

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Roger S et al. J Med Virol.</p> <p>What is the true place of the SARS-CoV-2 rapid point-of-care antigen test in the hospital setting? Lessons learned from real life.</p> <p>https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.27505</p>	<p>Abstract</p> <p>In order to assist in the clinical management of patients and to support infection control, we tested the use of the SARS-CoV-2 point-of-care antigen test (AgPOC) for unplanned hospitalization, coupled with a nucleic acid amplification test (NAAT) using specimens collected at the same time upon arrival. The aim of this study was to assess the performance of the AgPOC in this specific use compared to NAAT for SARS-CoV-2 diagnosis, in a context of low prevalence of infection. For 5 months (between two peaks in France of the SARS-CoV-2 pandemic), all patients admitted who undertook the AgPOC/NAAT paired tests were included in the study. AgPOC performances were determined considering clinical status and the delay of symptoms onset. NAAT and AgPOC results were available for 4,425 subjects. AgPOC results showed a homogeneous specificity (>97%) but a low sensitivity at 45.8%. Considering the national guidelines, sensitivity dropped to 32.5% in cases of symptomatic</p>	<p>Studio su 4425 soggetti che mira a valutare il potere diagnostico del test antigenico rapido rispetto al tampone molecolare, in un setting a bassa prevalenza dell'infezione. Secondo gli autori il test antigenico rapido potrebbe avere un suo impiego razionale solo se ristretto ai pazienti sintomatici da meno di 4 giorni.</p> <p>Commento : Il lavoro rappresenta un ulteriore passo avanti nel percorso di perfezionamento della diagnostica dell'infezione da SARS-CoV-2 che, come nelle altre infezioni, prevede che ogni saggio debba essere comunque utilizzato nelle condizioni specifiche ed il giusto contesto. Questo aspetto è particolarmente rilevante quando il test viene utilizzato al fine dell'attuazione delle misure di contenimento.</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>patients with symptoms older than 5 days or more. This study shows the poor performance of AgPOC for entry screening of patients in hospital. AgPOC may represent a useful tool in the hospital setting only if the use is restricted to patients with consistent symptoms less than 4 days old.</p>	
<p>Tariq M et al. Front Microbiol. Viable Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates Exhibit Higher Correlation With Rapid Antigen Assays Than Subgenomic RNA or Genomic RNA. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8633410/pdf/fmicb-12-718497.pdf</p>	<p>Abstract Background: Rapid identification and effective isolation are crucial for curbing the spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). To meet this requirement, antigen-detection rapid diagnostic tests (Ag-RDTs) are essential. Methods: Between February 2020 and August 2020 we performed a cohort study of patients with confirmed COVID-19. The clinical performance of Ag rapid fluorescence immunoassay (FIA) and Ag Gold was evaluated and compared in parallel with genomic and subgenomic real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (rRT-PCR) and cell culture-based assays. Results: In total, 150 samples were tested. Of these, 63 serial samples were obtained from 11 patients with SARS-CoV-2 and 87 from negative controls. Serial respiratory samples were obtained 2 days prior to symptom onset (-2) up to 25 days post-symptom onset. Overall, for rRT-PCR-positive samples ($n = 51$), the detection sensitivity of Ag rapid FIA and Ag Gold was 74.5% and 53.49%, respectively, with a specificity of 100%; however, for samples with low cycle threshold (Ct) values, Ag rapid FIA and Ag Gold exhibited a sensitivity of 82.61% ($Ct \leq 30$, $5.6 \log_{10}RNA$ copies/mL) and 80% ($Ct \leq 25$, $6.9 \log_{10}RNA$ copies/mL), respectively. Despite low analytical sensitivity, both Ag-RDTs detected 100% infection in cell culture-positive samples ($n = 15$) and were highly effective in</p>	<p>Studio che confronta due diverse tipologie di test antigenico rispetto all'RNA genomico e subgenomico e la coltura cellulare. Viene evidenziata la capacità di entrambe le tipologie di test antigenico di rilevare il virus vitale e pertanto il test antigenico permetterebbe di individuare rapidamente i soggetti potenzialmente contagiosi.</p> <p>Commento : Si tratta della valutazione della sensibilità linica di due test antigenici. I risultati dimostrano che i saggi hanno una buona sensibilità e eccellente specificità. La positività ad entrambi i test correla con la infettività del virus e quindi, concludono gli autori in maniera preliminare, i positivi al test antigenico sono i soggetti in grado di trasmettere il virus. Il dato è interessante e deve essere confermato ; esso non può comunque essere estrapolato ai risultati ottenuti con altri test antigenici senza una opportuna verifica.</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>distinguishing viable samples from those with subgenomic RNA (66.66%). For both Ag-RDTs, all samples that yielded discordant results (rRT-PCR + ve/Ag-RDT -ve) were also negative by culture. Conclusion: The data suggest that Ag-RDTs reliably detect viable SARS-CoV-2; thus, they may serve as an important tool for rapid detection of potentially infectious individuals.</p>	
--	---	--

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

ASPETTI DI TERAPIA INTENSIVA

ESTENSORE : DOTT.SSA ELEONORA TADDEI

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Hsu CM et al</p> <p>Kidney Recovery and Death in Critically Ill Patients With COVID-19–Associated Acute Kidney Injury Treated With Dialysis: The STOP-COVID Cohort Study</p> <p>American Journal of Kidney Diseases</p> <p>https://www.ajkd.org/article/S0272-</p>	<p>Rationale & Objective : Acute kidney injury treated with kidney replacement therapy (AKI-KRT) occurs frequently in critically ill patients with COVID-19. We examined the clinical factors that determine kidney recovery in this population.</p> <p>Study Design : Multicenter cohort study.</p> <p>Setting & Participants : 4221 adults with COVID-19 not receiving kidney replacement therapy who were admitted to intensive care units at 68 US hospitals with COVID-19 from March 1 to June 22, 2020 (the “ICU cohort”). Among these, 876 developed AKI-KRT after admission to the ICU (the “AKI-KRT subcohort”).</p> <p>Exposure(s) : The ICU cohort was analyzed using AKI severity as the exposure. For the AKI-KRT subcohort, exposures included demographics, comorbidities, initial mode of KRT, and markers of illness severity at the time of dialysis initiation.</p>	<p>Ampio studio di coorte multicentrico su 4221 adulti ricoverati con COVID-19 in Rianimazione durante la prima « ondata » di pandemia, tra i quali 876 hanno avuto insufficienza renale acuta per cui sono stati sottoposti a « terapia renale sostitutiva», ovvero uno dei diversi metodi esistenti di emodialisi. Vengono studiati i fattori associati alla mortalità (fra cui emerge la stessa insufficienza renale), e i fattori associati al mancato recupero della funzione renale entro la dimissione (peggiore filtrato e ridotto volume urinario).</p> <p>Commento : Lo studio pone l’accento sull’importanza del volume del filtrato glomerulare e della riduzione dell’output urinario come indicatori del non recupero della funzione renale, nei pazienti COVID 19 con insufficienza renale acuta sottoposti a trattamento dialitico in continuo. Considerata la dimensione campionaria il dato è solido.</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

[6386\(21\)01013-1/fulltext](#)

Outcome(s) : The outcome for the ICU cohort was estimated glomerular filtration rate (GFR) at hospital discharge. A three-level outcome including death, kidney nonrecovery, and kidney recovery at discharge, was analyzed for the AKI-KRT subcohort.

Analytical approach : The ICU cohort was characterized using descriptive analyses. The AKI-KRT subcohort was characterized with both descriptive analyses and multinomial logistic regression to assess factors associated with kidney nonrecovery while accounting for death.

Results : Among a total of 4221 patients in the ICU cohort, 2361 (56%) developed AKI, including 876 (21%) who received KRT. More severe AKI was associated with higher mortality. Among survivors, more severe AKI was associated with an increased rate of kidney nonrecovery and lower kidney function at discharge. Among the 876 patients with AKI-KRT, 588 (67%) died, 95 (11%) had kidney nonrecovery, and 193 (22%) had kidney recovery by the time of discharge. The odds of kidney nonrecovery was greater for lower estimated GFR with odds ratios (ORs) of 2.09 (95% CI, 1.09-4.04), 4.27 (95% CI, 1.99-9.17), and 8.69 (95% CI, 3.07-24.55) for CKD GFR categories 3, 4, and 5, respectively, compared to estimated GFR > 60 mL/min/1.73 m². Oliguria at the time of KRT initiation was also associated with nonrecovery (OR 2.10 [95% CI, 1.14-3.88] and 4.02 [95% CI, 1.72-9.39] for patients with 50-499 and <50 mL urine/day respectively, compared to ≥500 mL urine/day).

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>Limitations : Later recovery events may not have been captured due to lack of post-discharge follow-up.</p> <p>Conclusions : Lower baseline eGFR and reduced urine output at the time of KRT initiation are each strongly and independently associated with kidney nonrecovery among critically ill patients with COVID-19.</p>	
<p>Lee BY et al</p> <p>Lower Driving Pressure and Neuromuscular Blocker Use Are Associated With Decreased Mortality in Patients With COVID-19 ARDS</p> <p>Respiratory Care</p> <p>http://rc.rcjournal.com/content/early/2021/11/30/respcare.09577</p>	<p>BACKGROUND: The impact of mechanical ventilation parameters and management on outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) ARDS is unclear.</p> <p>METHODS: This multi-center observational study enrolled consecutive mechanically ventilated patients with COVID-19 ARDS admitted to one of 7 Korean ICUs between February 1, 2020–February 28, 2021. Patients who were age < 17 y or had missing ventilation parameters for the first 4 d of mechanical ventilation were excluded. Multivariate logistic regression was used to identify which strategies or ventilation parameters that were independently associated with ICU mortality.</p> <p>RESULTS: Overall, 129 subjects (males, 60%) with a median (interquartile range) age of 69 (62–78) y were included. Neuromuscular blocker (NMB) use and prone positioning were applied to 76% and 16% of subjects, respectively. The ICU mortality rate was 37%. In the multivariate analysis, higher dynamic driving pressure (ΔP) values during the first 4 d of mechanical ventilation were associated with increased mortality (adjusted odds ratio 1.16 [95% CI 1.00–1.33], $P = .046$). NMB use was associated with decreased mortality</p>	<p>Studio osservazionale multicentrico condotto su 129 adulti sottoposti a ventilazione meccanica per polmonite in COVID-19, alla ricerca dei parametri di ventilazione associati a mortalità (37% di decessi in questa casistica): si osserva che una maggiore « driving pressure » (pressione necessaria per ventilare il paziente al volume corrente stabilito) nei primi quattro giorni è associata a maggiore mortalità, mentre l'utilizzo di bloccanti neuromuscolari nel breve termine (rimossi entro 6 giorni) si associa a minore mortalità.</p> <p>Commento : Questo studio minore e su una popolazione limitata conferma per l'insufficienza respiratoria da COVID 19 quanto noto per le ARDS da altra causa : una driving pressure più elevata e superiore ai 14 cmH2O (tecnicamente pressione di Plateau – PEEP) è associata ad un aumento di mortalità.</p> <p>L'uso dei curari (bloccanti neuromuscolari) nei pazienti in ventilazione invasiva, specie nelle prime 24-48 ore rappresenta invece un fattore in grado di ridurre la mortalità</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

(adjusted odds ratio 0.27 [95% CI 0.09–0.81], $P = .02$). The median tidal volume values during the first 4 d of mechanical ventilation and the ICU mortality rate were significantly lower in the NMB group than in the no NMB group. However, subjects who received NMB for ≥ 6 d (vs < 6 d) had higher ICU mortality rate.

CONCLUSIONS: In subjects with COVID-19 ARDS receiving mechanical ventilation, ΔP during the first 4 d of mechanical ventilation was independently associated with mortality. The short-term use of NMB facilitated lung-protective ventilation and was independently associated with decreased mortality.

