The Lancet Respiratory Medicine</p> <p>Risk of COVID-19 hospital admission among children aged 5–17 years with asthma in Scotland: a national incident cohort study</p>	<p>Background</p> <p>There is an urgent need to inform policy deliberations about whether children with asthma should be vaccinated against SARS-CoV-2 and, if so, which subset of children with asthma should be prioritised. We were asked by the UK's Joint Commission on Vaccination and Immunisation to undertake an urgent analysis to identify which children with asthma were at increased risk of serious COVID-19 outcomes.</p> <p>Methods</p> <p>This national incident cohort study was done in all children in Scotland aged 5–17 years who were included in the linked</p>	<p>CONTENUTO: Studio retrospettivo di coorte condotto in Scozia con l'obiettivo di identificare quali bambini tra i 5 e i 17 anni affetti da asma erano a maggiore rischio di malattia severa da COVID-19. Analizzando i dati di sorveglianza raccolti tra marzo 2020 e luglio 2021 dei bambini con asma (circa 60mila), di questi il 6.8% ha avuto un'infezione da SARS-Cov-2. Il tasso di ricovero ospedaliero dovuto a COVID-19 era più alto nei bambini con asma scarsamente controllata (che avevano cioè un precedente ricovero o avevano effettuato</p>



## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2821%2900491-4>

dataset of Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19 (EAVE II). We used data from EAVE II to investigate the risk of COVID-19 hospitalisation among children with markers of uncontrolled asthma defined by either previous asthma hospital admission or oral corticosteroid prescription in the previous 2 years. A Cox proportional hazard model was used to derive hazard ratios (HRs) and 95% CIs for the association between asthma and COVID-19 hospital admission, stratified by markers of asthma control (previous asthma hospital admission and number of previous prescriptions for oral corticosteroids within 2 years of the study start date). Analyses were adjusted for age, sex, socioeconomic status, comorbidity, and previous hospital admission.

### Findings

Between March 1, 2020, and July 27, 2021, 752867 children were included in the EAVE II dataset, 63463 (8·4%) of whom had clinician-diagnosed-and-recorded asthma. Of these, 4339 (6·8%) had RT-PCR confirmed SARS-CoV-2 infection. In those with confirmed infection, 67 (1·5%) were admitted to hospital with COVID-19. Among the 689404 children without asthma, 40231 (5·8%) had confirmed SARS-CoV-2 infections, of whom 382 (0·9%) were admitted to hospital with COVID-19. The rate of COVID-19 hospital admission was higher in children with poorly controlled asthma than in those with well controlled asthma or without asthma. When using previous hospital admission for asthma as the marker of uncontrolled asthma,

terapia con cortisonici orali) rispetto a quelli con asma ben controllata o senza asma.

COMMENTO: Lavoro interessante che offre l'opportunità di sottolineare alcuni punti chiave sul tema asma e COVID-19 in età pediatrica.

- Le patologie respiratorie croniche e l'asma non rappresentano un fattore di rischio per insorgenza di infezione di SARS-CoV-2 o per una maggiore gravità della malattia anche se i ricoveri ospedalieri aumentano nei casi di asma severa magari in fase di scarso controllo; le patologie allergiche sembrano svolgere un ruolo protettivo.

- In corso di pandemia da SARS-CoV-2 i soggetti asmatici non hanno motivo di sospendere le terapie in atto, per evitare riacutizzazione di sintomi e prevenire recidive. Per patologie più gravi come l'asma allergico grave persistente, l'orticaria cronica spontanea e la DA grave, l'AIFA ha consentito di prolungare la durata dei piani terapeutici per i farmaci biologici.

- Per ridurre il rischio di contagio in ambiente ospedaliero, è stato proposto di implementare l'utilizzo della telemedicina con consulti medici periodici (contatti telefonici o videochiamate).

- In merito alla vaccinazione dei soggetti in età pediatrica affetti da asma, questi dovrebbero essere considerati fragili, ovvero avere un accesso prioritario per la vaccinazione solo in caso di asma severo o refrattario ai trattamenti.

