

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Kreutzberger AJB et al. J Virol.</p> <p>Synergistic Block of SARS-CoV-2 Infection by Combined Drug Inhibition of the Host Entry Factors PIKfyve Kinase and TMPRSS2 Protease.</p> <p>https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/JVI.00975-21</p>	<p>Abstract Repurposing FDA-approved inhibitors able to prevent infection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) could provide a rapid path to establish new therapeutic options to mitigate the effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Proteolytic cleavages of the spike (S) protein of SARS-CoV-2, mediated by the host cell proteases cathepsin and TMPRSS2, alone or in combination, are key early activation steps required for efficient infection. The PIKfyve kinase inhibitor apilimod interferes with late endosomal viral traffic and through an ill-defined mechanism prevents <i>in vitro</i> infection through late endosomes mediated by cathepsin. Similarly, inhibition of TMPRSS2 protease activity by camostat mesylate or nafamostat mesylate prevents infection mediated by the TMPRSS2-dependent and cathepsin-independent pathway. Here, we combined the use of apilimod with camostat mesylate or nafamostat mesylate and found an unexpected ~5- to 10-fold increase</p>	<p>Lo studio valuta la capacità di alcune molecole e di varie combinazioni delle stesse di inibire l'ingresso nelle cellule del virus SARS-CoV-2. In particolare la combinazione di apilimod (inibitore della chinasi PIKfyve) e di camostat mesylate o nafamostat mesylate (entrambi inibitori della proteasi TMPRSS2) sembra avere un'elevata capacità di prevenire in vitro l'infezione da parte del virus SARS-CoV-2 di diversi tipi cellulari.</p> <p>Commento: Sebbene siano stati sviluppati diversi vaccini molto efficaci e siano state somministrate più di 6 miliardi di dosi di vaccino a livello globale, la COVID-19 continua a causare ricoveri e decessi in tutto il mondo. Per questa ragione, la ricerca su nuovi farmaci antivirali in grado di limitare la progressione della COVID-19 rimane di fondamentale importanza, soprattutto per il trattamento e la profilassi dei pazienti ad alto rischio. Tale affermazione è ancora più importante se si considera l'emergenza di nuove</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>in their effectiveness to prevent SARS-CoV-2 infection in different cell types. Comparable synergism was observed using both a chimeric vesicular stomatitis virus (VSV) containing S of SARS-CoV-2 (VSV-SARS-CoV-2) and SARS-CoV-2. The substantial ~5-fold or higher decrease of the half-maximal effective concentrations (EC₅₀s) suggests a plausible treatment strategy based on the combined use of these inhibitors. IMPORTANCE Infection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is causing the coronavirus disease 2019 (COVID-2019) global pandemic. There are ongoing efforts to uncover effective antiviral agents that could mitigate the severity of the disease by controlling the ensuing viral replication. Promising candidates include small molecules that inhibit the enzymatic activities of host proteins, thus preventing SARS-CoV-2 entry and infection. They include apilimod, an inhibitor of PIKfyve kinase, and camostat mesylate and nafamostat mesylate, inhibitors of TMPRSS2 protease. Our research is significant for having uncovered an unexpected synergism in the effective inhibitory activity of apilimod used together with camostat mesylate or nafamostat mesylate.</p>	<p>varianti virali caratterizzate da tassi di trasmissione più elevati e da una indicazione di efficacia del vaccino potenzialmente ridotta. In questo contesto, l'identificazione di inibitori della replicazione di SARS-CoV-2 descritta in questo studio deve essere considerata di primaria importanza anche in riferimento al fatto che le due molecole in esame hanno dimostrato un sinergismo di azione, aspetto quest'ultimo che è alla base della moderna chemioterapia.</p>
<p>Evans D et al. Clin Chem. The dangers of using Cq to quantify nucleic acid in biological samples; a lesson from COVID-19.</p>	<p>Abstract</p> <p>Background: SARS-CoV-2 RNA quantities, measured by reverse transcription quantitative PCR (RT-qPCR), have been proposed to stratify clinical risk or determine analytical performance targets. We investigated reproducibility and how setting diagnostic cut-offs altered the clinical sensitivity of COVID-19 testing.</p>	<p>Studio multicentrico su più di 6000 pazienti che mira a valutare l'impatto dell'utilizzo di un valore soglia di cicli di RT-PCR quantitativa sulla sensibilità clinica. Dallo studio emerge una elevata variabilità fra i diversi laboratori del valore di copie/mL per un dato valore soglia di cicli di RT-PCR quantitativa. Applicando un dato valore soglia di cicli di RT-PCR quantitativa (come suggerito dal WHO) viene inoltre rilevata una bassissima sensibilità clinica.</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<https://academic.oup.com/clinchem/advance-article/doi/10.1093/clinchem/hvab219/6385233?login=true>

Methods: Quantitative SARS-CoV-2 RNA distributions (Cq and copies/mL) from more than 6000 patients from three clinical laboratories in UK, Belgium and the Republic of Korea were analyzed. Impact of Cq cut-offs on clinical sensitivity was assessed. The June/July 2020 INSTAND EQA scheme SARS-CoV-2 materials were used to estimate laboratory reported copies/mL and to estimate the variation in copies/mL for a given Cq.

Results : When the WHO suggested Cq cut-off of 25 was applied, the clinical sensitivity dropped to as little as about 16%. Clinical sensitivity also dropped to as little as about 27% when a simulated LOD of 10^6 copies/mL was applied. The inter-laboratory variation for a given Cq value was >1000 fold in copies/mL (99% CI).

Conclusion : While RT-qPCR has been instrumental in the response to COVID-19, we recommend Cq (Ct or Cp) values not be used to set clinical cut-offs, or diagnostic performance targets, due to poor inter-laboratory reproducibility; calibrated copy-based units (used elsewhere in virology) offer more reproducible alternatives. We also report a phenomenon where diagnostic performance may change relative to the effective reproduction number (R). Our findings indicate that the disparities between patient populations across time are an important consideration when evaluating or deploying diagnostic tests. This is especially relevant to the emergency situation of an evolving pandemic.

Commento : Non c'è alcun dubbio che la diagnosi molecolare sia stata ed è determinante nella risposta alla pandemia da COVID-19. A margine di questa considerazione abbastanza scontata, ci sono alcuni temi meno ovvi che meritano attenzione. Ad esempio tra i temi relativi alla refertazione, forse il più importante è il seguente: il valore della carica virale deve essere utilizzato dal clinico per il management del paziente? La carica virale viene in qualche misura indicata dal valore dei cicli soglia (Ct) che vengono registrati per l'ottenimento del segnale di positività alla PCR. Gli autori dello studio in esame considerano un gran numero di referti e di valori Ct ottenuti da diversi laboratori in diversi paesi e concludono, come atteso, che il valore dei Ct è scarsamente riproducibile tra i vari laboratori e che quindi, allo stato attuale, non è possibile impostare dei cut-off di Ct per prendere decisioni cliniche o adottare nuove strategie di contenimento. Meno scontata e molto interessante è la conclusione che un fattore che influisce in maniera significativa sulla variabilità dei valori di sensibilità e sul valore diagnostico della diagnosi molecolare potrebbe essere rappresentato dal numero effettivo di riproduzione (R). Ciò è particolarmente rilevante se si considera che la situazione è ancora di emergenza e la pandemia è in continua evoluzione nelle diverse aree geografiche.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>Mungomklang A, Am J Trop Med Hyg. Limited Sensitivity of a Rapid SARS-CoV-2 Antigen Detection Assay for Surveillance of Asymptomatic Individuals in Thailand. https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/aop/article-10.4269-ajtmh.21-0809/article-10.4269-ajtmh.21-0809.xml?tab_body=pdf</p>	<p>Abstract</p> <p>COVID-19 is an infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and is a global pandemic. Therefore, rapid and accurate tests for SARS-CoV-2 screening are urgently needed to expedite disease prevention and control especially in community transmission. Since late December 2020, Thailand has faced a new wave of COVID-19 outbreaks. The Thai National Disease Control program at the Ministry of Public Health has identified suitable measure for mass screening. A SARS-CoV-2 antigen-based assay is a surveillance option for active cases. Here, we evaluated the feasibility and test performance of a rapid SARS-CoV-2 antigen test during our field activities in 1,100 asymptomatic individuals in Samut Sakhon, Thailand, during the second wave COVID-19 outbreak (December 26–30, 2020). The results showed that the rapid antigen test had a sensitivity of 47.97% (95% CI: 36.10–59.96%) and a specificity of 99.71% (95% CI: 99.15–99.94%) versus standard reverse-transcriptase polymerase chain reaction. The rapid test performed better in cases with higher viral loads determined by the cycle threshold value. In real-world setting, the test performance can be compromised by several factors including viral loads, logistic chains, temperature, technical expertise of the operators, validity, and accuracy of the testing itself. Our study highlights a prerequisite for reevaluation of any given testing before implementing it at the national level.</p>	<p>Studio cross-sectional condotto in Tailandia su 1.100 lavoratori migranti asintomatici che mira a valutare la sensibilità e la specificità di un test antigenico rapido immunocromatografico, introdotto dal Ministero della Salute Pubblica della Tailandia durante la seconda ondata della pandemia, per una più adeguata e rapida ricerca dei casi. Dallo studio emerge un'ottima specificità ma una scarsissima sensibilità del test.</p> <p>Commento: Il lavoro conferma quanto più volte segnalato: il saggio antigenico può essere molto meno sensibile del saggio molecolare; è fondamentale che ogni saggio venga utilizzato nel contesto epidemiologico corretto.</p>
--	--	--