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

ASPETTI MEDICO-LEGALI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO

COMMENTO CRITICO : PROF. PAOLO ARBARELLO

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Milross L, et al. Lancet Respir Med. Post-mortem lung tissue: the fossil record of the pathophysiology and immunopathology of severe COVID-19. https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-</p>	<p>The lungs are the main site that is affected in severe COVID-19, and post-mortem lung tissue provides crucial insights into the pathophysiology of severe disease. From basic histology to state-of-the-art multiparameter digital pathology technologies, post-mortem lung tissue provides snapshots of tissue architecture, and resident and inflammatory cell phenotypes and composition at the time of death. Contrary to early assumptions that COVID-19 in the lungs is a uniform disease, post-mortem findings have established a high degree of disease heterogeneity. Classic diffuse alveolar damage represents just one phenotype, with disease divisible by early and late progression as well as by pathophysiological process. A distinct lung tissue state</p>	<p>I polmoni sono il principale sito corporeo interessato dal COVID-19 e la ricerca autoptica che utilizza il tessuto polmonare post mortem è cruciale per la comprensione della patogenesi della malattia grave, attraverso informazioni sulla composizione tissutale. Partendo dall'infezione iniziale nei polmoni, sembrano esserci diversi percorsi fenotipici distinti che portano alla morte. Dai riscontri emerge che COVID-19 rappresenta una malattia eterogenea: in molti pazienti il quadro istologico è caratterizzato dal classico danno alveolare diffuso che rappresenta solo un fenotipo, ma un'infezione sovrapposta determina un ambiente infiammatorio distinto. Altri hanno manifestazioni extra-polmonari causate da trombosi che potrebbero anche derivare da un processo patologico polmonare legato alla microtrombosi. Alcune persone hanno</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

[2600\(21\)00408-2/fulltext](#)

occurs with secondary infection; extrapulmonary causes of death might also originate from a pathological process in the lungs linked to microthrombosis. This heterogeneity of COVID-19 lung disease must be recognised in the management of patients and in the development of novel treatment strategies.

una malattia più rapida e aggressiva e muoiono prima di altre con una progressione più lenta, ognuna con caratteristiche immunitarie e riparative distinte. Sebbene i risultati degli studi post-mortem potrebbero non essere sempre applicabili ai pazienti viventi a causa delle potenziali differenze fisiopatologiche tra sopravvissuti e non sopravvissuti, il tessuto polmonare post-mortem fornisce il miglior modello disponibile per comprendere i meccanismi del COVID-19 grave. La conoscenza approfondita dell'eterogeneità della malattia polmonare COVID-19 è utile dal punto di vista clinico nella gestione dei pazienti e nello sviluppo di nuove strategie di trattamento.

Commento : Il maggior pregio scientifico del lavoro non ha solo un valore meramente tanatologico ma riverbera, come sovente accade e seguito dei riscontri autoptici, direttamente su aspetti di rilevanza tutt'affatto clinica. La realtà che emerge dai riscontri autoptici eseguiti conferma la ASSOLUTA ETEROGENEITA' del Covid-19, muovendo dalla constatazione di un variegato polimorfismo di danni dal danno alveolare diffuso, alle infezioni sovrapposte in diversi distretti, alle microtrombosi polmonari, con una assoluta diversità tra soggetto e soggetto quanto a prognosi quoad vitam, a tempi e durata di vita a restituito ad integrum differenziate per entità e durata. Deriva, dunque, dallo studio del tessuto polmonare post mortem la prova scientifica assoluta e la precisa cognizione medico-legale della poliformità, delle eterogeneità e, per certi versi stupefacente, della POLIEDRICITÀ CLINICA del Covid-19 Grave con la correlata conseguenza che v'è un'oggettiva difficoltà di controbattere, con efficacia e con semplice protocolli standard, la affezione nel vivente: perché ogni

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

		<p>protocollo non può esser applicato con standards validi per tutti e va adattato al singolo soggetto, stante la variabilità e la diversa intensità del modus aggerendi del Covid-19 Grave e la correlata del tutto soggettiva risposta individuale. Ciò dovrebbe dare ragione più d'ogni altra considerazione della vacuità, dell'ignoranza d'ogni condizione scientifica ed anche della pericolosità sociale di chi si ostina a voler convincere il colto e l'inclita che il Covid-19 sia una banale variante delle sindromi influenzali. Ed è, se ancor ve ne fosse necessità, ulteriore solare conferma della utilità del riscontro autoptico in soggetti deceduti a causa di Covid-19 Grave.</p>
--	--	--

COVID-19 REPORT – XII 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>Adamo S, et al. Nature. Signature of long-lived memory CD8⁺ T cells in acute SARS-CoV-2 infection. https://www.nature.com/articles/s41586-021-04280-x</p>	<p>Immunological memory is a hallmark of adaptive immunity and facilitates an accelerated and enhanced immune response upon re-infection with the same pathogen^{1,2}. Since the outbreak of the ongoing coronavirus disease 19 (COVID-19) pandemic, a key question has focused on which severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-specific T cells stimulated during acute infection give rise to long-lived memory T cells³. Using spectral flow cytometry combined with cellular indexing of transcriptomes and T cell receptor (TCR) sequencing we longitudinally characterize individual SARS-CoV-2-specific CD8⁺ T cells of COVID-19 patients from acute infection to one year into recovery and find a distinct signature identifying long-lived memory</p>	<p>In questo lavoro viene descritta la presenza di una marcatura trascrizionale che evidenzia le cellule T CD8 di memoria circolanti di lunga durata a seguito dell'infezione virale acuta. Utilizzando la citometria a flusso spettrale combinata con l'indicizzazione cellulare dei trascrittomi e il sequenziamento del recettore delle cellule T (TCR) gli autori sono riusciti a caratterizzare i linfociti T CD8 SARS-CoV-2 specifici dei pazienti COVID-19 dall'infezione acuta ad un anno dalla guarigione e ad identificare i linfociti T CD8 di memoria di lunga durata. I linfociti T CD8 specifici di memoria che persistono un anno dopo l'infezione acuta esprimono CD45RA, CD127 e TCF1 ma mantengono un basso CCR7. Tracciando i singoli cloni di linfociti T CD8 SARS-CoV-2 specifici si evidenzia che l'interferone rappresenta il segno distintivo dei cloni che danno origine alle cellule di</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

CD8⁺ T cells. SARS-CoV-2-specific memory CD8⁺ T cells persisting one year after acute infection express CD45RA, interleukin-7 receptor α (CD127), and T cell factor-1 (TCF1), but they maintain low CCR7, thus resembling CD45RA⁺ effector-memory T (T_{EMRA}) cells. Tracking individual clones of SARS-CoV-2-specific CD8⁺ T cells, we reveal that an interferon signature marks clones giving rise to long-lived cells, whereas prolonged proliferation and mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling are associated with clonal disappearance from the blood. Collectively, we describe a transcriptional signature that marks long-lived, circulating human memory CD8⁺ T cells following an acute virus infection.

lunga durata mentre la proliferazione prolungata insieme al segnale mTOR (che sembra orientare verso cellule effettrici di breve durata) sono associati alla contrazione clonale e alla loro scomparsa dal sangue. Tali dati dimostrano che la formazione di cellule T CD8⁺ di memoria dipende da un delicato equilibrio tra citochine e segnalazione del TCR durante l'infezione acuta, che a sua volta influenza gli esiti delle cellule T della memoria circolanti di lunga durata nell'uomo.

Commento : In questo studio, attraverso l'uso di recenti progressi tecnologici che tracciano le cellule T CD8 a livello clonale (combinazione di stimolazione antigenica, uso di multimeri di classe I che identificano le cellule specifiche, trascrittomico e sequenziamento ad alta definizione del recettore dei linfociti T per l'antigene [TCR]) gli autori identificano diversi subsets di cellule T CD8 della memoria specifiche per SARS-CoV-2 nel COVID-19. Il primo subset è costituito da cellule memoria effettrici circolanti, le quali sono aiutate ad espandersi da Interferoni (IFN) di tipo I (prodotti durante l'infiammazione), persistono per lungo tempo in circolo dopo la guarigione dell'infezione, hanno un fenotipo di cellule francamente effettrici della memoria (cioè potenzialmente pronte a rispondere immediatamente - dopo pochi minuti - a una possibile reinfezione), esprimono il TCF1, elemento necessario per la produzione efficiente di IFN gamma (IFN di tipo II), che rappresenta la citochina più coinvolta nella protezione anti-virale. Queste cellule possono assumere tali connotati (cioè di cellule memoria circolanti a lunga vita) se lo stimolo antigenico (in questo caso il virus) è giusto (né troppo debole né troppo forte), perchè, se troppo debole, esse non si attivano affatto, se troppo forte,

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

		<p>diventano cellule memoria a breve vita, le quali non esprimono TCF1, ma semmai mTOR (un enzima endocellulare che favorisce proliferazione delle cellule effettrici a breve vita), presto scompaiono dal circolo e non procurano protezione a lungo termine : insomma <i>in medio stat virtus</i>. Inoltre, le cellule memoria effettrici a lunga vita possono generare una terza popolazione di cellule memoria caratterizzata dalla espressione di CD62L, molecola ben nota che caratterizza cellule T non circolanti e che vengono reclutate nei tessuti linfatici, dove persistono pressochè per tutta la vita pronte a ritornare in circolo per diventare memoria effettrici. In conclusione, questi dati dimostrano che la formazione di cellule T CD8 della memoria dipende da un delicato equilibrio tra citochine e segnalazione del TCR durante l'infezione acuta, che a sua volta influenza gli esiti di cellule T di memoria circolanti di lunga durata nell'uomo. Un'ulteriore ipotesi che scaturisce da questi dati è che la somministrazione di piccole dosi di IFN di tipo I in corso di vaccinazione potrebbe aiutare a generare cellule memoria che proteggono per lungo tempo (cioè diversi anni).</p>
<p>Loftus TJ, et al. Front Immunol. Overlapping but Disparate Inflammatory and Immunosuppressive Responses to SARS-CoV-2 and Bacterial</p>	<p>Both severe SARS-CoV-2 infections and bacterial sepsis exhibit an immunological dyscrasia and propensity for secondary infections. The nature of the immunological dyscrasias for these differing etiologies and their time course remain unclear. In this study, thirty hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection were compared with ten critically ill patients with bacterial sepsis over 21 days, as well as ten healthy control subjects. Blood was sampled between days 1 and 21 after admission for targeted plasma biomarker</p>	<p>Sia le infezioni gravi da SARS-CoV-2 che la sepsi batterica mostrano una discrasia immunologica e una propensione alle infezioni secondarie. In questo studio, 30 pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2 sono stati confrontati con 10 pazienti critici con sepsi batterica, e 10 pazienti sani di controllo, mediante campionamenti ematici per ricerca di biomarcatori plasmatici, fenotipizzazione cellulare e analisi funzionale dei leucociti. E' emerso che i marcatori infiammatori circolanti erano significativamente più alti subito dopo la sepsi batterica rispetto all'infezione da</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

Sepsis: An Immunological Time Course Analysis .

https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.792448/full?utm_source=F-NTF&utm_medium=EMLX&utm_campaign=PRD_FEOPS_20170000_ARTICLE

analysis, cellular phenotyping, and leukocyte functional analysis *via* enzyme-linked immunospot assay. We found that circulating inflammatory markers were significantly higher early after bacterial sepsis compared with SARS-CoV-2. Both cohorts exhibited profound immune suppression through 21 days (suppressed HLA-DR expression, reduced mononuclear cell IFN-gamma production), and expanded numbers of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). In addition, MDSC expansion and *ex vivo* production of IFN-gamma and TNF-alpha were resolving over time in bacterial sepsis, whereas in SARS-CoV-2, immunosuppression and inflammation were accelerating. Despite less severe initial physiologic derangement, SARS-CoV-2 patients had similar incidence of secondary infections (23% vs 30%) as bacterial sepsis patients. Finally, COVID patients who developed secondary bacterial infections exhibited profound immunosuppression evident by elevated sPD-L1 and depressed HLA-DR. Although both bacterial sepsis and SARS-CoV-2 are associated with inflammation and immune suppression, their immune dyscrasia temporal patterns and clinical outcomes are different. SARS-CoV-2 patients had less severe early inflammation and organ dysfunction but had persistent inflammation and immunosuppression and suffered worse clinical outcomes, especially when SARS-CoV-2 infection was followed by secondary bacterial infection.