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

	<p>the adjusted HR was 6.40 (95% CI 3.27–12.53) for those with poorly controlled asthma and 1.36 (1.02–1.80) for those with well controlled asthma, compared with those with no asthma. When using oral corticosteroid prescriptions as the marker of uncontrolled asthma, the adjusted HR was 3.38 (1.84–6.21) for those with three or more prescribed courses of corticosteroids, 3.53 (1.87–6.67) for those with two prescribed courses of corticosteroids, 1.52 (0.90–2.57) for those with one prescribed course of corticosteroids, and 1.34 (0.98–1.82) for those with no prescribed course, compared with those with no asthma.</p> <p>Interpretation</p> <p>School-aged children with asthma with previous recent hospital admission or two or more courses of oral corticosteroids are at markedly increased risk of COVID-19 hospital admission and should be considered a priority for vaccinations. This would translate into 9124 children across Scotland and an estimated 109448 children across the UK.</p>	
<p>Anita Uka et al. Eur J Pediatr Factors associated with hospital and intensive care admission in paediatric SARS-CoV-2 infection: a prospective</p>	<p>Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is usually less severe in children compared to adults. This study describes detailed clinical characteristics, treatment and outcomes of children with COVID-19 in a non-hospitalised and hospitalised setting and quantifies factors associated with admission to hospital and intensive care unit in children with SARS-CoV-2 infection on a nationwide level. Data were collected through the Swiss Paediatric Surveillance Unit from children &lt;18 years with confirmed SARS-CoV-2 infection. All 33 paediatric hospitals in</p>	<p>CONTENUTO: Studio osservazionale condotto in Svizzera da marzo ad ottobre 2020 (arruolati 678 bambini) con l'obiettivo di descrivere le caratteristiche cliniche, il trattamento e gli outcomes dei bambini con COVID-19 ricoverati o a domicilio, e identificare i fattori associati al ricovero ospedaliero e in terapia intensiva. Il 18,6% dei bambini sono stati ricoverati in ospedale, di cui il 12,7% ha richiesto l'ammissione in terapia intensiva. La presenza di comorbidità era l'unico fattore associato al ricovero. I sintomi più spesso presenti nei</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

nationwide  
observational cohort  
study

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628837/pdf/431\\_2021\\_Article\\_4276.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628837/pdf/431_2021_Article_4276.pdf)

Switzerland reported non-hospitalised and hospitalised cases from March 1 to October 31, 2020 during both pandemic peaks. In total, 678 children were included. The median age was 12.2 years (IQR 5.0–14.6), 316 (46.6%) were female and 106 (15.6%) had comorbidities. Overall, 126 (18.6%) children were hospitalised of whom 16 (12.7%) required ICU admission. Comorbidities were the only factor associated with hospital admission in a multivariable regression analysis (odds ratio 3.23, 95%CI 1.89 to 5.50; p-value<0.01). Children with preexisting comorbidities did not require ICU admission more often. Hospitalised children more often presented with fever (96 [76.2%] vs 209 [38.1%], p-value<0.01) and rash (16 [12.8%] vs 6 [1.1%], p-value<0.01). Anosmia/dysgeusia was more prevalent in non-hospitalised children (73 [13.3%] vs 3 [2.4%], p-value<0.01). In hospitalised children, oxygen treatment was required in 34 (27.0%), inotropes in nine (7.3%) and mechanical ventilation in eight (6.3%) cases. Complications were reported in 28 (4.1%) children with cardiovascular complications being most frequent (12 [1.8%]). Three deaths were recorded.

Conclusion: This study confirms that COVID-19 is mostly a mild disease in children. Fever, rash and comorbidities are associated with higher admission rates. Continuous observation is necessary to further understand paediatric COVID-19, guide therapy and evaluate the necessity for vaccination in children.

bambini ricoverati erano la febbre (76,2%) e eruzione cutanea (12,8%). L'anosmia/disgeusia era più diffusa nei bambini non ricoverati. Il 27% dei bambini ricoverati è stato trattato con ossigeno, il 7.3% con inotropi, il 6.3% con ventilazione meccanica. Le complicanze si sono verificate nel 4,1% dei bambini, quelle cardiovascolari erano le più frequenti, e i decessi sono stati tre.