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

ASPETTI DI TERAPIA INTENSIVA

ESTENSORE : DOTT.SSA ELEONORA TADDEI

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO ANTONELLI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Hatzl S et al Critical Care Antifungal prophylaxis for prevention of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: an observational study https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03753-9</p>	<p>Background: Coronavirus disease 19 (COVID-19)-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) emerged as important fungal complications in patients with COVID-19-associated severe acute respiratory failure (ARF). Whether mould active antifungal prophylaxis (MAFP) can prevent CAPA remains elusive so far. Methods: In this observational study, we included all consecutive patients admitted to intensive care units with COVID-19-associated ARF between September 1, 2020, and May 1, 2021. We compared patients with versus without antifungal prophylaxis with respect to CAPA incidence (primary outcome) and mortality (secondary outcome). Propensity score adjustment was performed to account for any imbalances in baseline characteristics. CAPA cases were classified according to European Confederation of Medical Mycology (ECMM)/International Society of Human and Animal Mycoses (ISHAM) consensus criteria.</p>	<p>Studio osservazionale su 132 pazienti ricoverati in Rianimazione con insufficienza respiratoria per COVID-19, di cui 75 trattati con profilassi antifungina (quasi sempre posaconazolo) : 9 su 10 casi di polmonite da Aspergillo si osservano nel gruppo che non ha ricevuto la profilassi, tuttavia non c'è differenza di mortalità in Rianimazione a 30 giorni fra i due gruppi.</p> <p>Commento : Le infezioni fungine polmonari sostenute dall'Aspergillus sono state riscontrate con una relativa frequenza nei pazienti critici con Covid-19. Sebbene lo studio osservazionale sottolinei come la profilassi antifungina abbia ridotto considerevolmente il numero dei casi nel gruppo di trattamento, questo effetto non si è accompagnato a riduzione della mortalità a 30 giorni. Gli stessi autori evidenziano la necessità di studi rigorosi randomizzati e controllati epr offrire una risposta solida alla reale necessità di una profilassi anti aspergillosi</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>Results: We included 132 patients, of whom 75 (57%) received antifungal prophylaxis (98% posaconazole). Ten CAPA cases were diagnosed, after a median of 6 days following ICU admission. Of those, 9 CAPA cases were recorded in the non-prophylaxis group and one in the prophylaxis group, respectively. However, no difference in 30-day ICU mortality could be observed. Thirty-day CAPA incidence estimates were 1.4% (95% CI 0.2–9.7) in the MAFP group and 17.5% (95% CI 9.6–31.4) in the group without MAFP (p=0.002). The respective subdistributional hazard ratio (sHR) for CAPA incidence comparing the MAFP versus no MAFP group was of 0.08 (95% CI 0.01–0.63; p=0.017).</p> <p>Conclusion: In ICU patients with COVID-19 ARF, antifungal prophylaxis was associated with significantly reduced CAPA incidence, but this did not translate into improved survival. Randomized controlled trials are warranted to evaluate the efficacy and safety of MAFP with respect to CAPA incidence and clinical outcomes.</p>	
<p>Jha OK et al Indian Journal of Critical Care Medicine Helmet NIV in Acute Hypoxemic Respiratory Failure due to</p>	<p>In acute respiratory failure due to severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia, mechanical ventilation remains challenging and may result in high mortality. The use of noninvasive ventilation (NIV) may delay required invasive ventilation, increase adverse outcomes, and have a potential aerosol risk to caregivers. Data of 30 patients were collected from patient files and analyzed. Twenty-one (70%) patients were weaned successfully after helmet-NIV support</p>	<p>Dati raccolti retrospettivamente su 30 pazienti trattati con ventilazione non invasiva (NIV) per insufficienza respiratoria in polmonite COVID-19 relata : il rapporto PaO₂/FiO₂ basale e appena prima di iniziare la NIV sono comparabili fra i due gruppi di chi viene svezzato dalla NIV e chi invece ha fallito necessitando la ventilazione invasiva ; quello che cambia è il valore di paO₂/FiO₂ a distanza di 2 ore e di 24 ore dall'inizio della NIV e l'entità del miglioramento a 24 ore rispetto al</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

COVID-19: Change in Pao₂/Fio₂ Ratio a Predictor of Success

<https://www.ijccm.org/doi/IJCCM/pdf/10.5005/jp-journals-10071-23992>

(NIV success group), and invasive mechanical ventilation was required in 9 (30%) patients (NIV failure group) of which 8 (26.7%) patients died. In NIV success vs failure patients, the mean baseline PaO₂/FiO₂ ratio (PFR) (147.2 ± 57.9 vs 156.8 ± 59.0 mm Hg; $p = 0.683$) and PFR before initiation of helmet (132.3 ± 46.9 vs 121.6 ± 32.7 mm Hg; $p = 0.541$) were comparable. The NIV success group demonstrated a progressive improvement in PFR in comparison with the failure group at 2 hours (158.8 ± 56.1 vs 118.7 ± 40.7 mm Hg; $p = 0.063$) and 24 hours (PFR-24) (204.4 ± 94.3 vs 121.3 ± 32.6 ; $p = 0.016$). As predictor variables, PFR-24 and change (Δ) in PFR at 24 hours from baseline or helmet initiation (Δ PFR-24) were significantly associated with NIV success in univariate analysis but similar significance could not be reflected in multivariate analysis perhaps due to a small sample size of the study. The PFR-24 cutoff of 161 mm Hg and Δ PFR-24 cutoff of -1.44 mm Hg discriminate NIV success and failure groups with the area under curve (confidence interval) of 0.78 (0.62–0.95); $p = 0.015$ and 0.74 (0.55–0.93); $p = 0.039$, respectively. Helmet interface NIV may be a safe and effective tool for the management of patients with severe COVID-19 pneumonia with acute respiratory failure. More studies are needed to further evaluate the role of helmet NIV especially in patients with initial PFR <150 mm Hg to define PFR/ Δ PFR cutoff at the earliest time point for prediction of helmet-NIV success

basale, che sono significativamente associati al successo della NIV almeno nell'analisi monovariata.