SARS-CoV-2. Entrambe le coorti hanno mostrato una profonda soppressione immunitaria per 21 giorni (soppressione dell'espressione HLA-DR, ridotta produzione di IFN-gamma) e un numero esteso di cellule soppressorie mieloidi (MDSC). Inoltre, l'espansione delle MDSC e la produzione *ex vivo* di IFN-gamma e TNF-alfa si risolvevano nel tempo nella sepsi batterica, mentre nell'iniezione da SARS-CoV-2 l'immunosoppressione e l'infiammazione acceleravano. Nonostante lo squilibrio fisiologico iniziale meno grave, i pazienti con infezione da SARS-CoV-2 avevano un'incidenza simile di infezioni secondarie rispetto ai pazienti con sepsi batterica. Infine, i pazienti COVID che sviluppavano infezioni batteriche secondarie mostravano una profonda immunosoppressione. Sebbene sia la sepsi batterica che l'infezione da SARS-CoV-2 siano associate ad infiammazione e immunosoppressione, i loro modelli temporali di discrasia immunitaria e gli esiti clinici sono diversi. I pazienti con infezione da SARS-CoV-2 avevano un'infiammazione precoce e una disfunzione d'organo meno gravi, ma avevano infiammazione e immunosoppressione persistenti e outcome clinici peggiori, specialmente quando l'infezione da SARS-CoV-2 era seguita da un'infezione batterica secondaria.

Commento: Lavoro interessante sulle differenze cliniche tra COVID-19 e sepsi batterica, le quali in principio sono entrambi caratterizzate da una profonda e grave immunosoppressione (stato che può provocare ulteriori infezioni e morte). Gli autori trovano che l'immunosoppressione si risolve nel tempo nella sepsi, mentre invece accelera e si aggrava nel COVID19 grave soprattutto se accompagnato ad altre infezioni batteriche,

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

		<p>risultando in una evoluzione clinica significativamente peggiore. Utile quindi monitorare in tali pazienti alcuni segni importanti della immunosoppressione, quali le produzioni IFN-gamma e TNF-alfa e il numero di cellule soppressorie mieloidi nel sangue, che possono predire gli esiti clinici di tale infezione.</p>
<p>Nabel KG, et al. Science Structural basis for continued antibody evasion by the SARS-CoV-2 receptor binding domain https://www.science.org/doi/10.1126/science.abl6251</p>	<p>Many studies have examined the impact of SARS-CoV-2 variants on neutralizing antibody activity after they have become dominant strains. Here, we evaluate the consequences of further viral evolution. We demonstrate mechanisms through which the SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD) can tolerate large numbers of simultaneous antibody escape mutations and show that pseudotypes containing up to seven mutations, as opposed to the one to three found in previously studied variants of concern, are more resistant to neutralization by therapeutic antibodies and serum from vaccine recipients. We identify an antibody that binds the RBD core to neutralize pseudotypes for all tested variants but show that the RBD can acquire an N-linked glycan to escape neutralization. Our findings portend continued emergence of escape variants as SARS-CoV-2 adapts to humans.</p>	<p>In un contesto epidemiologico in cui parte della popolazione è immunizzata nei confronti di SARS-CoV2, ma le restrizioni sono più rilassate, il virus continua a circolare sotto la pressione evolutiva che lo spinge verso un escape immunologico sempre maggiore. Questo studio, condotto <i>in vitro</i>, dimostra che l'interfaccia tra il « Receptor Binding Domain » e il suo recettore, ACE2, può sopportare un notevole numero di mutazioni conservando la sua funzione, consentendo però una sempre maggiore resistenza nei confronti dell'azione anticorpale.</p> <p>Commento : Interessante lavoro che profila gli eventi evolutivi che condizionano la sopravvivenza di SARS-CoV-2, attraverso mutazioni a livello del receptor binding domain (RBD), cioè la parte della proteina spike del virus che lega il recettore ACE2 presente sulle cellule dell'ospite e permette l'infezione. Tali mutazioni a livello di RBD sono favorevoli per la sopravvivenza evolutiva del virus se non interferiscono con il legame con ACE2 (e quindi con la capacità infettante virale), ma interferiscono soltanto con il legame degli anticorpi specifici, allo scopo di evitare il potere neutralizzante degli anticorpi (<i>escape</i>). Gli autori hanno identificato delle mutazioni a livello del RBD virale potenzialmente critiche per fare <i>escape</i>, in quanto esse, sotto la pressione immunologica, modificano la struttura di RBD, attraverso</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

l'aggiunta di una catena glucidica a livello dell'atomo di azoto (N) di una catena laterale dell'aminoacidico asparagina (N-glicosilazione). Tale modifica biochimica avviene normalmente durante la sintesi proteica, affinché la proteina glicosilata assuma la struttura tridimensionale corretta per la propria funzione. SARS-CoV-2 impiega questo meccanismo per generare nuove varianti che presentano diversi nuovi siti di N-glicosilazione. Ovviamente le varianti con maggior numero di cambiamenti dati dalla N-glicosilazione a livello di RBD sono più capaci di fare *escape* dagli anticorpi neutralizzanti *in vitro*, ma, attenzione, sono anche meno capaci di infettare perché interferiscono con il legame con ACE2. D'altro canto questo bilanciamento sarebbe alla lunga favorevole per la selezione evolutiva virale in quanto permetterebbe che altre nuove mutazioni si possano selezionare sia per resistere ancora di più alla pressione immunologica, sia per ripristinare la capacità infettante del virus. La buona notizia è che comunque tali mutazioni indotte dalla N-glicosilazione, riducono solo parzialmente (soltanto di circa il 30%) la capacità neutralizzante degli anticorpi generati dopo vaccinazione (vaccini mRNA), soprattutto dopo ripetute somministrazioni del vaccino, il quale pertanto risulta molto efficace anche contro queste varianti. Teniamo sempre presente, inoltre, che tali varianti, anche quando capaci di fare *escape* dagli anticorpi e quindi di infettare, difficilmente potrebbero procurare malattie severe, e più difficilmente morte, nei vaccinati o guariti da una precedente infezione COVID-19, in quanto intervengono i famosi linfociti T che eliminano specificamente qualunque cellula infettata (serbatoio virale). A questo livello, i linfociti T « se ne fregano » della N-glicosilazione, in quanto vengono

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

		generati centinaia di linfociti T ognuno specifico per un pezzettino (peptide) del SARS-CoV-2, proprio per evitare che poche mutazioni possano interferire con la loro capacità di riconoscimento.
--	--	--

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

CLINICA E EPIDEMIOLOGIA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA

COMMENTO CRITICO : PROF. GIAMPIERO CAROSI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Nabity SA et al. JAMA Sociodemographic Characteristics, Comorbidities, and Mortality Among Persons Diagnosed With Tuberculosis and COVID-19 in Close Succession in California, 2020</p>	<p>This cross-sectional analysis of population-based public health surveillance data assessed the sociodemographic, clinical, and epidemiologic characteristics of California residents who were diagnosed with TB (including cases diagnosed and reported between September 3, 2019, and December 31, 2020) and COVID-19 (including confirmed cases based on positive results on polymerase chain reaction tests and probable cases based on positive results on antigen assays reported through February 2, 2021) in close succession compared with those who were diagnosed with TB before the COVID-19 pandemic (between January 1, 2017, and December 31, 2019) or diagnosed with COVID-19 alone (through February 2, 2021). This analysis included</p>	<p>Studio di tipo cross-sectional comparante le caratteristiche cliniche e socio-demografiche tra tre gruppi di pazienti reclutati tra settembre 2019 e dicembre 2020: i) individui che hanno contratto solo COVID-19 (3.4 milioni), ii) individui che hanno contratto la tubercoosi prima della pandemia (6280) e iii) individui diagnosticati di TB e COVID-19 a distanza di massimo 120 giorni l'uno dall'altra (91). In questa popolazione, i soggetti diagnosticati di TB erano più probabilmente appartenenti a minoranze etniche o a classi sociali più basse, mentre il gruppo TB-COVID sembra essere</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786803?resultClick=1>

3 402 713 California residents with COVID-19 alone, 6280 with TB before the pandemic, and 91 with confirmed or probable COVID-19 diagnosed within 120 days of a TB diagnosis (ie, TB/COVID-19).

Among the 91 persons with TB/COVID-19, the median age was 58.0 years (range, 3.0-95.0 years; IQR, 41.0-73.0 years); 52 persons (57.1%) were male; 81 (89.0%) were born outside the US; and 28 (30.8%) were Asian or Pacific Islander, 4 (4.4%) were Black, 55 (60.4%) were Hispanic or Latino, 4 (4.4%) were White. The frequency of reported COVID-19 among those who received a TB diagnosis between September 3, 2019, and December 31, 2020, was 225 of 2210 persons (10.2%), which was similar to that of the general population (3 402 804 of 39 538 223 persons [8.6%]). Compared with persons with TB before the pandemic, those with TB/COVID-19 were more likely to be Hispanic or Latino (2285 of 6279 persons [36.4%; 95% CI, 35.2%-37.6%] vs 55 of 91 persons [60.4%; 95% CI, 49.6%-70.5%], respectively; $P < .001$), reside in low health equity census tracts (1984 of 6027 persons [32.9%; 95% CI, 31.7%-34.1%] vs 40 of 89 persons [44.9%; 95% CI, 34.4%-55.9%]; $P = .003$), live in the US longer before receiving a TB diagnosis (median, 19.7 years [IQR, 7.2-32.3 years] vs 23.1 years [IQR, 15.2-31.5 years]; $P = .03$), and have diabetes (1734 of 6280 persons [27.6%; 95% CI, 26.5%-28.7%] vs 42 of 91 persons [46.2%; 95% CI, 35.6%-56.9%]; $P < .001$). The frequency of

associato ad una mortalità raddoppiata rispetto al gruppo “solo TB” e 20 volte più alta rispetto al gruppo “solo COVID”.

Commento: In questo studio cross-sectional vengono comparati 91 casi di pazienti che hanno avuto una diagnosi di COVID-19 entro 120 giorni da una diagnosi di TB (gruppo TB/COVID) versus 6.280 casi di TB prima della pandemia (gruppo TB) e 3.402.713 casi di COVID nell'arco del 2020 (gruppo COVID). Il gruppo TB/COVID aveva età mediana di 58 anni, era costituito in prevalenza da maschi (57%) e nell'89% dei casi da soggetti nati extra USA, in prevalenza ispanici e latini (60.4%) e solo il 44% di etnia bianca. In questo gruppo la mortalità, aggiustata per età, era più che raddoppiata rispetto al gruppo TB e 20 volte più elevata rispetto al gruppo COVID. Questi dati documentano in modo impressionante come la TB rappresenti un fattore prognostico sfavorevole di mortalità per COVID-19, specie nei maschi appartenenti a minoranze etniche e a classi sociali svantaggiate.