COMMENTO: Questo studio conferma che la COVID-19 nei bambini e negli adolescenti è per lo più una malattia lieve con una bassa mortalità (0,4%) il cui spettro clinico e la cui gravità sono influenzati dall'età. La febbre, l'eruzione cutanea e la presenza di comorbidità sono associate a tassi di ammissione più elevati.

Interessante il dettaglio per cui i bambini affetti da una o più comorbidità vengano più spesso degli altri ricoverati in ospedale, ma non più spesso degli altri richiedano un accesso in terapia intensiva. Questo potrebbe essere interpretato, al pari di quello che si registra in molti altri paesi, come una relativa inefficienza dei servizi di pediatria territoriale che dunque richiedono un'assistenza ospedaliera che andrebbe valutata per la sua appropriatezza. Non del tutto condivisibili le conclusioni degli Autori che a nostro parere dovrebbero essere così modificate: l'osservazione continua è necessaria non solo per comprendere ulteriormente la COVID-19 pediatrica e ottimizzarne la terapia, quanto per valutare la

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

		necessità della vaccinazione nei bambini 0-12 anni nelle diverse realtà assistenziali.
--	--	--

# COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

## CLINICA E TERAPIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Carlo Torti

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Gupta A et al medRxiv Effect of the Neutralizing SARS-CoV-2 Antibody Sotrovimab in Preventing Progression of COVID-19: A Randomized Clinical Trial <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265533v1.full.pdf">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265533v1.full.pdf</a></p>	<p>Importance Older patients and those with underlying comorbidities infected with SARS-CoV-2 may be at increased risk of hospitalization and death from COVID-19. Sotrovimab is a neutralizing antibody designed for treatment of high-risk patients to prevent COVID-19 progression.</p> <p>Objective To evaluate the efficacy and safety of sotrovimab in preventing progression of mild to moderate COVID-19 to severe disease.</p> <p>Design Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, phase 3 study.</p> <p>Setting 57 centers in 5 countries.</p> <p>Participants Nonhospitalized patients with symptomatic, mild to moderate COVID-19 and at least 1 risk factor for disease progression.</p> <p>Intervention Patients were randomized (1:1) to an intravenous infusion of sotrovimab 500 mg or placebo.</p>	<p>Studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo, di fase 3 volto a valutare l'efficacia di sotrovimab, un anticorpo neutralizzante anti-SARS-CoV-2, nel prevenire la progressione delle forme lievi-moderate di COVID-19 verso la malattia severa. Pazienti non ospedalizzati con COVID-19 sintomatico lieve-moderato ed almeno un fattore di rischio di progressione sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere sotrovimab 500 mg in infusione endovenosa o placebo. lo studio ha dimostrato che l'utilizzo di sotrovimab in questa categoria di pazienti riduce significativamente il rischio di ospedalizzazione, di supporto di ossigeno e di progressione verso forme di insufficienza respiratoria severa.</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

**Main Outcomes and Measures** The primary efficacy outcome was the proportion of patients with COVID-19 progression, defined as all-cause hospitalization longer than 24 hours for acute illness management or death through day 29. Key secondary outcomes included the proportion of patients with COVID-19 progression, defined as emergency room visit, hospitalization of any duration, or death, and proportion of patients developing severe/critical respiratory COVID-19 requiring supplemental oxygen.

**Results** Among 1057 patients randomized (sotrovimab, 528; placebo, 529), all-cause hospitalization longer than 24 hours or death was significantly reduced with sotrovimab (6/528 [1%]) vs placebo (30/529 [6%]) by 79% (95% CI, 50% to 91%;  $P < .001$ ). Secondary outcome results further demonstrated the effect of sotrovimab in reducing emergency room visits, hospitalization of any duration, or death, which was reduced by 66% (95% CI, 37% to 81%;  $P < .001$ ), and severe/critical respiratory COVID-19, which was reduced by 74% (95% CI, 41% to 88%;  $P = .002$ ). No patients receiving sotrovimab required high-flow oxygen, oxygen via nonrebreather mask, or mechanical ventilation compared with 14 patients receiving placebo. The proportion of patients reporting adverse events was similar between treatment groups; sotrovimab was well tolerated, and no safety concerns were identified.