Commento : Il diffondersi delle tecniche di ventilazione non invasiva con il casco nei pazienti critici con COVID-19 ha posto la necessità di evidenziare indicatori di successo della tecnica, onde rilevare precocemente il fallimento e la necessità di intubazione endotracheale. Ad una analisi univariata le variazioni a 2 ore dimostrano che il progressivo miglioramento del rapporto tra la pressione parziale di O₂ nel sangue arterioso e la frazione di ossigeno nell'aria inspirata attraverso la ventilazione non invasiva può predire il successo della tecnica. Lo studio ha il limite di essere concentrato solo su 30 pazienti.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>McMillan T et al</p> <p>Journal of Infection</p> <p>Risk factors associated with bloodstream infections among critically ill patients with COVID-19</p> <p>https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.09.010</p>	<p>Of the 404 patients with COVID-19, 76 (18.8%) patients had a clinically relevant positive blood culture (Table 1), most commonly a Coagulase negative Staphylococcus. The median time from hospital admission to BSI was 18 (11-26) days. Among the 76 patients who had a BSI, six (8%) had more than one organism isolated. The proportion of patients who died was similar between those with and without a BSI (p=0.202).</p> <p>Factors associated with BSI on univariate analysis included longer duration of follow up time (p<0.001), being admitted in the second surge (p=0.038), requirement for mechanical ventilation (p<0.001), dexamethasone use (p=0.006), and being transferred from another centre to ours (p=0.002). On correcting for follow up time, surge, mechanical ventilation, dexamethasone use, and age, mechanical ventilation (OR=2.1(1.1-3.9); p=0.028), longer follow up time (OR=1.013 (1.005-1.022); p=0.002), and younger age (OR=0.979 (0.968-0.990); p<0.001) were associated with a bacteraemia. Dexamethasone and Tocilizumab use were not independently associated with BSI.</p>	<p>Fattori di rischio associati alla presenza di batteri nel torrente ematico (batteriemia) in una casistica di 404 pazienti ricoverati in Rianimazione per COVID-19 : una durata maggiore del ricovero e un'età inferiore sono indipendentemente associati alla batteriemia, mentre non lo sono la terapia con desametasone o con l'immunomodulatore tocilizumab.</p> <p>Commento : La batteriemia cioè la presenza di batteri nel sangue, ha rappresentato una condizione relativamente frequente nei pazienti critici affetti da insufficienza respiratoria da COVID-19. Una concomitante infezione batterica e il suo insorgere durante il ricovero in terapia intensiva sono state messe in relazione con una durata del ricovero più lunga ed una età più giovane. Il fenomeno registrato nel 18% dei 404 pazienti studiati ha posto in luce come la fragilità indotta dalla infezione da COVID-19 possa aprire la strada a complicanze infettive ematogene. Importante che non si sia registrata alcuna relazione con l'uso di due farmaci attivi contro le forme più serie del COVID-19 : il desametasone e il tocilizumab</p>
<p>Gandhi KD et al</p> <p>World Journal of Critical Care Medicine</p>	<p>The novel coronavirus, which was declared a pandemic by the World Health Organization in early 2020 has brought with itself major morbidity and mortality. It has increased hospital occupancy, heralded economic turmoil, and the rapid transmission and community spread have added to the burden of the virus. Most of the patients are admitted to the intensive care unit (ICU) for acute hypoxic respiratory failure</p>	<p>Review che esamina, a partire dalle basi fisiopatologiche, i dati a supporto dell'utilizzo della pronazione nel trattamento dell'insufficienza respiratoria in COVID-19.</p> <p>Commento : La review analizzando tutti i dati disponibili sulla efficacia di una semplice manovra nelle forme più serie dell'insufficienza respiratoria da COVID 19. La pronazione, cioè il porre il</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>Role of proning and positive end-expiratory pressure in COVID-19</p> <p>https://www.wjnet.com/2220-3141/full/v10/i5/183.htm</p>	<p>often secondary to acute respiratory distress syndrome (ARDS). Based on the limited data available, there have been different opinions about the respiratory mechanics of the ARDS caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19). Our article provides an insight into COVID-19 pathophysiology and how it differs from typical ARDS. Based on these differences, our article explains the different approach to ventilation in COVID-19 ARDS compared to typical ARDS. We critically analyze the role of positive end-expiratory pressure (PEEP) and proning in the ICU patients. Through the limited data and clinical experience are available, we believe that early proning in COVID-19 patients improves oxygenation and optimal PEEP should be titrated based on individual lung compliance.</p>	<p>paziente a pancia sotto per molte ore, sia in respiro spontaneo che in ventilazione meccanica migliora l'ossigenazione e l'efficacia della pressione positiva erogata dal ventilatore meccanico, grazie ad una redistribuzione del flusso sanguigno polmonare e una migliore ventilazione alveolare.</p>
<p>Ferrer S et al</p> <p>Respiratory Medicine</p> <p>ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2</p> <p>https://www.resmedjournal.com/article/S095</p>	<p>Background: High-Flow Nasal Cannula (HFNC) therapy is useful treatment in patients with acute respiratory failure (ARF). The ROX index (ratio of pulse oximetry/fraction of inspired oxygen to respiratory rate) has been evaluated to predict success of HFNC in patients with pneumonia.</p> <p>Objective: The aim of this study was to determine whether the ROX Index could predict HFNC therapy success in patients with ARF due to SARS-CoV-2 pneumonia.</p> <p>Methods: An observational, prospective study was performed including patients admitted with ARF secondary to SARS-CoV-2 pneumonia who met criteria for HFNC therapy initiation. Demographic, radiological, laboratory and clinical course data were collected. The ROX index was</p>	<p>Studio osservazionale prospettico condotto su 85 pazienti con insufficienza respiratoria in COVID-19, in cui il ROX-index (rapporto spO_2/FiO_2 fratto la frequenza respiratoria : un indice che tenta di sintetizzare quanto ossigeno serve e quanta fatica, in termini di atti respiratori al minuto, per raggiungere una certa saturazione periferica) a 24 ore dall'inizio dell'ossigenoterapia con alti flussi è il miglior predittore del successo di tale terapia.</p> <p>Commento : L'utilizzo della nuova tecnica di ossigenazione ad alto flusso è andata sempre più diffondendosi specie durante la pandemia. Gli effetti benefici si realizzano grazie ad una corretta umidificazione, la riduzione degli sforzi respiratori, la migliore eliminazione dell'anidride carbonica</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>4-6111(21)00346-2/fulltext</p>	<p>calculated at 1 h, 6 h, 12 h and 24 h after starting HFNC. Results: In total 85 patients were included (age, 64.51 + 11.78 years; male, 69.4%). HFNC failed in 47 (55.3%) patients, of whom 45 (97.8%) were initially managed with noninvasive ventilation (NIV). ROX index at 24 h was the best predictor of HFNC success (AUC 0.826, 95%CI 0.593–1.00, p = 0.015) with a cut-off point of 5.35 (S 0.91, Sp 0.79, PPV 0.92, NPP 0.79). In multivariate logistic regression analysis ROX index at 24 h proved the best predictor of HFNC success. Conclusions: ROX index at 24 h with a cut-off point of 5.35 predicts HFNC success in patients with SARS-Cov-2- induced ARF.</p>	<p>e lo sviluppo di una modesta pressione positiva, capace di reclutare parte degli alveoli polmonari infiammati. Questa diffusione ha comportato però la ricerca del tempo corretto di applicazione ma soprattutto la ricerca di predittori di fallimento/successo che questo lavoro pone in evidenza</p>
<p>Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators JAMA Effect of Convalescent Plasma on Organ Support–Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19 A Randomized Clinical Trial</p>	<p>IMPORTANCE The evidence for benefit of convalescent plasma for critically ill patients with COVID-19 is inconclusive. OBJECTIVE To determine whether convalescent plasma would improve outcomes for critically ill adults with COVID-19. DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS The ongoing Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP) enrolled and randomized 4763 adults with suspected or confirmed COVID-19 between March 9, 2020, and January 18, 2021, within at least 1 domain; 2011 critically ill adults were randomized to</p>	<p>Trail clinico internazionale su 2011 pazienti critici con COVID-19 trattati con trasfusione di due unità di plasma di soggetti convalescenti, in aggiunta alla terapia standard : si dimostra una bassa probabilità del trattamento con plasma di ridurre i giorni liberi da necessità di cure intensive. Commento : Il diffondersi di terapie di diverso genere durante la fase iniziale della pandemia ha acceso speranze terapeutiche di volta in volta attribuite a varie soluzioni. Il plasma convalescente in precedenti studi osservazionali aveva offerto una apparente possibilità. Questo rigoroso studio su una ampia popolazione di pazienti affetti da COVID-19 nega efficacia all'uso del plasma da soggetti convalescenti. E' sempre importante raggiungere solide certezze per evitare soverchie speranze e inutili costi per terapie inefficaci</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784914>

open-label interventions in the immunoglobulin domain at 129 sites in 4 countries. Follow-up ended on April 19, 2021.

INTERVENTIONS The immunoglobulin domain randomized participants to receive 2 units of high-titer, ABO-compatible convalescent plasma (total volume of 550 mL \pm 150 mL) within 48 hours of randomization (n = 1084) or no convalescent plasma (n = 916).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary ordinal end point was organ support–free days (days alive and free of intensive care unit–based organ support) up to day 21 (range, –1 to 21 days; patients who died were assigned –1 day). The primary analysis was an adjusted Bayesian cumulative logistic model. Superiority was defined as the posterior probability of an odds ratio (OR) greater than 1 (threshold for trial conclusion of superiority >99%). Futility was defined as the posterior probability of an OR less than 1.2 (threshold for trial conclusion of futility >95%). An OR greater than 1 represented improved survival, more organ support–free days, or both.

The prespecified secondary outcomes included in-hospital survival; 28-day survival; 90-day survival; respiratory support–free days; cardiovascular support–free days; progression to invasive mechanical ventilation, extracorporeal mechanical oxygenation, or death; intensive care unit length of stay;

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

hospital length of stay; World Health Organization ordinal scale score at day 14; venous thromboembolic events at 90 days; and serious adverse events.

RESULTS Among the 2011 participants who were randomized (median age, 61 [IQR, 52 to 70] years and 645/1998 [32.3%] women), 1990 (99%) completed the trial. The convalescent plasma intervention was stopped after the prespecified criterion for futility was met. The median number of organ support-free days was 0 (IQR, -1 to 16) in the convalescent plasma group and 3 (IQR, -1 to 16) in the no convalescent plasma group. The in-hospital mortality rate was 37.3% (401/1075) for the convalescent plasma group and 38.4% (347/904) for the no convalescent plasma group and the median number of days alive and free of organ support was 14 (IQR, 3 to 18) and 14 (IQR, 7 to 18), respectively. The median-adjusted OR was 0.97 (95% credible interval, 0.83 to 1.15) and the posterior probability of futility (OR <1.2) was 99.4% for the convalescent plasma group compared with the no convalescent plasma group. The treatment effects were consistent across the primary outcome and the 11 secondary outcomes. Serious adverse events were reported in 3.0% (32/1075) of participants in the convalescent plasma group and in 1.3% (12/905) of participants in the no convalescent plasma group.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among critically ill adults with confirmed COVID-19, treatment with 2 units of high-titer, ABO-compatible convalescent plasma had a low likelihood of providing improvement in the number of organ support-free days.</p>	
--	--	--

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

ASPETTI MEDICO-LEGALI

ESTENSORE : DOTT.SSA ANGELA RAFFAELLA LOSITO

COMMENTO CRITICO : PROF. PAOLO ARBARELLO

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Salem F, et al. J Nephrol. Activation of STAT3 signaling pathway in the kidney of COVID-19 patients. https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40620-021-01173-0</p>	<p>Background: Acute kidney injury is common in patients with COVID-19, however mechanisms of kidney injury remain unclear. Since cytokine storm is likely a cause of AKI and glomerular disease, we investigated the two major transcription factors, STAT3 and NF-kB, which are known to be activated by cytokines.</p> <p>Methods: This is an observational study of the postmortem kidneys of 50 patients who died with COVID-19 in the Mount Sinai Hospital during the first pandemic surge. All samples were reviewed under light microscopy, electron microscopy, and immunofluorescence by trained renal pathologists. In situ hybridization evaluation for SARS-CoV-2 and immunostaining of transcription factors STAT3 and NF-kB were performed.</p>	<p>Questo studio osservazionale è stato eseguito su campioni autoptici renali di 50 pazienti deceduti per COVID-19, nei quali lo storm citochinico è probabile causa di danno renale acuto e malattia glomerulare. Sui campioni sono state eseguite analisi istologica, valutazione in microscopia elettronica e immunofluorescenza, valutazione della presenza di SARS-CoV-2 mediante ibridizzazione in situ e immunocolorazione per i fattori di trascrizione STAT3 e NF-kB che sono noti per essere attivati da citochine. Come in precedenza emerso il riscontro patologico più frequente era il danno tubulare acuto insieme alla presenza di glomeruloslerosi segmentale o globale. Non sono stati identificati reperti caratteristici di infezione virale nel parenchima renale, mentre è stata dimostrata la presenza virale nelle cellule mononucleate dei capillari peritubulari e interstiziali. E' stato dimostrato un pattern distinto di attivazione della fosforilazione di STAT3 nei siti tirosinici e</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