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>deaths among those with TB/COVID-19 successively diagnosed within 30 days (8 of 34 persons [23.5%; 95% CI, 10.8%-41.2%]) was more than twice that of persons with TB before the pandemic (631 of 5545 persons [11.4%; 95% CI, 10.6%-12.2%]; $P = .05$) and 20 times that of persons with COVID-19 alone (42 171 of 3 402 713 persons [1.2%; 95% CI, 1.2%-1.3%]; $P < .001$). Persons with TB/COVID-19 who died were older (median, 81.0 years; IQR, 75.0-85.0 years) than those who survived (median, 54.0 years; IQR, 37.5-68.5 years; $P < .001$). The age-adjusted mortality rate remained higher among persons with TB/COVID-19 (74.2 deaths per 1000 persons; 95% CI, 26.2-122.1 deaths per 1000 persons) compared with either disease alone (TB before the pandemic: 56.3 deaths per 1000 persons [95% CI, 51.2-61.4 deaths per 1000 persons]; COVID-19 only: 17.1 deaths per 1000 persons [95% CI, 16.9-17.2 deaths per 1000 persons]).</p>	
<p>Priscilla KBA et al. <i>CID</i> Duration of SARS-CoV-2 Natural Immunity and Protection against the Delta Variant: A Retrospective Cohort Study</p>	<p>This retrospective cohort study included 325,157 patients tested for coronavirus disease 2019 (COVID-19) via polymerase chain reaction (PCR) from 09 March 2020 to 31 December 2020 (Delta variant analysis) and 152,656 patients tested from 09 March 2020 to 30 August 2020 (long-term effectiveness analysis) with subsequent testing through 09 September 2021. The primary outcome was reinfection, defined as a positive PCR test >90 days after initial positive test.</p>	<p>Studio retrospettivo analizzante i dati di una coorte di 325.157 pazienti sottoposti a test molecolare per SARS-CoV tra il 9 marzo e il 31 dicembre 2020. Di questi, il 15.5% è risultato positivo e, tra i positivi, lo 0.08% si è reinfectato, versus lo 0.5% dei negativi. Tale dato corrisponde ad una protezione, data dall'immunità naturale nei confronti della contagiosa variante Delta, dell'85% fino a 13 mesi.</p> <p>Commento: L'end point primario di questo studio di coorte retrospettivo era il tasso di protezione conferito da una precedente infezione nei confronti della variante Delta. In particolare, sono interessanti i risultati di una analisi di</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab999/6448857?searchresult=1>

Among 325,157 patients tested before 31 December 2020, 50,327 (15.5%) tested positive. After 01 July 2021 (Delta dominant period), 40 (0.08%) of the initially positive and 1,494 (0.5%) of the initially negative patients tested positive. Protection of prior infection against reinfection with Delta was 85.4% (95% CI, 80.0-89.3). For the long-term effectiveness analysis, among 152,656 patients tested before 30 August 2020, 11,186 (7.3%) tested positive. After at least 90 days, 81 (0.7%) of the initially positive patients and 7,167 (5.1%) of the initially negative patients tested positive. Overall protection of previous infection was 85.7% (95% CI, 82.2-88.5) and lasted up to 13 months. Patients over age 65 had slightly lower protection.

efficacia a lungo termine condotta su oltre 150.000 soggetti, di cui il 7.3% era risultato positivo al test PCR effettuato prima del 30 agosto 2020. Tali soggetti sono stati ritestati il 9 settembre 2021, pertanto dopo il 1° luglio 2021, quando la variante Delta è divenuta dominante. Di questi, solo lo 0.7% dei soggetti inizialmente positivi sono risultati positivi (e quindi reinfetti) versus il 5.1% dei soggetti inizialmente negativi. Pertanto la precedente infezione con altra variante presentava un tasso di protezione dell'85.7% fino a 13 mesi versus la reinfezione con variante Delta. Il dato è interessante poiché documenta un tasso di protezione dell'infezione naturale molto elevato, anche superiore a quello conferito da un ciclo di vaccinazione completo, come documentato in altri studi.

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

VACCINI

ESTENSORE : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO

COMMENTO CRITICO : PROF. ANTONIO CASSONE

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Bar-On Y.M. et al.</p> <p>The NEJM</p> <p>Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups</p> <p>https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2115926?articleTools=true</p>	<p>BACKGROUND After promising initial results from the administration of a third (booster) dose of the BNT162b2 messenger RNA vaccine (Pfizer–BioNTech) to persons 60 years of age or older, the booster campaign in Israel was gradually expanded to persons in younger age groups who had received a second dose at least 5 months earlier. METHODS We extracted data for the period from July 30 to October 10, 2021, from the Israel Ministry of Health database regarding 4,696,865 persons 16 years of age or older who had received two doses of BNT162b2 at least 5 months earlier. In the primary analysis, we compared the rates of confirmed coronavirus disease 2019 (Covid-19), severe illness, and</p>	<p>CONTENUTO : Studio analitico retrospettivo, condotto in Israele, utilizzando i dati del Ministero della Salute nel periodo di tempo tra il 30 luglio ed il 10 ottobre 2021, di 4.696.865 persone di età >16aa che avevano ricevuto almeno due dosi di vaccino BNT162b2 per Sars-CoV2 nei 5 mesi precedenti. Tali dati sono stati poi utilizzati in una analisi primaria per comparare il tasso di casi di COVID-19, di malattia severa e di morte nel gruppo denominato booster, in persone sottoposte alla terza dose almeno 12 giorni prima dell'infezione vs un gruppo nonbooster. In una analisi secondaria sono state comparate le medesime variabili nel booster group vs. un early postbooster group, ovvero pazienti vaccinati con la terza dose dai 3 ai 7 giorni prima, il</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

death among those who had received a booster dose at least 12 days earlier (booster group) with the rates among those who had not received a booster (nonbooster group). In a secondary analysis, we compared the rates in the booster group with the rates among those who had received a booster 3 to 7 days earlier (early postbooster group). We used Poisson regression models to estimate rate ratios after adjusting for possible confounding factors. RESULTS The rate of confirmed infection was lower in the booster group than in the nonbooster group by a factor of approximately 10 (range across five age groups, 9.0 to 17.2) and was lower in the booster group than in the early postbooster group by a factor of 4.9 to 10.8. The adjusted rate difference ranged from 57.0 to 89.5 infections per 100,000 person-days in the primary analysis and from 34.4 to 38.3 in the secondary analysis. The rates of severe illness in the primary and secondary analyses were lower in the booster group by a factor of 17.9 (95% confidence interval [CI], 15.1 to 21.2) and 6.5 (95% CI, 5.1 to 8.2), respectively, among those 60 years of age or older and by a factor of 21.7 (95% CI, 10.6 to 44.2) and 3.7 (95% CI, 1.3 to 10.2) among those 40 to 59 years of age. The adjusted rate difference in the primary and secondary analyses was 5.4 and 1.9 cases of severe illness per 100,000 person-days among those 60 years of age or older and 0.6 and 0.1 among those 40 to 59

tutto stratificato per 5 diverse fasce di età. I risultati hanno mostrato che il tasso di infezioni da Sars-CoV2 confermate era inferiore di circa 10 volte nel booster group rispetto al nonbooster, e altresì minore nel booster rispetto all'early postbooster (da 4.9 fino 10.8 volte a seconda delle fasce di età considerate). Il tasso di malattie severe nel booster group era inferiore rispetto al nonbooster ed all'early postbooster rispettivamente di 17.9 e 6.5 volte nelle persone di età superiore ai 60 aa e di 21.7 e 3.7 rispettivamente nella popolazione tra i 40 e i 59 aa. Nella popolazione >60 aa la mortalità nel booster group era inferiore di 14.7 nell'analisi primaria e di 4.9 volte nella secondaria. Risulta quindi che il tasso di infezioni, di malattia severa e mortalità, risultano inferiori nella popolazione vaccinata con tre dosi, a distanza di 12 giorni dal booster.

COMMENTO : Un'analisi retrospettiva ma molto robusta che dimostra l'efficacia della dose booster in Israele in tutte le fasce di età. Non sono inclusi dati di sicurezza.

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>years of age. Among those 60 years of age or older, mortality was lower by a factor of 14.7 (95% CI, 10.0 to 21.4) in the primary analysis and 4.9 (95% CI, 3.1 to 7.9) in the secondary analysis. The adjusted rate difference in the primary and secondary analyses was 2.1 and 0.8 deaths per 100,000 person-days. CONCLUSIONS Across the age groups studied, rates of confirmed Covid-19 and severe illness were substantially lower among participants who received a booster dose of the BNT162b2 vaccine than among those who did not.</p>	
<p>Stuart A. S. V. et al. The Lancet Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial</p>	<p>Methods : Com-COV2 is a single-blind, randomised, non-inferiority trial in which adults aged 50 years and older, previously immunised with a single dose of ChAd or BNT in the community, were randomly assigned (in random blocks of three and six) within these cohorts in a 1:1:1 ratio to receive a second dose intramuscularly (8–12 weeks after the first dose) with the homologous vaccine, m1273, or NVX. The primary endpoint was the geometric mean ratio (GMR) of serum SARS-CoV-2 anti-spike IgG concentrations measured by ELISA in heterologous versus homologous schedules at 28 days after the second dose, with a non-inferiority criterion of the GMR above 0.63 for the one-sided 98.75% CI. The primary analysis was on the per-protocol population, who were seronegative at baseline. Safety analyses were done for all participants who received a dose of study vaccine. The trial is registered with ISRCTN,</p>	<p>CONTENUTO : Trial di non inferiorità, randomizzato, in singolo cieco di fase 2, svolto nel Regno Unito (19 aprile-14 maggio 2021) nel quale adulti di età maggiore di 50 anni (1072 partecipanti), precedentemente vaccinati con una singola dose di BNT o ChAd sono stati randomizzati in tre gruppi con un rapporto di 1 :1 :1 al fine di ricevere una seconda dose I.M. dello stesso vaccino, di m1273 o di NVX (8-12 settimane dopo la prima dose). L'end point primario era una non inferiorità del GMR (superiore 0.63 per il one-sided 98.75% CI, criterio di non inferiorità) delle IgG anti spike nei riceventi il vaccino eterologo vs omologo a 28 giorni dalla seconda dose. Nel gruppo vaccinato con ChAd (prima dose) la GMC a 28 giorni dalla seconda dose con m 1273 o NVX risultava non inferiore a quello dei riceventi la dose omologa (GMR 10.2, one-sided 98.75% CI 8.4 to ∞ per</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902718-5>

number 27841311. Findings : Between April 19 and May 14, 2021, 1072 participants were enrolled at a median of 9.4 weeks after receipt of a single dose of ChAd (n=540, 47% female) or BNT (n=532, 40% female). In ChAd-primed participants, geometric mean concentration (GMC) 28 days after a boost of SARS-CoV-2 anti-spike IgG in recipients of ChAd/m1273 (20 114 ELISA laboratory units [ELU]/mL [95% CI 18160 to 22279]) and ChAd/NVX (5597 ELU/mL [4756 to 6586]) was non-inferior to that of ChAd/ChAd recipients (1971 ELU/mL [1718 to 2262]) with a GMR of 10.2 (one-sided 98.75% CI 8.4 to ∞) for ChAd/m1273 and 2.8 (2.2 to ∞) for ChAd/NVX, compared with ChAd/ChAd. In BNT-primed participants, non-inferiority was shown for BNT/m1273 (GMC 22978 ELU/mL [95% CI 20597 to 25636]) but not for BNT/NVX (8874 ELU/mL [7391 to 10654]), compared with BNT/BNT (16 929 ELU/mL [15025 to 19075]) with a GMR of 1.3 (one-sided 98.75% CI 1.1 to ∞) for BNT/m1273 and 0.5 (0.4 to ∞) for BNT/NVX, compared with BNT/BNT; however, NVX still induced an 18-fold rise in GMC 28 days after vaccination. There were 15 serious adverse events, none considered related to immunisation. Interpretation: Heterologous second dosing with m1273, but not NVX, increased transient systemic reactogenicity compared with homologous schedules. Multiple vaccines are appropriate to complete primary immunisation following priming with BNT or ChAd, facilitating rapid vaccine deployment globally and supporting recognition of such schedules for vaccine certification.

m1273 e 2.8 per NVX). Nella popolazione vaccinata con BNT veniva dimostrata allo stesso modo una non inferiorità nei riceventi m1273 vs. 2 dosi di BNT ma non nel gruppo vaccinato con NVX come seconda dose, nonostante una buona risposta anticorpale elicitata da quest'ultimo a 28 giorni. In totale sono stati segnalati 15 eventi avversi severi, con un profilo di sicurezza buono per entrambi i gruppi eterologhi. I risultati mostrano che un ciclo vaccinale eterologo, in particolare con m1273 come seconda dose in vaccinati con BNT e ChAd risulta essere una strategia percorribile ed efficace al fine di rendere più rapida una immunizzazione a livello globale.