**Conclusions and Relevance** Among nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19, a single 500-mg intravenous dose of sotrovimab prevented progression of COVID-19, with a reduction in hospitalization and need for supplemental oxygen. Sotrovimab is

**COMMENTO:** Negli Stati Uniti, le attuali linee guida per il trattamento dei pazienti non ospedalizzati con forma lieve-moderata di COVID-19 che sono a elevato rischio di progressione clinica della malattia raccomandano casirivimab/indevimab o sotrovimab indipendentemente dalla regione di provenienza e contesto epidemiologico. A differenza degli altri anticorpi monoclonali, sotrovimab ha come obiettivo un epitopo altamente conservato nella proteina *spike* del virus in una regione che non compete con il legame dell'ACE-II. In aggiunta, ha dimostrato *in vitro* un potente effetto di *clearance* del virus. Un fattore importante è anche la dimostrata efficacia (in *test* preclinici) di sotrovimab verso le singole mutazioni osservate nella variante omicron, anche se sono necessari ulteriori analisi che valutino l'efficacia di tale farmaco verso l'effetto del virus con le mutazioni nel suo complesso (<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/preclinical-data-demonstrate-sotrovimab-retains-activity-against-key-omicron-mutations-new-sars-cov-2-variant/>).

Il *trial* COMET-ICE ha valutato l'efficacia e la sicurezza di sotrovimab somministrato per via

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

a well-tolerated, effective treatment option for patients at high risk for severe morbidity and mortality from COVID-19.

endovenosa nei pazienti ad alto rischio con forme lievi-moderate di COVID-19. L'arruolamento dei pazienti è stato interrotto prematuramente in quanto le ospedalizzazioni o morti nei pazienti trattati si sono dimostrate precocemente e significativamente inferiori rispetto a quanto osservato nei pazienti del braccio di controllo.

Sono stati arruolati 1057 pazienti e assegnati casualmente al gruppo sotrovimab (n=528) o *placebo* (n=529). L'età media dei pazienti era 53 anni, con 20% di pazienti di età superiore a 65 anni. I fattori di rischio o comorbidità più comuni erano l'obesità, età >55 aa, diabete mellito in trattamento farmacologico, asma moderata/severa.

La percentuale di pazienti che hanno effettuato accesso presso il PS, l'ospedalizzazione di qualsiasi durata o la morte, erano ridotte del 66% con sotrovimab rispetto al placebo. Similmente, sotrovimab ha ridotto significativamente la progressione verso forme severe/critiche di COVID-19 rispetto al placebo. Inoltre, nessun paziente che aveva ricevuto sotrovimab ha avuto necessità di degenza in ambiente intensivo o di supporto con ventilazione meccanica rispetto ai

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

10 (2%) e 6 (1%) pazienti che avevano ricevuto *placebo*, rispettivamente.

Nonostante questi promettenti risultati, si evidenziano alcuni punti importanti: il primo risulta essere rappresentato dalla via di somministrazione del farmaco che lo rende poco maneggevole e non rapidamente accessibile all'utenza (sarebbe infatti auspicabile quantomeno una somministrazione intramuscolare che faciliterebbe il sistema sanitario alla gestione e all'accesso alle cure); il secondo è rappresentato dal *timing* di somministrazione del farmaco, che richiede una identificazione precoce dello stato di malattia, nonché un corrispondente e rapido accesso ai trattamenti, che necessita a sua volta di una organizzazione virtuosa solamente auspicabile ma non sempre globalmente rappresentata; il terzo è rappresentato dal costo del farmaco che impone di condurre più studi farmaco-economici e predittivi dell'utilità clinica allo scopo di ottimizzare la selezione dei pazienti, individuando coloro che siano in effetti realmente più a rischio di progressione e ai quali, quindi, valga maggiormente la pena prescrivere il farmaco stesso.



## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

<p>Tesmesgen Z et al</p> <p>The Lancet Respiratory Medicine</p> <p>Lenzilumab in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (LIVE-AIR): a phase 3, randomised, placebo-controlled trial</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00494-X/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00494-X/fulltext</a></p>	<p><b>Background</b></p> <p>The pathophysiology of COVID-19 includes immune-mediated hyperinflammation, which could potentially lead to respiratory failure and death. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) is among cytokines that contribute to the inflammatory processes. Lenzilumab, a GM-CSF neutralising monoclonal antibody, was investigated in the LIVE-AIR trial to assess its efficacy and safety in treating COVID-19 beyond available treatments.</p> <p><b>Methods</b></p> <p>In LIVE-AIR, a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, hospitalised adult patients with COVID-19 pneumonia not requiring invasive mechanical ventilation were recruited from 29 sites in the USA and Brazil and were randomly assigned (1:1) to receive three intravenous doses of lenzilumab (600 mg per dose) or placebo delivered 8 h apart. All patients received standard supportive care, including the use of remdesivir and corticosteroids. Patients were stratified at randomisation by age and disease severity. The primary endpoint was survival without invasive mechanical ventilation to day 28 in the modified intention-to-treat population (mITT), comprising all randomised participants who received at least one dose of study drug under the documented supervision of the principal investigator or sub-investigator. Adverse events were assessed in all patients who received at least one dose of study drug. This trial is registered with <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04351152">ClinicalTrials.gov</a>, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04351152">NCT04351152</a>, and is completed.</p> <p><b>Findings</b></p>	<p>Trial di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di lenzilumab, un anticorpo monoclonale neutralizzante anti GM-CSF somministrato in tre infusioni endovenose da 600 mg ciascuna a distanza di 8 ore, nel trattamento dei pazienti ospedalizzati con polmonite COVID-19 che non necessitano di ventilazione meccanica. Lenzilumab si è dimostrato efficace nel migliorare la sopravvivenza senza ventilazione meccanica in pazienti ospedalizzati con polmonite COVID-19. Il valore aggiunto di lenzilumab rispetto ad altri immunomodulatori in aggiunta al trattamento con steroidi rimane da determinare.</p> <p>COMMENTO: Il fattore stimolante le colonie granulocito-macrofagiche (GM-CSF) è un'interleuchina prodotta dai linfociti T nella fase precoce di COVID-19 che partecipa alla cosiddetta "tempesta citochinica" che spesso caratterizza la malattia grave. Questo studio di fase tre, multicentrico, in doppio cieco e contro placebo, studia la capacità di lenzilumab, un anticorpo monoclonale diretto contro GM-CSF, nel determinare un'aumentata sopravvivenza libera da ventilazione meccanica a 28 giorni dalla</p>
---	---	--

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

Patients were enrolled from May 5, 2020, until Jan 27, 2021. 528 patients were screened, of whom 520 were randomly assigned and included in the intention-to-treat population. 479 of these patients (n=236, lenzilumab; n=243, placebo) were included in the mITT analysis for the primary outcome. Baseline demographics were similar between groups. 311 (65%) participants were males, mean age was 61 (SD 14) years at baseline, and median C-reactive protein concentration was 79 (IQR 41–137) mg/L. Steroids were administered to 449 (94%) patients and remdesivir to 347 (72%) patients; 331 (69%) patients received both treatments. Survival without invasive mechanical ventilation to day 28 was achieved in 198 (84%; 95% CI 79–89) participants in the lenzilumab group and in 190 (78%; 72–83) patients in the placebo group, and the likelihood of survival was greater with lenzilumab than placebo (hazard ratio 1.54; 95% CI 1.02–2.32; p=0.040). 68 (27%) of 255 patients in the lenzilumab group and 84 (33%) of 257 patients in the placebo group experienced at least one adverse event that was at least grade 3 in severity based on CTCAE criteria. The most common treatment-emergent adverse events of grade 3 or higher were related to respiratory disorders (26%) and cardiac disorders (6%) and none led to death.

### Interpretation

Lenzilumab significantly improved survival without invasive mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19, with a safety profile similar to that of placebo. The added value of lenzilumab beyond other immunomodulators used to treat COVID-19 alongside steroids remains unknown.

randomizzazione. I pazienti ricoverati per COVID-19 in aria ambiente o che necessitano di sistemi di erogazione di ossigeno a bassi o alti flussi sono stati trattati con tre dosi di 600 mg di lenzilumab o destinati a ricevere il placebo.