Results: Consistent with previous findings, acute tubular injury was the major pathological finding, together with global or focal glomerulosclerosis. We were not able to detect SARS-CoV-2 in kidney cells. ACE2 expression was reduced in the tubular cells of patients who died with COVID-19 and did not co-localize with TMPRSS2. SARS-CoV-2 was identified occasionally in the mononuclear cells in the peritubular capillary and interstitium. STAT3 phosphorylation at Tyr705 was increased in 2 cases in the glomeruli and in 3 cases in the tubulointerstitial compartments. Interestingly, STAT3 phosphorylation at Ser727 increased in 9 cases but only in the tubulointerstitial compartment. A significant increase in NF-kB phosphorylation at Ser276 was also found in the tubulointerstitium of the two patients with increased p-STAT3 (Tyr705).

Conclusions: Our findings suggest that, instead of tyrosine phosphorylation, serine phosphorylation of STAT3 is commonly activated in the kidney of patients with COVID-19.

serinici e della fosforilazione di NF-kB nel rene di questi pazienti. Tali dati suggeriscono che l'attivazione di STAT3 (fosforilazione serinica) e le vie di NF-kB possono contribuire al danno renale in alcuni pazienti affetti da COVID-19.

COVID-19 REPORT - IV 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>Su Z.,et al.</p> <p>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</p> <p>Clinical and immunological characteristics in COVID-19 convalescent patients.</p> <p>https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-021-04360-w</p>	<p>The humoral and cellular immunity of convalescent COVID-19 patients is involved in pathogenesis and vaccine immunity. In this study, through CoV-psV neutralization assay and IFN-γ ELISpot testing in 30 cases of COVID-19 patients after 9 months post-SARS-CoV-2 infection, it found that the ratio of memory/naive CD4⁺ T lymphocytes cells and levels of anti-SARS-CoV-2-IgM and RBD-IgM were slightly but significantly higher in COVID-19 severe convalescent patients than that in non-severe patients. The specific cellular and humoral immunity against SARS-CoV-2 were detectable, regardless of the severity of the disease in the acute phase. This information may help understanding the immune status after SARS-CoV-2 infection.</p>	<p>In questo studio caso controllo sono stati inclusi 30 pazienti 9 mesi dopo il ricovero per COVID-19 presso l'Ospedale Universitario di Wuhan. Mediante saggio di neutralizzazione della proteina spike di virus pseudotipizzato (CoV-psV) ed Interferon gamma ELISpot, è emerso che il rapporto tra linfociti T CD4+di memoria e naive, e i livelli di IgM anti SARS-CoV-2 e di IgM per la porzione RBD della proteina Spike erano leggermente ma significativamente più alti nei pazienti convalescenti da COVID-19 severo, rispetto a quelli convalescenti da COVID-19 non severo. L'immunità cellulare e umorale specifiche risultavano quindi rilevabili 9 mesi dopo l'infezione, indipendentemente dalla gravità della malattia nella fase acuta.</p> <p>Commento : Questo lavoro si pone una importante domanda circa la memoria immunologica post-infezione COVID-19, e dimostra che le risposte cellulari (linfociti T CD4)</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

		<p>e degli anticorpi neutralizzanti il virus sono più robuste dopo 9 mesi dalla guarigione, nei pazienti che avevano contratto una forma più severa. Questa osservazione conferma il ruolo fondamentale della infiammazione (ovviamente più importante nelle forme severe) nel coadiuvare una risposta immunitaria più efficiente, e pone le basi per allestire vaccini più potenti che incrementino le risposte stesse. Sarà importante seguire la coorte dei pazienti di questo studio per verificare se i pazienti con le forme più severe di COVID presenteranno nel tempo risposte anche più durature di quelli con forme moderate, per supportare che l'infiammazione e i suoi componenti favoriscono non solo risposte più robuste, ma anche una memoria a lungo termine.</p>
<p>Albert E., et al. Clin Microbiol Infect. Immunological response against SARS-CoV-2 following full-dose administration of Comirnaty® COVID-19 vaccine in nursing home residents. https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-</p>	<p>Objectives: The current study was aimed at examining SARS-CoV-2 immune responses following two doses of Comirnaty® COVID-19 vaccine among elderly people in nursing home residences. Methods: A prospective cohort study in a representative sample from Valencia nursing homes (n=881; males: 271, females 610; median age, 86 years) was recruited using a random one-stage cluster sampling approach. A lateral flow immunocromatography device (LFIC) (OnSite COVID-19 IgG/IgM Rapid Test; CTK BIOTECH, Poway, CA, USA) was used as the front-line test for detecting SARS-CoV-2-Spike(S)-specific antibodies in whole blood obtained by fingerstick. Residents returning negative LFIC results underwent venipuncture and testing for presence of SARS-CoV-2-S-</p>	<p>Questo studio di coorte prospettico è stato condotto su un ampio campione (n.881) di pazienti anziani residenti in case di cura, con l'obiettivo di valutare la risposta immunitaria anti SARS-CoV-2 dopo la somministrazione di due dosi del vaccino Cominarty. Nei pazienti è stata testata la presenza di anticorpi specifici anti-SARS-CoV-2- Spike nel sangue intero ottenuto mediante pungidito, con test rapido immunocromatografico, dopo una media di 99 giorni dal completamento della vaccinazione. Coloro che risultavano negativi venivano sottoposti a prelievo venoso per la ricerca di anticorpi anti-Spike e per valutare la risposta delle cellule T. Il tasso di positività dopo la seconda dose di vaccino era del 98,7%, leggermente più alto per i pazienti guariti dall'infezione da SARS-CoV-2 (99,6%) rispetto ai pazienti naïve (98,3%). La ricerca degli anticorpi ha dato esito negativo in 11 pazienti. In tre pazienti su cinque privi di</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

[743X\(21\)00560-7/fulltext](#)

reactive antibodies and T cells by the Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S (Roche Diagnostics, Pleasanton, CA, USA), the LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG assay (Diasorin S.p.A, Saluggia, Italy), and by flow cytometry, respectively.

Results: The SARS-CoV-2-S antibody detection rate in nursing home residents was 99.6% (283/289) and 98.3% (587/597) for SARS-CoV-2 recovered and naïve residents, respectively, within a median of 99 days (range, 17-125 days) after full vaccination. Three out of five residents lacking SARS-CoV-2-S antibodies had detectable S-reactive CD8⁺ and/or CD4⁺ T cells. 50/50 and 40/50 participants with detectable SARS-CoV-2 antibodies also had SARS-CoV-2-S-reactive IFN- γ -producing CD4⁺ and CD8⁺ T cells, respectively.

Conclusion: The Comirnaty® COVID-19 vaccine is highly immunogenic in nursing home residents.

anticorpi SARS-CoV-2-S, di cui erano disponibili i campioni, sono state rilevate cellule T CD8⁺ e/o CD4⁺ S-reattive, suggerendo che la risposta anticorpale non rilevabile dopo la vaccinazione completa non riflette necessariamente il fallimento dell'immunogenicità del vaccino. In conclusione da questo lavoro emerge che la maggior parte dei residenti nelle case di cura ha sviluppato gli anticorpi SARS-CoV-2 in media tre mesi dopo la vaccinazione completa con il vaccino Comirnaty. I risultati suggeriscono anche che i livelli di anticorpi possono diminuire nel tempo, in particolare tra i pazienti naïve all'infezione da SARS-CoV-2.

Commento: questo lavoro conferma l'efficacia del vaccino Comirnaty (Biontech/Pfizer) negli anziani (come descritto nel contenuto), ma ha grossi limiti come: a) il metodo usato (descritto nel contenuto) non determina il preciso livello di anticorpi anti-spike nel siero dei pazienti, precludendo l'esclusione di falsi positivi; b) non è stato incluso un gruppo di controllo; c) non sono stati inclusi campioni degli stessi individui effettuati prima della vaccinazione, precludendo quindi di determinare l'effetto booster di quelli con precedente infezione COVID; d) oltre l'IFN- γ , non è stata determinata la produzione di altre citochine prodotte dai linfociti T in risposta al vaccino, che sarebbe importante nei casi negativi per l'IFN- γ .