COMMENTO : Studio molto interessante che dimostra la possibilità di immunizzazione primaria eterologa, cioè una seconda dose con vaccino diverso dalla prima. L'end point è la non inferiorità in termini di risposte immuni fra recipienti vaccinazione eterologa rispetto all'omologa. Come seconda dose viene usato il vaccino Novavax, od il vaccino Moderna mentre come prima dose sono usati i vaccini Asta-Zeneca (ChadOx) e Pfizer Biontechancora non approvato in Europa o negli States. In termini immunologici, l'eterologa Astra-Zeneca-Novavax è non inferiore all'omologa ma la non inferiorità non è raggiunta da Novavax come seconda dose quando la prima è Pfizer. Comunque sempre, la seconda di Novavax è meno reattogena. I dati suggeriscono che Novavax può anche potenziare immunologicamente

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

		<p>l'immunizzazione con Chadox e la rende più sicura, delineando per questo vaccino proteico soprattutto l'uso come richiamo.</p>
<p>Arbel R. et al. The NEJM BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19 https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2115624?articleTools=true</p>	<p>The emergence of the B.1.617.2 (delta) variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and the reduced effectiveness over time of the BNT162b2 vaccine (Pfizer–BioNTech) led to a resurgence of coronavirus disease 2019 (Covid-19) cases in populations that had been vaccinated early. On July 30, 2021, the Israeli Ministry of Health approved the use of a third dose of BNT162b2 (booster) to cope with this resurgence. Evidence regarding the effectiveness of the booster in lowering mortality due to Covid-19 is still needed. METHODS We obtained data for all members of Clalit Health Services who were 50 years of age or older at the start of the study and had received two doses of BNT162b2 at least 5 months earlier. The mortality due to Covid-19 among participants who received the booster during the study period (booster group) was compared with that among participants who did not receive the booster (nonbooster group). A Cox proportional-hazards regression model with time-dependent covariates was used to estimate the association of booster status with death due to Covid-19, with adjustment for sociodemographic factors and coexisting conditions. RESULTS A total of 843,208 participants met the eligibility criteria, of whom 758,118 (90%) received the booster during the 54-day study period. Death due to Covid-19 occurred in 65 participants in the booster group (0.16 per 100,000</p>	<p>CONTENUTO : Studio analitico retrospettivo svolto in Israele, utilizzando i dati del Clalit Health Services riguardanti una popolazione di età superiore a 50 aa vaccinata con due dosi di BNT162b2 almeno 5 mesi prima del periodo di studio (6 agosto- 29 settembre). Sono stati comparati i tassi di mortalità legata al COVID-19 nel gruppo ricevente la dose booster vs. gruppo non booster, mediante un modello dei rischi proporzionali di Cox con covariate tempo-dipendenti, aggiustato per fattori sociodemografici e condizioni coesistenti. 758.118 persone (90%) delle 843.208 eleggibili hanno ricevuto la dose booster nei 54 giorni di studio. Sono stati osservati 65 decessi nel gruppo booster contro i 137 nel gruppo non-booster con un HR aggiustato di 0.10 del gruppo booster comparato al nonbooster. In conclusione i partecipanti che avevano ricevuto una dose booster a 5 mesi dalla seconda di BNT162b2 avevano una mortalità inferiore del 90% rispetto al gruppo non ricevente la terza dose.</p> <p>COMMENTO : E' uno studio sull'efficacia della terza dose del vaccino Pfizer-BNT nel limitare il rischio di morte rispetto a chi ha ricevuto solo le due dosi dell'immunizzazione primaria. La differenza vantaggio del booster è di circa il 90%, quindi elevata, soprattutto considerato che si tratta della variante delta. Tuttavia questa stima riguarda soggetti</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>persons per day) and in 137 participants in the nonbooster group (2.98 per 100,000 persons per day). The adjusted hazard ratio for death due to Covid-19 in the booster group, as compared with the nonbooster group, was 0.10 (95% confidence interval, 0.07 to 0.14; P <0.001) CONCLUSIONS Participants who received a booster at least 5 months after a second dose of BNT162b2 had 90% lower mortality due to Covid-19 than participants who did not receive a booster.</p>	<p>dopo pochi giorni dalla terza dose, quindi non c'è alcuna previsione di un possibile calo di protezione e riguarda solo pazienti da 50 anni in su. Niente si dice della sicurezza della terza dose. Per ultimo, è interessante che il rischio di infezione dopo la terza dose è più basso (circa 5 volte) di quelli che hanno fatto solo due dosi, ma non si abbassa quanto il rischio di decesso, ad ulteriore dimostrazione della relativa incapacità del Vaccino di bloccare l'infezione (gli Autori non discutono questo end point secondario)</p>
<p>Elie Dolgin Nature Omicron is supercharging the COVID vaccine booster debate https://www.nature.com/articles/d41586-021-03592-2</p>	<p>Non disponibile</p>	<p>CONTENUTO : Articolo pubblicato su Nature finalizzato ad analizzare le attuali strategie vaccinali, la disparità tra l'allocazione delle dosi vaccinali nei vari paesi del mondo ed il possibile approccio diversificato e specifico, con l'introduzione di nuovi composti vaccinali, per le VOC in circolazione, in particolare l'Omicron. COMMENTO : dovrebbe essere letto integralmente da tutti gli stake-holders di politica sanitaria.</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

CLINICA E FISIOPATOLOGIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Roberto Cauda

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Rocco JM et al</p> <p><i>Clinical Infectious Diseases</i></p> <p>Hyperinflammatory syndromes after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in individuals with underlying immune dysregulation</p> <p>https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab1024/6459155</p>	<p>The development of effective SARS-CoV-2 mRNA vaccines has been a significant accomplishment. Adverse events are extremely rare, but continued surveillance is important, especially in at-risk populations. In 5-patients with preexisting immune dysregulation, hyperinflammatory syndromes, including hemophagocytic lymphohistiocytosis, developed after SARS-CoV-2 mRNA vaccination. Early recognition of this rare condition is essential.</p>	<p>Case report di 5 pazienti con patologie autoimmunitarie preesistenti che hanno sviluppato sindromi iperinflammatorie, inclusa linfoistocitosi emofagocitica, dopo vaccinazione ad mRNA anti-SARS-CoV-2. La diagnosi precoce di questa condizione clinica è essenziale per instaurare un trattamento precoce e di conseguenza per la prognosi del paziente.</p> <p>Commento: Cinque soggetti con preesistente patologia autoimmunitaria hanno sviluppato sindromi iperinflammatorie ed anche la linfoistocitosi ematofagica (condizione questa molto rara) dopo la vaccinazione con vaccini anti SARS-CoV-2 a mRNA. Come correttamente rimarcato nell'articolo, si tratta di eventi estremamente rari di cui bisogna essere a</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

		<p>conoscenza per poterli precocemente riconoscere e trattare.</p>
<p>Clinical Infectious Diseases Butt AA et al Rate and Risk Factors for Severe/Critical Disease Among Fully Vaccinated Persons with Breakthrough SARS-CoV-2 Infection in a High-risk National Population https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab1023/6459161</p>	<p>Background Breakthrough SARS-CoV-2 infections after vaccination have been reported. Outcomes among persons with breakthrough infection are poorly understood.</p> <p>Methods We identified all Veterans with a confirmed SARS-CoV-2 infection >14 days after the second dose of an mRNA vaccine between December 15, 2020 and June 30, 2021, and propensity-score matched unvaccinated controls with SARS-CoV-2 infection. Primary outcome was severe/critical disease, defined as admission to an intensive care unit, mechanical ventilation, or death within 28 days of diagnosis or during index hospitalization.</p> <p>Results Among 502,780 vaccinated and 599,974 unvaccinated persons, there were 2,332 (0.5%) breakthrough infections in the vaccinated group and 40,540 (6.8%) infections in the unvaccinated group over a follow up period of 69,083 person-days in each group. Among these groups, we identified 1,728 vaccinated persons with breakthrough infection (cases) and 1,728 propensity-score matched unvaccinated controls with infection. Among the former, 95 (5.5%) persons met the criteria for severe/critical disease, while 200 (11.6%) persons met the criteria among the latter group. Incidence rate for severe/critical disease per 1,000 person-days</p>	<p>Studio retrospettivo caso-controllo con l'obiettivo di valutare la gravità clinica dell'infezione da SARS-CoV-2 in persone precedentemente vaccinate, in termini di ricovero in terapia intensiva, necessità di ventilazione meccanica e morte entro 28 giorni o durante l'ospedalizzazione. Nello studio sono state incluse 1728 persone vaccinate con infezione da SARS-CoV-2, messe a confronto con 1728 persone non vaccinate matchate secondo propensity-score. I risultati mostrano un tasso di incidenza di malattia severa/critica per 1000 giorni-paziente di 0.55 nei soggetti vaccinati e di 1.22 nei soggetti non vaccinati ($p < 0.0001$). Il rischio di malattia severa/critica aumenta con l'età ed è maggiore nei pazienti con ≥ 4 comorbidità, mentre è significativamente minore nei soggetti vaccinati.</p> <p>Commento: Si tratta di un interessante studio caso-controllo anche se condotto in maniera retrospettiva. Vengono comparati gravità clinica e spesa come ricovero in terapia intensiva,</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>(95% CI) was 0.55 (0.45-0.68) among the former and 1.22 (1.07-1.41) among the latter group (P<0.0001). Risk was higher (HR, 95% CI) with increasing age (per 10-year increase 1.25; 1.11-1.41), and those with ≥ 4 comorbidities (2.85; 1.49-5.43), while being vaccinated was associated with strong protection against severe/critical disease (HR 0.41; 0.32-0.52).</p> <p>Conclusion</p> <p>Rate of severe/critical disease is higher among older persons and those with ≥ 4 comorbidities, but lower among fully vaccinated persons with breakthrough infection compared with unvaccinated controls who develop infection.</p>	<p>necessità di ventilazione meccanica e morte entro 28 giorni o nel caso dell'ospedalizzazione nel gruppo dei vaccinati nei confronti dei non vaccinati. Lo studio piuttosto numeroso (ha incluso oltre 1200 soggetti) ha mostrato l'efficacia della vaccinazione nel prevenire le forme gravi di malattia. Anche se il rischio aumentava con l'età e con la presenza di un certo numero di co-morbidità, le persone vaccinate avevano un livello di protezione più alto rispetto a chi non era vaccinato.</p>
<p>Fang X et al</p> <p>Journal of Infection</p> <p>Post-sequelae one year after hospital discharge among older COVID-19 patients: a multi-center prospective cohort study</p> <p>https://www.journalofinfection.com/action/showPdf?pii=S0163-4453%2821%2900596-X</p>	<p>Background: To systematically evaluate the prevalence of post-sequelae and chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT) scoring one year after hospital discharge among older COVID-19 patients, as well as potential risk factors.</p> <p>Methods: A multi-center prospective cohort study involving 1,233 eligible older COVID-19 patients was conducted. All patients were followed-up between Mar 1, 2021 and Mar 20, 2021. CAT scoring was adopted to measure symptom burden in COVID-19 patients.</p> <p>Results: Of the 1233 eligible cases, 630 (51.1%) reported at least one sequelae. The top six post-sequelae included fatigue (32.4%), sweating (20.0%), chest tightness (15.8%), anxiety (11.4%), myalgia (9.0%), and cough (5.8%). Severe patients had significantly higher percentage of fatigue, sweating, chest tightness, myalgia, and cough (P<0.05), while anxiety was universal in all subjects.</p> <p>Sweating, anxiety, palpitation, edema of lower limbs, smell</p>	<p>Studio prospettico multicentrico di coorte su 1233 pazienti con COVID-19 con un'età maggiore di 60 anni con l'obiettivo di valutare la prevalenza di sequele e di sintomi post-COVID (valutati tramite CAT-scoring) dopo un anno dalla dimissione. La gravità della malattia durante il ricovero e l'età contribuiscono ad aumentare il rischio di sequele post-COVID ed il numero di sintomi riportati a un anno dalla dimissione (CAT scores ≥ 10), mentre viene dimostrata una riduzione del tasso di prevalenza dei sintomi nella durata del follow-up.</p> <p>Commento: Il long COVID con tutte le sue multiformi manifestazioni cliniche, rappresenta una realtà con la quale i clinici si debbono</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

reduction, and taste change were emerging sequelae. Disease severity during hospitalization (OR: 1.46, 95% CI: 1.15-1.84, P=0.002), and follow-up time (OR: 0.71, 95% CI: 0.50-0.99, P=0.043) were independently associated with risk of post-sequelae, while disease severity during hospitalization was significantly associated with increased risk of emerging sequelae (OR: 1.33, 95% CI: 1.03-1.71, P=0.029). The median of CAT score was 2 (0–5) in all patients, and a total of 120 patients (9.7%) had CAT scores ≥ 10 . Disease severity during hospitalization (OR: 1.81, 95% CI: 1.23-2.67, P=0.003) and age (OR: 1.07, 95% CI: 1.04-1.09, P<0.001) were significantly associated with increased risk of CAT scores ≥ 10 .