Gli elementi di forza dello studio sono rappresentati dall'omogeneità dei gruppi e dal profilo di sicurezza di lenzilumab che dimostra un tasso di eventi avversi sovrapponibile al placebo. L'*endpoint* primario viene raggiunto, tuttavia con un livello di significatività statistica molto limitato (p: 0,04). Lo studio presenta inoltre i seguenti due limiti:

- La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio (circa il 60%) era in aria ambiente o in ossigenoterapia a bassi flussi: questo rappresenta un possibile *bias* per cui è possibile che il beneficio osservato dipenda dalla precocità del trattamento (non a caso il gruppo nel quale si osserva il vantaggio maggiore nelle analisi per sottogruppi è quello trattato solo con remdesivir, che è più spesso somministrato ai soggetti che necessitano di ossigenoterapia a bassi flussi).

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

		<p>- Lo studio non è costruito per dimostrare formalmente un vantaggio in termini di mortalità.</p> <p>L'impiego di lenzilumab ha un razionale interessante avendo il GM-CSF dimostrato in un precedente studio di predire l'evoluzione verso una forma grave di COVID-19 già al quarto giorno dall'esordio sintomatologico, ma sono necessari ulteriori studi per definire se e come il lenzilumab può essere impiegato nella pratica clinica per il trattamento di COVID-19.</p>
<p>Menichetti F et al JAMA Network Open Effect of High-Titer Convalescent Plasma on Progression to Severe Respiratory Failure or Death in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786680">https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786680</a></p>	<p><b>Importance</b> Convalescent plasma (CP) has been generally unsuccessful in preventing worsening of respiratory failure or death in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia.</p> <p><b>Objective</b> To evaluate the efficacy of CP plus standard therapy (ST) vs ST alone in preventing worsening respiratory failure or death in patients with COVID-19 pneumonia.</p> <p><b>Design, Setting, and Participants</b> This prospective, open-label, randomized clinical trial enrolled (1:1 ratio) hospitalized patients with COVID-19 pneumonia to receive CP plus ST or ST alone between July 15 and December 8, 2020, at 27 clinical sites in Italy. Hospitalized adults with COVID-19 pneumonia and a partial pressure of oxygen-to-fraction of inspired oxygen (Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>) ratio between 350 and 200 mm Hg were eligible.</p> <p><b>Interventions</b> Patients in the experimental group received intravenous high-titer CP (≥1:160, by microneutralization test) plus</p>	<p>Trial clinico randomizzato, prospettico, open-label volto a valutare l'efficacia del plasma convalescente in aggiunta a terapia standard rispetto alla sola terapia standard nel prevenire il peggioramento respiratorio o la morte in pazienti ospedalizzati con polmonite COVID-19 e un rapporto Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> tra 200 e 350. I pazienti nel gruppo sperimentale hanno ricevuto plasma convalescente ad alto titolo (≥1:160 al test in microdiluzione) per via endovenosa in aggiunta alla terapia standard, rappresentata da remdesivir, corticosteroidi ed eparina a basso peso molecolare. Lo studio non ha dimostrato un'efficacia del plasma convalescente anti-SARS-CoV-2 ad alto titolo nel ridurre la progressione</p>

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

ST. The volume of infused CP was 200 mL given from 1 to a maximum of 3 infusions. Patients in the control group received ST, represented by remdesivir, glucocorticoids, and low-molecular weight heparin, according to the Agenzia Italiana del Farmaco recommendations.

**Main Outcomes and Measures** The primary outcome was a composite of worsening respiratory failure ( $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  ratio  $<150$  mm Hg) or death within 30 days from randomization.

**Results** Of the 487 randomized patients (241 to CP plus ST; 246 to ST alone), 312 (64.1%) were men; the median (IQR) age was 64 (54.0-74.0) years. The modified intention-to-treat population included 473 patients. The primary end point occurred in 59 of 231 patients (25.5%) treated with CP and ST and in 67 of 239 patients (28.0%) who received ST (odds ratio, 0.88; 95% CI, 0.59-1.33;  $P=.54$ ). Adverse events occurred more frequently in the CP group (12 of 241 [5.0%]) compared with the control group (4 of 246 [1.6%];  $P=.04$ ).