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>Poon MML., et al. Science. SARS-CoV-2 infection generates tissue-localized immunological memory in humans</p> <p>https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abl9105</p>	<p>Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection have been extensively characterized in blood; however, most functions of protective immunity must be accomplished in tissues. Here, we report from examination of SARS-CoV-2 seropositive organ donors (ages 10 – 74) that CD4+ T, CD8+ T, and B cell memory generated in response to infection is present in bone marrow, spleen, lung, and multiple lymph nodes (LNs) for up to 6 months post-infection. Lungs and lung-associated LNs were the most prevalent sites for SARS-CoV-2-specific memory T and B cells, with significant correlations between circulating and tissue-resident memory T and B cells in all sites. We further identified SARS-CoV-2-specific germinal centers in the lung-associated LNs up to 6 months post-infection. SARS-CoV-2-specific follicular helper T cells were also abundant in lung-associated LNs and lungs. Together, the results indicate local tissue coordination of cellular and humoral immune memory against SARS-CoV-2 for site-specific protection against future infectious challenges.</p>	<p>Studio condotto su quattro donatori d'organo con storia di COVID-19 (range d'età 4-75aa), esplorante la distribuzione e la funzione delle cellule dell'immunità nei vari tessuti. Sui campioni raccolti da tali soggetti, tutti sieropositivi per SARS-CoV2, è stata dimostrata la presenza di linfociti T (CD4+ e CD8+) e linfociti B attivi contro SARS-CoV2 a livello di midollo osseo, milza, polmoni e multipli linfonodi fino a 6 mesi di distanza dall'infezione.</p> <p>Commento: Lavoro sistematico e multidimensionale sulla distribuzione dei subsets di linfociti T (CD4 e CD8) e dei linfociti B in vari tessuti (midollo osseo, milza, polmoni e multipli linfonodi) in seguito a circa 6 mesi dall'infezione da SARS-CoV-2. Come aspettato, i polmoni (sede primaria della patologia da COVID) ed i suoi linfonodi drenanti sono i siti prevalenti dei linfociti T e B memoria specifici per il virus e, interessante, correlano con gli analoghi linfociti trovati nel sangue periferico e negli altri tessuti studiati. Inoltre, gli autori riscontrano che una specifica sottopopolazione di linfociti T, cioè i linfociti T helper follicolari, specifici per il virus sono anche abbondanti nei polmoni e linfonodi drenanti, dove esplicano la funzione preminente di aiutare i linfociti B a produrre gli anticorpi specifici per il virus stesso. Questo studio dimostra, per la prima volta, in maniera sistematica ed esauriente nell'uomo che i vari subsets linfocitari antivirali ricircolano tra un tessuto e l'altro, attraverso il sangue, e sono molto coordinati tra loro, allo scopo di combattere e sconfiggere il virus e di stabilizzare la memoria immunologica contro eventuali re-infezioni.</p>
---	---	---

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>Zhan Y., et al.</p> <p>Signal Transduction and Targeted Therapy</p> <p>SARS-CoV-2 immunity and functional recovery of COVID-19 patients 1-year after infection</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41392-021-00777-z</p>	<p>The long-term immunity and functional recovery after SARS-CoV-2 infection have implications in preventive measures and patient quality of life. Here we analyzed a prospective cohort of 121 recovered COVID-19 patients from Xiangyang, China at 1-year after diagnosis. Among them, chemiluminescence immunoassay-based screening showed 99% (95% CI, 98–100%) seroprevalence 10–12 months after infection, comparing to 0.8% (95% CI, 0.7–0.9%) in the general population. Total anti-receptor-binding domain (RBD) antibodies remained stable since discharge, while anti-RBD IgG and neutralization levels decreased over time. A predictive model estimates 17% (95% CI, 11–24%) and 87% (95% CI, 80–92%) participants were still 50% protected against detectable and severe re-infection of WT SARS-CoV-2, respectively, while neutralization levels against B.1.1.7 and B.1.351 variants were significantly reduced. All non-severe patients showed normal chest CT and 21% reported COVID-19-related symptoms. In contrast, 53% severe patients had abnormal chest CT, decreased pulmonary function or cardiac involvement and 79% were still symptomatic. Our findings suggest long-lasting immune protection after SARS-CoV-2 infection, while also highlight the risk of immune evasive variants and long-term consequences for COVID-19 survivors.</p>	<p>Studio eseguito su una coorte prospettica di 121 pazienti ricoverati per COVID-19 a Xiangyang, China, tra il 15 gennaio e il 31 marzo 2020. A distanza di un anno dall'infezione, il 99% dei pazienti risultava essere ancora sieropositivo e, analizzando la composizione e la quantità degli anticorpi, un modello matematico ha stimato che tali soggetti beneficiavano di un livello di protezione del 17% nei confronti di contrarre l'infezione e del 87% nei confronti di sviluppare un'infezione severa dalla variante wild-type del virus. Tali livelli di protezione si sono dimostrati significativamente inferiori però nei confronti delle varianti Alpha e Beta. Inoltre, il 53% dei pazienti presentava ancora alterazioni TC e il 21% sintomi ascrivibili a long-covid.</p> <p>Commento : Lavoro che cerca di definire l'immunità a lungo termine dopo guarigione da COVID-19 a 1 anno dalla diagnosi. Nonostante la presenza di anticorpi contro la « region binding domain » (RBD), della proteina spike di SARS-CoV-2 in circa il 100% dei soggetti dopo 11-12 mesi dall'infezione, ed una significativa protezione soprattutto nello sviluppare un'infezione severa dalla variante wild-type del virus, tali livelli di protezione si sono dimostrati significativamente inferiori nei confronti delle varianti Alpha e Beta. Questo studio suggerisce che la vaccinazione (nota ormai essere protettiva anche contro le suddette varianti) è fondamentale anche nei soggetti che hanno contratto l'immunità dopo l'infezione, nei quali si riscontra un alto rischio di evasione da parte delle varianti.</p>
--	---	---