Conclusions: While the dramatic decline in the prevalence rate of persistent symptoms is reassuring, new sequelae among older COVID-19 patients cannot be ignored. Disease severity during hospitalization, age, and follow-up time contributed to the risk of post-sequelae and CAT scoring one year after hospital discharge among older COVID-19 patients. Our study provides valuable clues for long-term post-sequelae of the older COVID-19 patients, as well as their risk factors.

quotidianamente confrontare. Questo studio multicentrico significativo per numerosità e durata dell'osservazione (1 anno dall'evento acuto) permette di stabilire che gravità di malattia, età, numero di sintomi al momento della diagnosi (con uno score >10) aumentavano il rischio della durata dei sintomi causando il Long-COVID.

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

ESTENSORE : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO CICOZZI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Englum, B.R.; et al. Cancer Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis of new cancers: A national multicenter study of the Veterans Affairs Healthcare System. https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.34011</p>	<p>BACKGROUND: The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused disruptions in treatment for cancer. Less is known about its impact on new cancer diagnoses, where delays could cause worsening long-term outcomes. This study quantifies decreases in encounters related to prostate, lung, bladder and colorectal cancers, procedures that facilitate their diagnosis, and new diagnoses of those cancers in the COVID era compared to pre-COVID era. METHODS: All</p>	<p>Studio sugli effetti del COVID-19 sulla diagnostica delle 4 principali neoplasie negli stati uniti (prostata, polmone, vescica e colon-retto). Si evidenzia nel 2020 una riduzione del numero delle procedure, specialmente le colonscopie, ma anche altre procedure invasive come le biopsie prostatiche e le cistoscopie, necessarie per la diagnosi delle relative neoplasie. Insieme al calo del numero di procedure si osserva una riduzione del numero di diagnosi.</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

encounters at Veterans' Affairs facilities nationwide from 2016 through 2020 were reviewed. The authors quantified trends in new diagnoses of cancer and in procedures facilitating their diagnosis, from January 1, 2018 onward. Using 2018 to 2019 as baseline, reductions in procedures and new cancer diagnoses in 2020 were estimated. Calculated absolute and percentage differences in annual volume and observed-to-expected volume ratios were calculated. Heat maps and funnel plots of volume changes were generated. RESULTS: From 2018 through 2020, there were 4.1 million cancer-related encounters, 3.9 million relevant procedures, and 251,647 new cancers diagnosed. Compared to the annual averages in 2018 through 2019, colonoscopies in 2020 decreased by 45% whereas prostate biopsies, chest computed tomography scans, and cystoscopies decreased by 29%, 10%, and 21%, respectively. New cancer diagnoses decreased by 13% to 23%. These drops varied by state and continued to accumulate despite reductions in pandemic-related restrictions. CONCLUSION: The authors identified substantial reductions in procedures used to diagnose cancer and subsequent reductions in new diagnoses of cancer across the United States because of the COVID-19 pandemic. A nomogram is provided to identify and resolve these

Le conseguenze di questo trend negativo e dunque il ritardo diagnostico potrebbe portare ad un incremento della mortalità.

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>unmet health care needs and avoid worse long-term cancer outcomes. LAY SUMMARY: The disruptions due to the COVID-19 pandemic have led to substantial reductions in new cancers being diagnosed. This study quantifies those reductions in a national health care system and offers a method for understanding the backlog of cases and the resources needed to resolve them.</p>	
<p>Aregu, M.B.; et al. Heliyon Safe water supply challenges for hand hygiene in the prevention of COVID-19 in Southern Nations, Nationalities, and People's Region (SNNPR), Ethiopia. https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2405-8440%2821%2902533-0</p>	<p>Background: Proper hand hygiene practices are critical in disease prevention and control, including preventing the spread of the COVID-19 pandemic, but according to a recent global report, three billion people lack access to basic hand washing facilities (soap and water) at home. Therefore, this study aimed to determine the challenges related to safe and adequate water provision for hand hygiene in the prevention of COVID-19 in Gedeo Zone, SNNPR, Ethiopia.</p> <p>Methods: An institutional-based cross-sectional study design was used to assess the challenges associated with safe water supply in the prevention of COVID-19 in Gedeo Zone. Simple random sampling was used. The water sector's challenges were assessed using in-depth interviews with key informants. Water samples were collected from hand washing stations using a sterile bottle and the standard tap water sampling procedure. Bacterial</p>	<p>Questo studio Etiope mette in luce come un gesto banale, ma fondamentale per la prevenzione della trasmissione di SARS-CoV-2 come il lavaggio delle mani sia gravato da minacce per la salute in contesti come quello Africano dove l'acqua, quando disponibile, spesso non è sicura.</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

analysis was carried out using membrane filtration techniques. The Wagtech Palin test and the Delagua portable water testing kit procedure was used to analyze World Health Organization (WHO) critical physicochemical parameters.

Result: The physicochemical analysis of the sample water from the hand washing facilities reveals that the pH (6.5–8) is within the WHO guideline in all samples except Gedeb town (11.1%). The residual chlorine in the samples was less than 0.2 mg/l, which is below the standard in all towns, but 15.8% of the samples in Wonago town were between 0.2–0.5mg/l. Faecal coliforms were not found in 27.5%, 21.0%, 16.6%, and 40.7% of the samples collected in Dilla, Wonago, Yirgachefe, and Gedeb town, respectively. The remaining samples were all positive for faecal coliforms. Unbalanced demand versus supply, inaccessibility, supply interruptions, financial constraints, a scarcity of competent human resources, a lack of regular water quality assessments, and a lack of stakeholder support were all identified as major challenges by all water sectors of the study towns. The majority of hand washing water samples from all of the study towns were bacteriologically unsafe. The water sector must work hard to ensure that the community has safe drinking

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>water. All responsible bodies and potential stakeholders must support the water sectors in the Gedeo zone.</p>	
<p>Callaway, E.; Ledford, H. Nature How bad is Omicron? What scientists know so far. https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-03614-z/d41586-021-03614-z.pdf</p>	<p>Not available</p>	<p>Aggiornamento su quanto attualmente si può ipotizzare sul comportamento della variante Omicron tratto dalla rivista Nature. I dati ad oggi sono scarsi e, ad esempio per quanto riguarda la severità della malattia da Omicron che non sembrerebbe superiore ad altre varianti preesistenti, sono tratti dalla popolazione Sudafricana, con età media giovane e in larga parte già esposta in precedenza a SARS-CoV-2.</p>
<p>Hsu, L.; et al. Vaccines (Basel) COVID-19 Breakthrough Infections and Transmission Risk: Real-World Data Analyses from Germany's Largest Public Health Department (Cologne). file:///C:/Users/Paola%20Del%20Giacomo/Downloads/vaccines-09-01267-v2%20(1).pdf</p>	<p>Background and Methods: Vaccination is currently considered the most successful strategy for combating the SARS-CoV-2 virus. According to short-term clinical trials, protection against infection is estimated to reach up to 95% after complete vaccination (≥ 14 days after receipt of all recommended COVID-19 vaccine doses). Nevertheless, infections despite vaccination, so-called breakthrough infections, are documented. Even though they are more likely to have a milder or even asymptomatic course, the assessment of further transmission is highly relevant for successful containment. Therefore, we calculated the real-world transmission</p>	<p>Studio tedesco di real life sull'efficacia dei vaccini in termine di trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2. Il vaccino (che in questo studio era per circa l'80% Pfizer-BioNTech, per il 20% circa altri vaccini) riduce di due terzi la trasmissione dell'infezione. Un limite di questo studio è il fatto che sia stato effettuato quando il numero di soggetti completamente vaccinati infettati dalla variante Delta, era ancora basso. Ulteriori variabili non considerate sono l'influenza dell'età e del tempo trascorso dal vaccino come fattori che possono diminuire l'efficacia della vaccinazione.</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

risk from fully vaccinated patients (vaccination group, VG) to their close contacts (CP) compared with the risk from unvaccinated reference persons matched according to age, sex, and virus type (control group = CG) utilizing data from Cologne's health department. Results: A total of 357 breakthrough infections occurred among Cologne residents between 27 December 2020 (the date of the first vaccination in Cologne) and 6 August 2021. Of the 979 CPs in VG, 99 (10.1%) became infected. In CG, 303 of 802 CPs (37.8%) became infected. Factors promoting transmission included non-vaccinated status ($\beta = 0.237$; $p < 0.001$), male sex ($\beta = 0.079$; $p = 0.049$), the presence of symptoms ($\beta = -0.125$; $p = 0.005$), and lower cycle threshold value ($\beta = -0.125$; $p = 0.032$). This model explained 14.0% of the variance (corr. R^2). Conclusion: The number of transmissions from unvaccinated controls was three times higher than from fully vaccinated patients. These real-world data underscore the importance of vaccination in enabling the relaxation of stringent and restrictive general pandemic control measures.

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

PEDIATRIA

ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI

COMMENTO CRITICO : PROF. ANDREA PESSION

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Dongngan T. Truong et al.</p> <p>CIRCULATION</p> <p>Clinically Suspected Myocarditis Temporally Related to COVID-19 Vaccination in Adolescents and Young Adults</p>	<p>Background: Understanding the clinical course and short-term outcomes of suspected myocarditis following COVID-19 vaccination has important public health implications in the decision to vaccinate youth.</p> <p>Methods: We retrospectively collected data on patients <21 years-old presenting before 7/4/2021 with suspected myocarditis within 30 days of COVID-19 vaccination. Lake Louise criteria were used for cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) findings. Myocarditis cases were classified as confirmed or probable based on the Centers for Disease Control and Prevention definitions.</p> <p>Results: We report on 139 adolescents and young adults with 140 episodes of suspected myocarditis (49 confirmed, 91</p>	<p>CONTENUTO : Studio restrospektivo condotto su 139 pazienti di età inferiore a 21 anni con sospetta miocardite entro 30 giorni dalla vaccinazione COVID-19 (49 confermati, 91 probabili) in 26 centri in US e Canada. L'età media era di 15,8 anni. La sospetta miocardite si è verificata in 136 pazienti (97,8%) dopo il vaccino a mRNA, di cui 131 (94,2%) dopo il vaccino Pfizer-Biontech; nel 91,4% dei casi si è verificato dopo la seconda dose. I sintomi insorgevano in media 2 gg dopo la vaccinazione, il più comune era il dolore toracico (99,3%). I pazienti sono stati trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei (81,3%), immunoglobuline endovenose (21,6%), glucocorticoidi (21,6%), colchicina (7,9%) o senza terapie antinfiammatorie (8,6%). Il 18,7% sono stati ricoverati in</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056583>

probable) at 26 centers. Most patients were male (N=126, 90.6%) and White (N=92, 66.2%); 29 (20.9%) were Hispanic; and median age was 15.8 years (range 12.1-20.3, IQR 14.5-17.0). Suspected myocarditis occurred in 136 patients (97.8%) following mRNA vaccine, with 131 (94.2%) following the Pfizer-BioNTech vaccine; 128 (91.4%) occurred after the 2nd dose. Symptoms started a median of 2 days (range 0-22, IQR 1-3) after vaccination. The most common symptom was chest pain (99.3%). Patients were treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (81.3%), intravenous immunoglobulin (21.6%), glucocorticoids (21.6%), colchicine (7.9%) or no anti-inflammatory therapies (8.6%). Twenty-six patients (18.7%) were in the ICU, two were treated with inotropic/vasoactive support, and none required ECMO or died. Median hospital stay was 2 days (range 0-10, IQR 2-3). All patients had elevated troponin I (N=111, 8.12 ng/mL, IQR 3.50-15.90) or T (N=28, 0.61 ng/mL, IQR 0.25-1.30); 69.8% had abnormal electrocardiograms and/or arrhythmias (7 with non-sustained ventricular tachycardia); and 18.7% had left ventricular ejection fraction (LVEF) <55% on echocardiogram. Of 97 patients who underwent cMRI at median 5 days (range 0-88, IQR 3-17) from symptom onset, 75 (77.3%) had abnormal findings: 74 (76.3%) had late gadolinium enhancement, 54 (55.7%) had myocardial edema, and 49 (50.5%) met Lake Louise criteria. Among 26 patients with LVEF <55% on echocardiogram, all with follow-up had normalized function (N=25).

terapia intensiva, due sono stati trattati con supporto inotropo/vasoattivo, e nessuno ha richiesto ECMO o è morto. La degenza media è stata di 2 giorni. Il 69,8% aveva alterazioni all'elettrocardiogrammi e/o aritmie e il 18,7% aveva una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) <55% all'ecocardiogramma che si normalizzava completamente al controllo di follow-up.