**Conclusions and Relevance** In patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia, high-titer anti-SARS-CoV-2 CP did not reduce the progression to severe respiratory failure or death within 30 days.

delle forme moderato-severe di polmonite verso l'insufficienza respiratoria grave o il decesso.

COMMENTO: Questo *trial* clinico randomizzato, prospettico, *open-label* ha valutato l'efficacia del plasma convalescente in aggiunta a terapia *standard* rispetto alla sola terapia *standard* (rappresentata da remdesivir, corticosteroidi ed eparina a basso peso molecolare) nel prevenire il peggioramento respiratorio o la morte in pazienti ospedalizzati con polmonite COVID-19 da moderata a grave (rapporto  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  tra 200 e 350). I pazienti nel gruppo sperimentale ricevevano infusioni di plasma convalescente ad alto titolo ( $\geq 1:160$  al *test* in microdiluzione) in aggiunta alla terapia *standard*. Lo studio non ha dimostrato un'efficacia del plasma convalescente anti-SARS-CoV-2 ad alto titolo nel ridurre la progressione delle forme moderato-severe di polmonite verso l'insufficienza respiratoria grave o il decesso (*outcome* primario dello studio) né si è evidenziato un benefico effetto sulla riduzione della necessità di supporto respiratorio mediante ventilazione meccanica, sulla guarigione virologica e sulla riduzione del tempo tra ricovero e dimissioni dei pazienti (*outcome* secondari).

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

Nonostante tale studio censuri fermamente l'utilizzo del plasma da convalescente nel trattamento dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2, lo stesso ci permette di fare alcune importanti considerazioni:

- 1) La presenza di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 nei riceventi prima della ricezione della terapia con plasma da convalescente veniva citato da alcuni studi come possibile motivo della mancanza di un effetto benefico di tale trattamento, infatti i dati dello studio RECOVERY dimostravano un esito migliore nei riceventi la terapia con plasma quando era presente una sierologia negativa al momento della trasfusione (OR, 0,90; 95% CI, 0,82-0,97). In questo studio, oggetto del presente commento, il dato sulla presenza degli anticorpi IgG anti-*spike* al basale era disponibile solo per 252 pazienti (53,3%) e la sierologia risultava positiva in 28 su 112 pazienti (25,0%) del gruppo sperimentale.
- 2) Come suggerito da alcuni studi è probabile che le terapie a base di

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

anticorpi siano più efficaci nelle prime fasi di COVID-19 quando è maggiormente intensa la replicazione virale (come già si è ampiamente verificato nel caso di trattamenti con gli anticorpi monoclonali). In questo *trial*, il tempo mediano dall'inizio della malattia alla somministrazione del trattamento con plasma era di 7,7 giorni, quindi avveniva tardivamente. Infatti, nello studio di Libster e collaboratori

(<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033700>), plasma ad alto titolo somministrato entro 72 ore dall'insorgenza della malattia riduceva in maniera marcata la progressione della stessa in una popolazione anche più anziana rispetto allo studio oggetto della nostra osservazione, inoltre in quel caso i pazienti erano affetti da una forma lieve di polmonite.

- 3) Sempre lo studio di Libster et al. suggeriva la presenza di un effetto IgG dose-dipendente nelle infusioni di plasma convalescente. In quel *trial*

## COVID-19 REPORT – XI SETTIMANA

infatti il plasma con titolo di IgG pari a 1:3200 o superiore riduceva del 73% il rischio di progredire verso forme di insufficienza respiratoria grave. Invece, in questo studio, il titolo di anticorpi mediano (IQR) era 226,3 (160-320) e 149 pazienti (64,2%) ricevevano unità di plasma con titolo inferiore a 320, mentre solo 83 pazienti (35,8%) ricevevano unità di plasma con titolo di almeno 320.

In conclusione, nonostante i risultati di tale *trial*, si ritiene opportuno attuare ulteriori studi ben disegnati per valutare il ruolo della terapia con plasma da convalescente ad alto titolo in dei sottogruppi specifici di pazienti con COVID-19 che come già detto potrebbero beneficiare di tale trattamento, ovvero i pazienti con polmonite lieve, esordio precoce della malattia (<72 ore) e sierologia negativa.