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

CLINICA E EPIDEMIOLOGIA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO VLADIMIRO SEGALA

COMMENTO CRITICO : PROF. GIAMPIERO CAROSI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Dhar MS et al. Science Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India https://www.science.org/doi/10.1126/science.abj9932</p>	<p>Delhi, the national capital of India, has experienced multiple SARS-CoV-2 outbreaks in 2020 and reached population seropositivity of over 50% by 2021. During April 2021, the city became overwhelmed by COVID-19 cases and fatalities, as a new variant B.1.617.2 (Delta) replaced B.1.1.7 (Alpha). A Bayesian model explains the growth advantage of Delta through a combination of increased transmissibility and reduced sensitivity to immune responses generated against earlier variants (median estimates; $\times 1.5$-fold, 20% reduction). Seropositivity of an employee and family cohort increased from 42% to 87.5% between March and July 2021, with 27% reinfections, as judged by increased antibody concentration after a previous decline. The likely high</p>	<p>Modello matematico che include i dati epidemiologici di incidenza e mortalità tra marzo e giugno 2021 a Nuova Delhi, India, combinandoli con dati di sequenziamento virale e sieroprevalenza di popolazione. In base a questo modello, la variante Delta è risultata avere un vantaggio sia in termini di infettività che di “escape” immune rispetto alla variante Alpha, dominante in precedenza in India. In particolare, sono aumentate sia la sieropositività tra appartenenti allo stesso nucleo familiare o lavorativo è aumentata dal 42 al 87%, sia l’incidenza di re-infezioni.</p> <p>Commento: Lo studio documenta l’avvento della variante Delta a Delhi nell’aprile del 2021. La nuova variante VOC rapidamente ha rimpiazzato la variante Alfa fino ad allora prevalente, grazie alla maggiore infettività e all’escape immunologico. Il dato più interessante è la documentazione</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>transmissibility and partial evasion of immunity by the Delta variant contributed to an overwhelming surge in Delhi.</p>	<p>di un 27% di reinfezioni con la variante Delta in soggetti che avevano superato la Covid-19 provocata dalla variante Alfa.</p>
<p>Jesline J, et al. Humanities and Social Science Communications The plight of migrants during COVID-19 and the impact of circular migration in India: a systematic review https://www.nature.com/articles/s41599-021-00915-6</p>	<p>As per the reports of WHO, the COVID-19, first reported in December 2019, put the whole world in an unprecedented crisis and lingering uncertainty with innumerable deaths, generalised economic depression, unemployment, quarantine, unavoidable lockdown, and travel-ban that was imposed globally as a necessity to tackle the pandemic. Among the populace, the migrants were found to be one of the most vulnerable groups in this lockdown, as their very livelihood came to a complete standstill. This review-paper aims to investigate in detail the multiple facets of adversities the migrants went through in India during the lockdown and the socio-psychological impact of circular migration. Following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, studies on migrant workers during COVID-19 and on circular migration were searched. Database searches on Scopus, PubMed, and PsychNet and manual searches on Google Scholar were carried out. From the initially identified 15,697 articles, 15 articles that met the inclusion criteria were chosen for review. The findings highlight the different plight of the migrants, who had the pressing need to head back home to safety despite the acute financial crisis and the travel problems. The poor quality of the relief camps with</p>	<p>Review sistematica sull'impatto della pandemia da COVID-19 nella popolazione dei migranti e dei migranti circolari in India tra il 2019 e il 2020. Dallo screening di 15,697 articoli, è risultato che questa popolazione, particolarmente vulnerabile, ha dovuto attraversare un periodo di particolare stress economico e sociale a causa della crisi finanziaria e del lavoro, della scarsa qualità del supporto statale e, in particolare, dell'elevata incidenza di disturbi d'ansia e del tono dell'umore.</p> <p>Commento: Si sottolinea come le popolazioni di migranti "circolari" in India e, particolarmente le donne e i bambini, soffrano dell'impatto della Covid-19 soprattutto a livello mentale e psicologico. Si invoca la necessità di stabilire un'alleanza etica con le popolazioni locali in nome del rispetto dei diritti umani.</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>meagre rations and lack of facilities especially put the women and children in distress and generated a lot of psychosocial issues. The present study urges the mental health-care professionals to groom themselves for facing the challenges of a surge in mental illnesses by taking necessary measures. It also emphasises the need to establish a strong ethical alliance between the local population, health systems, local government mechanisms, and human rights associations in order to take a relook at the national migration policies.</p>	
<p>Chen Z, et al. Scientific reports Epidemiological and economic impact of COVID-19 in the US https://www.nature.com/articles/s41598-021-99712-z</p>	<p>This research measures the epidemiological and economic impact of COVID-19 spread in the US under different mitigation scenarios, comprising of non-pharmaceutical interventions. A detailed disease model of COVID-19 is combined with a model of the US economy to estimate the direct impact of labor supply shock to each sector arising from morbidity, mortality, and lockdown, as well as the indirect impact caused by the interdependencies between sectors. During a lockdown, estimates of jobs that are workable from home in each sector are used to modify the shock to labor supply. Results show tradeoffs between economic losses, and lives saved and infections averted are non-linear in compliance to social distancing and the duration of the lockdown. Sectors that are worst hit are not the labor-intensive sectors such as the Agriculture sector and the Construction sector, but the ones with high valued</p>	<p>Modello esplorante l'impatto della pandemia sull'economia statunitense, analizzando un database inclusivo di dati demografici, clinici, modelli di trasmissione epidemiologici e applicazione di vari tipo di restrizioni. Da questa analisi, è emerso che l'applicazione di una restrizione di tipo "lockdown" di 45 giorni, unitamente ad un'altra compliance alle altre forme di interventi non farmaceutici, anche se a costo di perdite economiche ingenti, si riflette in un risparmio di 115 milioni di infezioni e di circa 110,000 vite. Lo studio mette inoltre in risalto che una compliance alle restrizioni tra il 70 e il 90% incide enormemente sul numero di infezioni evitate ma non altera significativamente sulle perdite economiche.</p> <p>Commento: Vengono valutati gli effetti della compliance alle varie misure non farmacologiche di mitigazione: lockdown, distanziamento sociale, adozione di dispositivi di protezione individuale e le ripercussioni sugli aspetti economici e sanitari. I settori maggiormente colpiti non risultano essere</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>jobs such as the Professional Services, even after the teleworkability of jobs is accounted for. Additionally, the findings show that a low compliance to interventions can be overcome by a longer shutdown period and vice versa to arrive at similar epidemiological impact but their net effect on economic loss depends on the interplay between the marginal gains from averting infections and deaths, versus the marginal loss from having healthy workers stay at home during the shutdown.</p>	<p>l'agricoltura e le costruzioni ma le professioni con alto valore aggiunto, malgrado l'adozione di smart-working. Si considerano le varie possibilità di bilanciare le misure che possono comportare perdite economiche ingenti di fronte alla salvaguardia di un gran numero di infezioni e di vite umane.</p>
<p>Nordstrom P, et al. JAMA internal medicine Association Between Risk of COVID-19 Infection in Nonimmune Individuals and COVID-19 Immunity in Their Family Members https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785141</p>	<p>Cohort study of data from nationwide registries in Sweden, all individuals who acquired immunity from either previous COVID-19 infection or full vaccination until May 26, 2021, were considered for inclusion. Each person with immunity was matched 1:1 to an individual without immunity from an identified cohort of individuals with families comprising 2 to 5 members.</p> <p>A total of 1 789 728 individuals from 814 806 families were included in the analysis. Each family comprised 2 to 5 family members, with a mean (SD) age at baseline of 51.3 (19.5) years. During a mean (range) follow-up time of 26.3 (1-40) days, 88 797 of 1 549 989 (5.7%) nonimmune family members (mean [SD] age, 51.6 [17.7] years; 790 276 men [51.0%]) were diagnosed with COVID-19. There was an inverse dose-response association between the number of immune members in each family and the risk of incident COVID-19 infection in nonimmune family members.</p>	<p>Grosso studio di coorte includente 1.8 milioni di individui residenti in Svezia appartenenti a nuclei familiari di 2-5 persone. Lo studio ha riscontrato una forte associazione negativa tra il numero di componenti del nucleo familiare immunizzati contro SARS-CoV (sia in seguito a vaccinazione che pregressa infezione) e il rischio di contrarre l'infezione tra i membri non immunizzati. In particolare, dato un periodo di follow-up di 26 giorni, il rischio che un individuo non immune contragga l'infezione si è abbassato del 45-61% con un solo membro del nucleo familiare immunizzato, e si è abbassato 97% quando con 4 familiari immunizzati. Tale riduzione di rischio è stata riscontrata anche per la possibilità di sviluppare un'infezione severa.</p> <p>Commento: Viene affrontato il problema del contagio intrafamiliare e si evidenzia il rapporto inverso fra numero di familiari immunizzati presenti e rischio di contrarre l'infezione e sviluppare una malattia grave da parte dei membri non immuni del nucleo familiare. Il rischio diminuisce al 50% circa in presenza di un solo soggetto</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

Nonimmune families with 1 immune family member had a 45% to 61% lower risk of contracting COVID-19 (hazard ratio [HR], 0.39-0.55; 95% CI, 0.37-0.61, $P < .001$). The risk reduction increased to 75% to 86% in families with 2 immune family members (HR, 0.14-0.25; 95% CI, 0.11-0.27; $P < .001$), 91% to 94% with 3 immune family members (HR, 0.06-0.09; 95% CI, 0.04-0.10; $P < .001$), and 97% with 4 immune family members (HR, 0.03; 95% CI, 0.02-0.05; $P < .001$). The results were similar for the outcome of COVID-19 infection that was severe enough to warrant a hospital stay.

immune presente e raggiunge oltre il 95% in presenza di 4 soggetti. E' una ulteriore dimostrazione della grande efficacia preventiva dell'immunizzazione nei confronti del rischio di trasmissione di casi secondari.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

VACCINI

ESTENSORE : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO

COMMENTO CRITICO : PROF. ANTONIO CASSONE

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Dunkle L. M. et al MedRxiv Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.05.21264567v1.full.pdf</p>	<p>BACKGROUND Vaccination using severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike (S) protein antigen has been effective in the prevention of coronavirus disease 2019 (Covid-19). NVX-CoV2373 is an adjuvanted, recombinant S protein nanoparticle vaccine that demonstrated clinical efficacy for prevention of Covid-19 in phase 2b/3 trials in the United Kingdom and South Africa. METHODS This phase 3, randomized, observer-blinded, placebo-controlled trial evaluated the efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults ≥ 18 years of age in the United States and Mexico during the first quarter of 2021. Participants were randomized in a 2:1 ratio to receive two doses of NVX-CoV2373 or placebo 21 days apart. The primary end point was vaccine efficacy (VE) against reverse transcriptase-</p>	<p>CONTENUTO: Trial clinico controllato randomizzato, observer-blinded di fase 3 svolto negli Stati Uniti e in Messico dal 27 dicembre ai primi mesi del 2021, finalizzato a valutare la sicurezza e l'efficacia del vaccino per Sars-CoV2 NVX-CoV2373. Tale preparato si basa su di una componente proteica con nanoparticelle ottenute da una versione prodotta in laboratorio della proteina spike (S) presente sulla superficie del coronavirus SARS-CoV-2 insieme alla presenza di un adiuvante, al fine di rafforzare la risposta immunitaria. 29.949 partecipanti, di età >18 aa, sono stati randomizzati in un rapporto di 2:1 al fine di ricevere due dosi di vaccino o di placebo a distanza di 21 giorni l'una dall'altra. I dati mostrano una protezione >del 90% contro le variant of interest e variant of concern (VOI e VOC) valutate durante il periodo dello studio, con una bassa frequenza di reazioni avverse, perlopiù lievi o moderate, di breve durata.</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

polymerase chain reaction-confirmed Covid-19 in SARS-CoV-2-naïve participants ≥ 7 days after the second dose administration. RESULTS Of the 29,949 participants randomized between December 27, 2020, and February 18, 2021, 29,582 (median age: 47 years, 12.6% ≥ 65 years) received ≥ 1 dose: 19,714 received vaccine and 9868 placebo. In the per-protocol population, there were 77 Covid-19 cases; 14 among vaccine and 63 among placebo recipients (VE: 90.4%, 95% confidence interval [CI] 82.9 to 94.6, $P < 0.001$). All moderate-to-severe cases occurred in placebo recipients, yielding VE of 100% (95% CI 87.0 to 100). Most sequenced viral genomes (48/61, 78.7%) were variants of concern (VOC) or interest (VOI), mainly represented by variant alpha/B.1.1.7 (31/35, 88.6% VOC identified). VE against any VOC/VOI was 92.6% (95% CI 83.6 to 96.7). Reactogenicity was mostly mild-to-moderate and transient, but more frequent in NVX-CoV2373 recipients and after the second dose. Serious adverse events were rare and evenly distributed between treatments. CONCLUSIONS NVX-CoV2373 was well tolerated and demonstrated a high overall VE ($>90\%$) for prevention of Covid-19, with most cases due to variant strains. (Funded by the Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response, Biomedical Advanced Research and Development Authority and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID),