COMMENTO La miocardite è stata stata associata a diversi vaccini, quali quelli per il vaiolo e l'influenza, mentre i dati sono ancora molto limitati per quanto riguarda sintomi, decorso clinico e gli esiti a breve termine della miocardite dopo la vaccinazione COVID-19. Rari casi di miocardite sono stati riportati in soggetti adulti dopo la vaccinazione COVID-19; con un massimo di frequenza nei maschi <30 anni, ma dal momento che il vaccino COVID-19 di Pfizer-BioNTech ha ottenuto l'autorizzazione anche per i giovani > 12 anni, miocarditi temporalmente collegata al vaccino sono state riportate anche negli adolescenti. Questo lavoro dimostra come la miocardite temporalmente legata alla vaccinazione per la COVID-19 sia caratterizzata da una malattia lieve con una rapida (2 giorni) risoluzione dei sintomi nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, gli Autori sottolineano come ancora manchino dati sugli esiti a lungo termine. Sono quanto mai necessari e urgenti studi che si concentrano sulla determinazione di fattori di rischio e meccanismi di sviluppo della miocardite, in particolare perché i vaccini COVID19 sono

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>Conclusions: Most cases of suspected COVID-19 vaccine myocarditis occurring in persons <21 years have a mild clinical course with rapid resolution of symptoms. Abnormal findings on cMRI were frequent. Future studies should evaluate risk factors, mechanisms, and long-term outcomes.</p>	<p>diventati disponibili anche per i bambini più piccoli che potrebbero essere una popolazione a rischio ancora maggiore stante il suggestivo incremento in misura inversa all'età del soggetto vaccinato.</p>
<p>Madhura S Rane et al. JAMA Pediatr. Intention to Vaccinate Children Against COVID-19 Among Vaccinated and Unvaccinated US Parents file:///C:/Users/francesca.raffaelli/Downloads/jamapediatrics_rane_2021_id_210032_1636646452.34233.pdf</p>	<p>This study examines parental intention to vaccinate children against COVID-19 and related sociodemographic factors in a national sample of US parents.</p>	<p>CONTENUTO: Studio condotto negli Stati Uniti in cui è stato chiesto ai genitori di bambini di età compresa tra 2 e 17 anni lo stato di vaccinazione dei propri figli e/o se avessero intenzione di vaccinarli per il COVID-19. Nel giugno 2021, il 74,4% dei genitori erano disposti al vaccino/vaccinati, mentre il 25,6% erano titubanti. Il 48% dei bambini di età compresa tra 12 e 15 anni e il 58% di età tra 16 e 17 anni aveva ricevuto almeno 1 dose di vaccino COVID-19. I genitori disposti al vaccino/vaccinati avevano maggiori probabilità di aver già vaccinato i loro figli o di volerli vaccinare immediatamente una volta diventati idonei, rispetto ai genitori che avevano mostrato esitazione. Tra i genitori disposti al vaccino/vaccinati, il 10% non vaccinerebbe immediatamente i propri figli. La ragione più comune dell'esitazione era la preoccupazione per gli effetti negativi a lungo termine. I genitori dei bambini in età scolare che hanno frequentato la scuola parzialmente o completamente a distanza, e quelli che hanno avuto una precedente infezione da COVID-19 o che conoscevano qualcuno che è deceduto per COVID-19, hanno manifestato una maggiore disponibilità alla vaccinazione dei propri figli.</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

		<p>COMMENTO: La causa principale di esitazione vaccinale per i genitori di minori eleggibili alla vaccinazione è di tipo culturale e basata sul timore di effetti collaterali di un vaccino di nuova formulazione testato su una coorte sperimentale limitata e controllata per un periodo di osservazione relativamente breve rispetto alla aspettativa di vita di un minore. Sul versante opposto, gli effetti collaterali legati all'impossibilità di frequentare la scuola o dipendenti dall'isolamento non sono sufficientemente noti e comunque non tali da superare il timore di una tossicità a medio lungo termine imprevedibile. I pediatri sono dunque chiamati ad un'attenta comunicazione in merito al rapporto rischio potenziale/beneficio reale della vaccinazione estesa anche a bambini in età scolare soprattutto per ridurre la circolazione del virus e limitare gli effetti dell'infezione in generale e oggi soprattutto in età pediatrica, richiamando in particolare i rischi di MIS-C, long COVID, e soprattutto gli effetti dannosi certi di carattere neuropsichico.</p>
<p>McDaniel, Charles Griffin et al.</p> <p>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</p> <p>Coagulation Abnormalities and Clinical Complications in</p>	<p>Given the limited information on the coagulation abnormalities of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in pediatric patients, we designed a systematic review to evaluate this topic. A comprehensive literature search was conducted for "SARS-CoV-2," "coagulopathy," and "pediatrics." Two authors independently screened the articles that the search returned for bleeding, thrombosis, anticoagulant and/or antiplatelet usage, and abnormal laboratory markers in pediatric patients with SARS-</p>	<p>CONTENUTO: Revisione sistematica della letteratura con l'obiettivo di analizzare i dati finora disponibili riguardanti le alterazioni della coagulazione dovute all'infezione da Sars-CoV-2 nei bambini. Trentaquattro (27%) studi hanno riportato complicanze trombotiche in 504 pazienti, di cui la sede più comune era quella cerebrale. Trentuno (25%) studi hanno riportato sanguinamenti in 410 pazienti, i più comuni quelli cutanei. Novantotto (78%) studi hanno riportato valori di laboratorio anomali in 6580 pazienti, i più comuni erano i</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

<p>Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review of 48,322 Patients.</p> <p>https://journals.lww.com/jpho-online/Abstract/9000/Coagulation_Abnormalities_and_Clinical.96713.aspx</p>	<p>CoV-2, and the authors then extracted the relevant data. One hundred twenty-six publications were included. Thirty-four (27%) studies reported thrombotic complications in 504 patients. Thirty-one (25%) studies reported bleeding complications in 410 patients. Ninety-eight (78%) studies reported abnormal laboratory values in 6580 patients. Finally, 56 (44%) studies reported anticoagulant and/or antiplatelet usage in 3124 patients. The variety of laboratory abnormalities and coagulation complications associated with SARS-CoV-2 presented in this review highlights the complexity and variability of the disease presentation in infants and children.</p>	<p>livelli aumentati di d-dimero. Infine, 56 (44%) studi hanno riportato l'uso di anticoagulante e/o antiaggregante in 3124 pazienti.</p> <p>COMMENTO: Questa revisione sistemataica della letteratura inerente la COVID-19 conferma anche nel bambino la presenza di alterazioni della coagulazione, circa 3/4 dei casi, in 1/3 dei quali si quadri trombotici specie cerebrali ed emorragici specie cutanei. Queste alterazioni però non possono essere assunte come identiche a quelle della popolazione adulta a causa delle differenze legate all'età nel sistema di coagulazione. Rispetto agli adulti: a) lattanti e neonati hanno concentrazioni più basse di fattori di coagulazione, un tempo di formazione del coagulo prolungato e diverse strutture del coagulo di fibrina rispetto agli adulti; b) i bambini presentano espressione incompleta dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), il recettore attraverso il quale il SARS-CoV-2 entra nelle cellule, che può ridurre l'infettività e rendere il loro sistema immunitario più efficiente nel rispondere alla SARS-COV-2. Per quanto riguarda le alterazioni nei valori di laboratorio nei pazienti pediatrici con SARS-CoV-2 queste si dimostrano sono coerenti con quelle che si verificano negli adulti. Anche la terapia è condotta sulla falsa riga di quello che si è fatto nella popolazione adulta in rapporto alla severità. In età pediatrica però resta il dilemma circa l'utilizzo di anticoagulanti terapeutici e/o antiaggreganti piastrinici.</p>
---	--	---

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

Tuttavia, l'anticoagulazione profilattica (più spesso con eparina a basso peso molecolare) è associata a una diminuzione della mortalità senza aumento del rischio di eventi emorragici gravi. Nei neonati e nei bambini, potrebbe comunque esserci un ruolo per un'inibizione più mirata di alcuni fattori quali: IXa, Xa, Xia.

Stante la complessità dei meccanismi attivati, profilassi e trattamento della coagulazione in età pediatrica resta uno dei aspetti più sfidanti di questa malattia virale.

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

CLINICA E TERAPIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Carlo Torti

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Ospina-Tascon GA et al JAMA Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19 A Randomized Clinical Trial</p>	<p>Importance The effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy has not been established in the setting of severe COVID-19. Objective To determine the effect of high-flow oxygen therapy through a nasal cannula compared with conventional oxygen therapy on need for endotracheal intubation and clinical recovery in severe COVID-19. Design, Setting, and Participants Randomized, open-label clinical trial conducted in emergency and intensive care units in 3 hospitals in Colombia. A total of 220 adults with respiratory distress and a ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen of less than 200 due to COVID-19 were randomized from August 2020 to January 2021, with last follow-up on February 10, 2021.</p>	<p>Trial clinico randomizzato open-label in cui sono stati inclusi 220 pazienti con distress respiratorio da COVID-19 con un rapporto tra pressione parziale di ossigeno arterioso e frazione di ossigeno inalato (P/F) <200, con l'obiettivo di valutare l'effetto dell'ossigenoterapia con cannule nasali ad alti flussi vs ossigenoterapia convenzionale in termini di necessità di intubazione e risposta clinica.</p> <p>Nello studio viene dimostrato che l'utilizzo di ossigeno ad alti flussi tramite cannule nasali riduce significativamente la necessità di ventilazione meccanica e il tempo di guarigione clinica se confrontato con l'ossigenoterapia convenzionale.</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

<p>https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2786830</p>	<p>Interventions Patients were randomly assigned to receive high-flow oxygen through a nasal cannula (n=109) or conventional oxygen therapy (n=111).</p> <p>Main Outcomes and Measures The co–primary outcomes were need for intubation and time to clinical recovery until day 28 as assessed by a 7-category ordinal scale (range, 1-7, with higher scores indicating a worse condition). Effects of treatments were calculated with a Cox proportional hazards model adjusted for hypoxemia severity, age, and comorbidities.</p> <p>Results Among 220 randomized patients, 199 were included in the analysis (median age, 60 years; n=65 women [32.7%]). Intubation occurred in 34 (34.3%) randomized to high-flow oxygen therapy and in 51 (51.0%) randomized to conventional oxygen therapy (hazard ratio, 0.62; 95% CI, 0.39-0.96; $P=.03$). The median time to clinical recovery within 28 days was 11 (IQR, 9-14) days in patients randomized to high-flow oxygen therapy vs 14 (IQR, 11-19) days in those randomized to conventional oxygen therapy (hazard ratio, 1.39; 95% CI, 1.00-1.92; $P=.047$). Suspected bacterial pneumonia occurred in 13 patients (13.1%) randomized to high-flow oxygen and in 17 (17.0%) of those randomized to conventional oxygen therapy, while bacteremia was detected in 7 (7.1%) vs 11 (11.0%), respectively.</p> <p>Conclusions and Relevance Among patients with severe COVID-19, use of high-flow oxygen through a nasal cannula significantly decreased need for mechanical ventilation support and time to clinical recovery compared with conventional low-flow oxygen therapy.</p>	<p>COMMENTO: Prima di questo studio, a nostra conoscenza, non era stato ancora ben stabilito l'effetto della ossigeno-terapia ad alti flussi (HFNC) rispetto a quella convenzionale nel <i>setting</i> di pazienti affetti da COVID-19. Dal punto di vista fisiopatologico risulta necessario fornire in questa categoria di pazienti con P/F<200 supporto ventilatorio adeguato, dal momento che il <i>distress</i> respiratorio su un parenchima danneggiato potrebbe determinare importanti fluttuazioni di pressione transpolmonare nonché danno polmonare autoinflitto durante respirazione spontanea, per via del <i>drive</i> respiratorio elevato. Pertanto, il supporto con ossigeno-terapia HFNC oltre a favorire un incremento della pressione parziale di ossigeno, contribuirebbe migliorando il supporto ventilatorio, lo sforzo inspiratorio, il volume corrente e la frequenza respiratoria. Inoltre, il minimo effetto PEEP garantito, associato eventualmente alla pronazione durante la veglia, consente di migliorare la <i>compliance</i> polmonare dinamica, la pressione transpolmonare e l'omogeneità del parenchima. Pertanto, limitare il danno polmonare, sia autoinflitto che da evoluzione ARDS e migliorare la meccanica</p>
--	--	--

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

respiratoria potrebbero ridurre i tempi di recupero clinico.