COMMENTO : Questo studio del vaccino Novavax fatto con la proteina Spike ricombinante delle falene estende ad una nuova platea di soggetti adulti statunitensi e messicani i risultati del primo trial di fase 3 fatto con soggetti inglesi e sudafricani. Conferma l'alta efficacia contro la malattia moderata e severa, similmente ai vaccini mRNA. (Notare che la reattogenicità somiglia molto a quella dei vaccini mRNA, in particolare eventi avversi più frequenti dopo la seconda dose). Il limite di questo studio, come il precedente (e di tutti gli altri vaccini approvati) è che la variante che abbiamo adesso è Delta, una lontana parente di quelle su cui sono stati fatti gli studi con questo vaccino (ceppo Wuhan ed inglese B.1.1.7) e noi ora sappiamo che l'efficacia diminuisce sensibilmente anche contro la malattia moderata e severa. Se non ci liberiamo di Delta (ma non vedo per ora come) sarà giocoforza fare specifici vaccini di seconda generazione contro questa variante.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	National Institutes of Health; PREVENT-19 ClinicalTrials.gov number, NCT04611802.)	
<p>Levin E.G. et al NEJM Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months</p> <p>https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2114583?articleTools=true</p>	<p>BACKGROUND Despite high vaccine coverage and effectiveness, the incidence of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has been increasing in Israel. Whether the increasing incidence of infection is due to waning immunity after the receipt of two doses of the BNT162b2 vaccine is unclear.</p> <p>METHODS We conducted a 6-month longitudinal prospective study involving vaccinated health care workers who were tested monthly for the presence of anti-spike IgG and neutralizing antibodies. Linear mixed models were used to assess the dynamics of antibody levels and to determine predictors of antibody levels at 6 months. RESULTS The study included 4868 participants, with 3808 being included in the linear mixed-model analyses. The level of IgG antibodies decreased at a consistent rate, whereas the neutralizing antibody level decreased rapidly for the first 3 months with a relatively slow decrease thereafter. Although IgG antibody levels were highly correlated with neutralizing antibody titers (Spearman's rank correlation between 0.68 and 0.75), the regression relationship between the IgG and neutralizing antibody levels depended on the time since receipt of the second vaccine dose. Six months after receipt of the second dose, neutralizing antibody titers were</p>	<p>CONTENUTO : Studio longitudinale prospettico della durata di 6 mesi (dicembre 2020-luglio 2021), svolto in Israele, coinvolgente gli operatori sanitari dello Sheba Medical Center per un totale di 4868 partecipanti. Un modello lineare generalizzato misto (considerate variabili come età sesso e comorbidità) è stato utilizzato per valutare la dinamica e i predittori dei livelli di IgG e di anticorpi neutralizzanti per Sars-CoV-2 in vaccinati con due dosi di BNT162b2. Lo studio ha mostrato una tasso di riduzione delle IgG rapido e costante nel corso dei mesi di studio contro una rapida riduzione nei primi 3 mesi e più lenta nei successivi degli anticorpi neutralizzanti. La differente dinamica della riduzione anticorpale in persone vaccinate rispetto a pazienti guariti da Sars-CoV-2 (riduzione modesta dei titoli anticorpali a 8-10 mesi) pone l'accento sull'attuale problema di prolungare la protezione dei pazienti vaccinati nei confronti di tale patogeno.</p> <p>COMMENTO : Questo studio mostra un decadimento della risposta anticorpale contro SARS-CoV-2 a distanza di 4-6 mesi dalla seconda dose del vaccino Cominraty (Pfizer-BT) in Israele. Un grande limite è che non presenta dati sull'immunità cellulo-mediata che sappiamo essere importante per la protezione contro la malattia. Nonostante questo limite, dati di altri studi sulle breakthrough infections in soggetti vaccinati chiaramente supportano il bisogno di una booster dose di vaccino ai soggetti anziani e fragili</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>substantially lower among men than among women (ratio of means, 0.64; 95% confidence interval [CI], 0.55 to 0.75), lower among persons 65 years of age or older than among those 18 to less than 45 years of age (ratio of means, 0.58; 95% CI, 0.48 to 0.70), and lower among participants with immunosuppression than among those without immunosuppression (ratio of means, 0.30; 95% CI, 0.20 to 0.46). CONCLUSIONS Six months after receipt of the second dose of the BNT162b2 vaccine, humoral response was substantially decreased, especially among men, among persons 65 years of age or older, and among persons with immunosuppression.</p>	<p>incluso quelli con particolare rischio di esposizione alla variante delta.</p>
<p>Szu-Min Hsieh et al. The Lancet Safety and immunogenicity of CpG 1018 and aluminium hydroxide-adjuvanted SARS-CoV-2 S-2P protein vaccine MVC-COV1901: interim results of a large-scale, double-blind, randomised, placebo-</p>	<p>Background MVC-COV1901, a recombinant protein vaccine containing pre-fusion-stabilised spike protein S-2P adjuvanted with CpG 1018 and aluminium hydroxide, has been shown to be well tolerated with a good safety profile in healthy adults aged 20–49 years in a phase 1 trial, and provided a good cellular and humoral immune responses. We present the interim safety, tolerability, and immunogenicity results of a phase 2 clinical trial of the MVC-COV1901 vaccine in Taiwan. Methods This is a large-scale, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial done at ten medical centres and one regional hospital in Taiwan. Individuals aged 20 years or older who were generally healthy or had stable pre-existing medical</p>	<p>CONTENUTO : Trial clinico controllato randomizzato in doppio cieco di fase 2 svolto a Taiwan in dieci medical center e un ospedale regionale dal dicembre 2020 all'aprile 2021, per valutare l'efficacia e la sicurezza d un vaccino con proteina ricombinante contenente la spike protein S-2P e due adiuvanti (CpG e idrossido di alluminio). 3854 partecipanti sono stati arruolati e randomizzati : 3304 nel gruppo MVC-COV1901 e 550 nel gruppo placebo. Dall'inizio del trial di fase 2 nessuna reazione avversa grave è stata evidenziata in entrambi i gruppi, con un tasso di sieroconversione nei vaccinati con doppia dose del 99.8% con elevata produzione di anticorpi neutralizzanti per Sars-CoV-2 (neutralising antibody GMT di 662·3, 95% CI 628·7–</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

controlled phase 2 trial in Taiwan

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2821%2900402-1>

conditions were eligible for enrolment. Exclusion criteria included (but were not limited to) travel overseas within 14 days of screening, intention to travel overseas within 6 months of the screening visit, and the absence of prespecified medical conditions, including immunosuppressive illness, a history of autoimmune disease, malignancy with risk to recur, a bleeding disorder, uncontrolled HIV infection, uncontrolled hepatitis B and C virus infections, SARS-CoV-1 or SARS-CoV-2 infections, an allergy to any vaccine, or a serious medical condition that could interfere with the study. Study participants were randomly assigned (6:1) to receive two doses of either MVC-COV1901 or placebo, administered via intramuscular injection on day 1 and day 29. MVC-COV1901 contained 15 µg of S-2P protein adjuvanted with 750 µg CpG 1018 and 375 µg aluminium hydroxide in a 0.5 mL aqueous solution, and the placebo contained the same volume of saline. Randomisation was done centrally by use of an interactive web response system, stratified by age (≥ 20 to < 65 years and ≥ 65 years). Participants and investigators were masked to group assignment. The primary outcomes were to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of MVC-COV1901 from day 1 (the day of the first dose) to day 57 (28 days after the second dose). Safety was assessed in all participants who received at least one dose. Immunogenicity was assessed by measuring geometric mean titres (GMTs) and seroconversion rates of neutralising antibody and

697.8; 408.5 IU/mL). Tali evidenze supportano il prosieguo della sperimentazione di tale vaccino in fase 3.

COMMENTO : E uno studio di fase 2 di un vaccino formato da una proteina spike ricombinante adiuvato (fortemente) da noti prodotti. A parte una buona risposta immunitaria, la cosa forse più interessante è il relativamente basso livello di reattogenicità. Merita di proseguire verso la fase 3 di efficacia.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

antigen-specific IgG in the per-protocol population. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT04695652. Findings Of 4173 individuals screened between Dec 30, 2020, and April 2, 2021, 3854 were enrolled and randomly assigned: 3304 to the MVC-COV1901 group and 550 to the placebo group. A total of 3844 participants (3295 in the MVC-COV1901 group and 549 in the placebo group) were included in the safety analysis set, and 1053 participants (903 and 150) had received both doses and were included in the per-protocol immunogenicity analysis set. From the start of this phase 2 trial to the time of interim analysis, no vaccine-related serious adverse events were recorded. The most common solicited adverse events in all study participants were pain at the injection site (2346 [71.2%] of 3295 in the MVC-COV1901 group and 128 [23.3%] of 549 in the placebo group), and malaise or fatigue (1186 [36.0%] and 163 [29.7%]). Fever was rarely reported (23 [0.7%] and two [0.4%]). At 28 days after the second dose of MVC-COV1901, the wild-type SARS-CoV-2 neutralising antibody GMT was 662.3 (95% CI 628.7–697.8; 408.5 IU/mL), the GMT ratio (geometric mean fold increase in titres at day 57 vs baseline) was 163.2 (155.0–171.9), and the seroconversion rate was 99.8% (95% CI 99.2–100.0).