In altre circostanze cliniche non COVID-19, la terapia con HFNC non è associata a maggiori tassi di mortalità o tempi di recupero più lunghi in caso di eventuale ritardo nell'intubazione oro-tracheale. Rispetto all'ossigeno terapia convenzionale, la terapia con HFNC ha effetti positivi e migliora il tempo di recupero, riducendo l'entità e il periodo di esposizione a FiO₂ elevata, poiché l'iperossia correla con danno polmonare aggravato.

Lo studio in esame valuta l'effetto della HFNC rispetto la ossigeno terapia convenzionale sul ricorso alla ventilazione meccanica invasiva e il recupero clinico nei pazienti con COVID-19 severo. Si tratta di un *trial* clinico, *open-label*, randomizzato, condotto nelle unità di terapia intensiva e di emergenza-urgenza in 3 ospedali in Colombia. Sono stati selezionati 220 pazienti con ARDS e un rapporto P/F<200. I pazienti sono stati assegnati casualmente al gruppo alti flussi o ossigeno convenzionale con un rapporto 1:1. L'*outcome* primario è stato la necessità di intubazione e il tempo di recupero clinico valutato su una scala a 7 categorie (valori maggiori indicavano una peggiore condizione).

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

Dei 220 pazienti ne sono stati arruolati 199; l'età media era 60 anni, prevalentemente di sesso maschile (67%). È stato intubato il 34% dei pazienti assegnati al gruppo alti flussi e il 51% dei pazienti assegnati al gruppo ossigeno-terapia convenzionale. Nel 13% dei pazienti sottoposti ad alti flussi si è manifestata polmonite batterica sospetta, e nel 17% nei pazienti sottoposti ad ossigeno-terapia convenzionale, mentre la batteriemia è stata riscontrata nel 7% e 11%, rispettivamente.

In conclusione tra i pazienti con forme severe di COVID-19, l'utilizzo di ossigeno-terapia ad alti flussi attraverso cannule nasali riduce significativamente la necessità di supporto e il tempo di recupero clinico comparato con l'ossigeno-terapia convenzionale a bassi flussi. Tale evidenza assegna formalmente alla HFNC un ruolo importante nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

GLOBAL HEALTH E ASPETTI REGOLATORI

ESTENSORE : DOTT. GIANMARIA BALDIN

COMMENTO CRITICO : PROF. STEFANO VELLA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Reinstating universal health coverage on the global agenda</p> <p>Editorial</p> <p>The Lancet</p> <p>Published: December 04, 2021 DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02742-2</p>	<p>Who remembers universal health coverage (UHC)? The World Health Organization defines UHC as all individuals and communities receiving the health services they need without suffering financial hardship. Before the COVID-19 pandemic, achieving this target was a top priority in global health, as it underpins Sustainable Development Goal 3: to ensure health and wellbeing for all. But as countries focused on the pandemic, the world's health community has neglected to sustain the momentum needed to achieve UHC. UHC Day, on Dec 12, has the theme of "Leave No-One's Health Behind: Invest in Health Systems for All", and is a crucial opportunity for all world leaders to reinstate UHC on the political agenda.</p> <p>Earlier this year, <i>The Lancet</i> published a Comment by Lucinda Hiam and Robert Yates, which takes an</p>	<p>COMMENTO: Questo editoriale di Lancet, scritto – come tutti gli Editoriali di questa prestigiosa rivista - da Richard Horton, il suo Editor, richiama l'attenzione su un elemento cardine del terzo obiettivo per lo sviluppo sostenibile, cioè la necessità di lavorare per l'accesso universale alle cure a livello globale. Il 12 Dicembre è stato appunto il giorno dedicato all'"accesso alla salute per tutti gli abitanti del pianeta". E' fuor di dubbio che la pandemia ha sottolineato la necessità vitale di un pacchetto di riforme dei sistemi internazionali. L'intollerabile divario di immunizzazione tra i paesi più ricchi e più poveri del mondo mette in pericolo la salute di tutti gli abitanti del pianeta. È anche sempre</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

optimistic view that the crises arising from the COVID-19 pandemic might prove to be a catalyst for reforms to enact UHC. Cyprus and Finland, for example, are advancing reforms. Leaders in low-income and middle-income countries (LMICs), including Pakistan and South Africa, have announced that they will fast-track UHC reforms following the pandemic, and last month, officials in Egypt and Jordan committed to improving the level of medical services for their populations. Such actions are necessary for developing strong health systems that can maintain essential services even in the midst of future health crises, including mitigating chronic diseases and inequities in accessing care, which have proved so damaging to health during COVID-19.

In a speech last month, Tedros Adhanom Ghebreyesus, WHO's Director-General, remarked: "the pandemic is a crisis of solidarity...COVID-19 has exposed and exacerbated fundamental weaknesses in the global health architecture for pandemic preparedness and response: complex and fragmented governance; inadequate financing; and insufficient systems and tools". It is failings in international solidarity—from slashed aid financing and scandalous vaccine hoarding—that have prompted LMIC leaders to be more self-sufficient in tackling gaps in health systems, including scaling up domestic financing for health coverage.

An assessment released last week by the Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response described efforts to end the pandemic as

più chiaro che le sfide della SARS-CoV-2 non possono essere risolte solo con la vaccinazione, ma richiedono piuttosto misure continue di salute pubblica e sforzi sostenuti di tutta la società per proteggere i più vulnerabili e costruire la resilienza della comunità. La pandemia di COVID-19 ha aumentato le pressioni sui sistemi sanitari di tutto il mondo, esacerbando le limitazioni di risorse e capacità esistenti. Per garantire la qualità e l'efficienza della salute per tutti, è necessario che i sistemi sanitari aumentino sostanzialmente le loro capacità di preparazione per essere in grado di rispondere alle crisi, rafforzando al contempo le loro funzioni primarie fondamentali. Anche in una ottica di "preparedness" a possibili nuove emergenze sanitarie, sarà indispensabile rafforzare i sistemi sanitari in un'ottica di equità e accesso universale. Ecco qualche riferimento ai temi trattati nell'editoriale:

<https://universalhealth.coverageday.org/>

<https://theindependentpanel.org/wp-content/uploads/2021/11/COVID-19-Losing-Time-Final.pdf>

https://apps.who.int/gb/wgpr/pdf_files/wgpr4/A_WGPR4_3-en.pdf

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

slow, uneven, and fragmented. Disappointingly, the panel mentioned nothing about the need for resilient health systems and UHC. This omission is a missed opportunity to reprioritise UHC as a crucial foundation of pandemic preparedness, especially if the pandemic is recognised as a syndemic.

As *The Lancet* goes to press, a World Health Assembly special session is underway on the need to adopt an international agreement on pandemic preparedness and response and establish a process for advancing negotiations. Encouragingly, the draft report of the working group on Strengthening WHO Preparedness for and Response to Health Emergencies recommended that the treaty consider “universal health coverage and health system strengthening and resilience, for example, primary health care, health workforce and social protection”. This mention appears to be one of the first times UHC has been raised in a space traditionally concerned with health security. However, so far, all signs suggest that this important perspective will be neglected in practice. Ensuring strong, resilient, and inclusive health systems must be meaningfully included in any future international agreement, and more research and guidance to effectively and pragmatically support these efforts must be a priority across countries, major donors, and health organisations.

An emphasis on equity in any international treaty has gained largely universal agreement. However, this idea should not be narrowly focused on equity in

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

	<p>relation to accessing medical countermeasures like vaccines and information sharing. A much wider concept of equity must be applied that, in addition to essential affordable health services and health system strengthening, should include equity in social care, public health, and health promotion. These services together will not only provide social protection to populations, but also protection against future pandemics and other threats to public health.</p> <p><i>The Lancet</i> is playing a constructive part in bringing together global health security and UHC communities to create a productive discussion and align and integrate their policies. The <i>Lancet</i> Commission on synergies between UHC, global health security, and health promotion has been created to address the disconnect between these three pillars. A failure to remedy the fragmented governance of health, both nationally and internationally, will continue to undermine a cohesive, united path towards the goal of health for all.</p>	
<p>Governing the Access to COVID-19 Tools Accelerator: towards greater participation, transparency, and accountability.</p> <p><i>Suerie Moon, Jana Armstrong, Brian</i></p>	<p>The Access to COVID-19 Tools Accelerator (ACT-A) is a multistakeholder initiative quickly constructed in the early months of the COVID-19 pandemic to respond to a catastrophic breakdown in global cooperation. ACT-A is now the largest international effort to achieve equitable access to COVID-19</p>	<p>COMMENTO: Una recente revisione strategica dell'ACT-Accelerator to Covid-19 Tools (ACT-A) ha rilevato che gli interessi nazionali a breve termine hanno ostacolato l'efficacia del meccanismo e ha limitato un'azione veramente coordinata. C'è un divario consistente tra le esigenze di ACT-A e i</p>

COVID-19 REPORT – XII SETTIMANA

Hutler, Ross Upshur, Rachel Katz, Caesar Atuire, Anant Bhan, Ezekiel Emanuel, Ruth Faden, Prakash Ghimire, Dirceu Greco, Calvin WL Ho, Sonali Kochhar, G Owen Schaefer, Ehsan Shamsi-Gooshki, Jerome Amir Singh, Maxwell J Smith, Jonathan Wolff

The Lancet

Published Online December 10, 2021
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02344-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02344-8)

health technologies, and its governance is a matter of broad public importance. We traced the evolution of ACT-A's governance through publicly available documents and analysed it against three principles embedded in the founding mission statement of ACT-A: participation, transparency, and accountability. We found three challenges to realising these principles. First, the roles of the various organisations in ACT-A decision making are unclear, obscuring who might be accountable to whom and for what. Second, the absence of a clearly defined decision making body; ACT-A instead has multiple centres of legally binding decision making and uneven arrangements for information transparency, inhibiting meaningful participation. Third, the nearly indiscernible role of governments in ACT-A, raising key questions about political legitimacy and channels for public accountability. With global public health and billions in public funding at stake, short-term improvements to governance arrangements can and should now be made. Efforts to strengthen pandemic preparedness for the future require attention to ethical, legitimate arrangements for governance.

finanziamenti ad esso forniti: alla fine di ottobre 2021, gli impegni ammontavano a 18,8 miliardi di dollari, con un deficit di finanziamento di 15,9 miliardi di dollari, principalmente nel sostegno alla diagnostica (7,9 miliardi di dollari) e il supporto ai sistemi sanitari (6,2 miliardi di dollari). La revisione strategica ha rilevato la necessità di un maggiore impegno e partecipazione dei paesi a basso e medio reddito e della società civile. Queste lacune in ACT-A sono sintomatiche di un problema più ampio e i limiti del modello attuale nel fornire un accesso equo sono diventati più evidenti. Il lavoro di Lancet mette in risalto i problemi di "governance" di questa organizzazione e cita tre fondamentali ostacoli al buon funzionamento di ACT-A: primo che non è molto chiaro il ruolo reciproco delle diverse organizzazioni che ne fanno parte. Secondo, che non è chiara la catena di comando: chi prende le decisioni importanti? Infine, il problema dell'*accountability*, cioè della necessità di un controllo sull'allocazione dei fondi ricevuti e di come sono stati investiti.