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>Won Suk Choi and Hee Jin Cheong</p> <p>IC Journal</p> <p>Should the COVID-19 Vaccine be Administered Simultaneously with Other Vaccines?</p> <p>https://icjournal.org/pdf/10.3947/ic.2021.0307</p>	<p>Abstract non disponibile</p>	<p>CONTENUTO : Editoriale che si focalizza sul problema delle somministrazioni simultanee del vaccino per Sars-CoV-2 e vaccinazioni per altri patogeni. Ad oggi non vi sono evidenze nazionali o internazionali su tempistiche chiare di distanziamento tra due somministrazioni di vaccini differenti. Diffusamente è stata consigliato un periodo di 14 giorni tra la somministrazione del vaccino per Sars-CoV2 e quello per altre patologie, al fine di chiarire se determinate reazioni locali o sistemiche siano da attribuire ad un composto piuttosto che ad un altro. In secondo luogo vi è la possibilità che la somministrazione simultanea di due o più vaccini possa ridurre l'immunogenicità. Inoltre, alla luce della riduzione dell'adesione alle campagne vaccinali per altri patogeni in corso di pandemia, sarebbe utile valutare un piano vaccinale che possa facilitare l'accessibilità della popolazione al fine di ricevere le somministrazioni adeguate a seconda dell'età e della fragilità.</p> <p>COMMENTO : E' una interessante discussione all'interno dell'Organismo Regolatorio vaccinale Sud-Coreano sull'eventualità o necessità di distanziare le dosi vaccinali quando insieme al vacino COVID-19 bisogna fare anche altri, ad esempio quello influenzale. Andrebbe letto anche da chi ha già deciso che il vaccino COVID-19 si può fare insieme al vaccino influenzale</p>
--	---------------------------------	--

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

CLINICA E FISIOPATOLOGIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Roberto Cauda

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Yang X et al The Lancet HIV Associations between HIV infection and clinical spectrum of COVID-19: a population level analysis based on US National COVID Cohort Collaborative (N3C) data https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3018%2821%2900239-3</p>	<p>Background: Evidence of whether people living with HIV are at elevated risk of adverse COVID-19 outcomes is inconclusive. We aimed to investigate this association using the population-based National COVID Cohort Collaborative (N3C) data in the USA. Methods: We included all adult (aged ≥ 18 years) COVID-19 cases with any health-care encounter from 54 clinical sites in the USA, with data being deposited into the N3C. The outcomes were COVID-19 disease severity, hospitalisation, and mortality. Encounters in the same health-care system beginning on or after January 1, 2018, were also included to provide information about pre-existing health conditions (eg, comorbidities). Logistic regression models were employed to estimate the association of HIV infection and HIV markers (CD4 cell count, viral load) with hospitalisation, mortality, and clinical severity of COVID-19 (multinomial). The models were initially adjusted for demographic characteristics, then subsequently adjusted for smoking, obesity,</p>	<p>Studio retrospettivo di popolazione su 1.436.622 pazienti adulti affetti da COVID-19, di cui 13170 con infezione da HIV, con l'obiettivo di valutare se i pazienti affetti da HIV abbiano un rischio aumentato di outcome avverso da COVID-19 (ospedalizzazione, mortalità e gravità clinica). All'analisi di regressione multivariata, i pazienti con HIV avevano una maggiore probabilità di morte e di ospedalizzazione per COVID-19, e una minore probabilità di COVID-19 lieve o moderato rispetto ai pazienti non-HIV. Inoltre un basso livello di CD4 (< 200 cellule per μL) era associato con tutti gli outcome avversi da COVID-19, mentre la viro-soppressione è risultata essere associata esclusivamente con una ridotta ospedalizzazione.</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

and a broad range of comorbidities. Interaction terms were added to assess moderation effects by demographic characteristics.

Findings: In the harmonised N3C data release set from Jan 1, 2020, to May 8, 2021, there were 1436622 adult COVID-19 cases, of these, 13170 individuals had HIV infection. A total of 26130 COVID-19 related deaths occurred, with 445 among people with HIV. After adjusting for all the covariates, people with HIV had higher odds of COVID-19 death (adjusted odds ratio 1.29, 95% CI 1.16–1.44) and hospitalisation (1.20, 1.15–1.26), but lower odds of mild or moderate COVID-19 (0.61, 0.59–0.64) than people without HIV. Interaction terms revealed that the elevated odds were higher among older age groups, male, Black, African American, Hispanic, or Latinx adults. A lower CD4 cell count (<200 cells per μL) was associated with all the adverse COVID-19 outcomes, while viral suppression was only associated with reduced hospitalisation.

Interpretation: Given the COVID-19 pandemic's exacerbating effects on health inequities, public health and clinical communities must strengthen services and support to prevent aggravated COVID-19 outcomes among people with HIV, particularly for those with pronounced immunodeficiency.

Commento: Sia questo articolo che il successivo si focalizzano sul decorso della malattia COVID-19 nelle persone HIV positive. I primi dati acquisiti da ricerche effettuate all'inizio della pandemia, avevano indicato in alcuni casi una prognosi peggiore in questi soggetti, mentre altri studi avevano riportato o nessuna influenza o addirittura un effetto protettivo da parte di HIV. In particolare, questo ultimo risultato, basato su casistiche invero piccole, sottolineava come nelle persone HIV positive, per un deficit del sistema immunitario, si aveva una minore risposta infiammatoria che come è noto condiziona in senso sfavorevole la prognosi di COVID-19. I risultati di questo studio condotto su un numero significativo di soggetti (13170) indicano che le persone HIV positive hanno una prognosi peggiore (ricovero e morte) specie se presentavano un basso livello di cellule CD4+. Al contrario, avere un controllo virologico dell'infezione da HIV si associava con una migliore prognosi. Questo indirettamente indica la necessità di trattare i soggetti HIV positivi in modo da immunoricostruirli per quanto attiene le cellule CD4+ e controllarli dal punto di vista virologico.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>Nomah DK et al The Lancet HIV Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3018%2821%2900240-X</p>	<p>Background: Factors affecting outcomes of SARS-CoV-2 infection in people living with HIV are unclear. We assessed the factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe outcomes among people living with HIV.</p> <p>Methods: We did a retrospective cohort study using data from the PISCIS cohort of people with HIV in Catalonia (Spain) between March 1 and Dec 15, 2020. We linked PISCIS data with integrated health-care, clinical, and surveillance registries through the Public Data Analysis for Health Research and Innovation Program of Catalonia (PADRIS) to obtain data on SARS-CoV-2 diagnosis, chronic comorbidities, as well as clinical and mortality outcomes.</p> <p>Participants were aged at least 16 years in care at 16 hospitals in Catalonia. Factors associated with SARS-CoV-2 diagnoses and severe outcomes were assessed using univariable and multivariable Cox regression models. We estimated the effect of immunosuppression on severe outcomes (hospital admission for >24 h with dyspnoea, tachypnoea, hypoxaemia, asphyxia, or hyperventilation; or death) using Kaplan-Meier survival analysis.</p> <p>Findings: We linked 20847 (72.8%) of 28666 participants in the PISCIS cohort with PADRIS data; 13142 people had HIV. 749 (5.7%) people with HIV were diagnosed with SARS-CoV-2: their median age was 43.5 years (IQR 37.0–52.7), 131 (17.5%) were female, and 618 (82.5%) were male. 103 people with HIV (13.8%) were hospitalised, seven (0.9%) admitted to intensive care, and 13 (1.7%) died. SARS-CoV-2 diagnosis was more common among migrants (adjusted hazard ratio 1.55, 95% CI 1.31–1.83), men who have sex with men (1.42, 1.09–1.86), and those with four or more</p>	<p>Studio retrospettivo di coorte con l'obiettivo di valutare i fattori associati con la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 e con outcome avverso (ricovero ospedaliero per >24 ore con dispnea, tachipnea, ipossiemia, asfissia o iperventilazione o morte) in pazienti con infezione da HIV. Gli autori dimostrano che pazienti con HIV con viremia rilevabile, comorbidità croniche (come malattie respiratorie o autoimmunitarie) e alcune sottopopolazioni, hanno un rischio aumentato di outcome avverso. Queste categorie dovrebbero ricevere priorità sia nei programmi di vaccinazione che nella gestione clinica.</p> <p>Commento: Anche questo studio, come il precedente, si focalizza sull'impatto dell'infezione da HIV nella prognosi della malattia COVID-19. Si conferma che i pazienti con infezione da HIV non controllata e che presentino delle patologie sottostanti oltre un'età più elevata, hanno un rischio superiore di soffrire di una forma grave di malattia. Significativo anche ricordare che tra i fattori di rischio presenti in questo studio, condotto in Spagna, c'era l'essere non spagnoli (quindi immigrati). Emerge da questo studio la necessità</p>
--	---	--

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>chronic comorbidities (1.46, 1.09–1.97). Age at least 75 years (5.2, 1.8–15.3), non-Spanish origin (2.1, 1.3–3.4), and neuropsychiatric (1.69, 1.07–2.69), autoimmune disease (1.92, 1.14–3.23), respiratory disease (1.84, 1.09–3.09), and metabolic disease (2.59, 1.59–4.23) chronic comorbidities were associated with increased risk of severe outcomes. A Kaplan-Meier estimator showed differences in the risk of severe outcomes according to CD4 cell count in patients with detectable HIV RNA ($p=0.039$) but no differences were observed in patients with undetectable HIV RNA ($p=0.15$).</p> <p>Interpretation: People living with HIV with detectable HIV viraemia, chronic comorbidities, and some subpopulations could be at increased risk of severe outcomes from COVID-19. These groups should be prioritised in clinical management and SARS-CoV-2 vaccination programmes.</p>	<p>di includere i soggetti con infezione da HIV che presentino queste caratteristiche, tra le categorie da privilegiare per una precoce somministrazione della vaccinazione eventualmente candidandoli, questo è un mio commento, anche per la c.d. terza dose.</p>
<p>Rovida F et al <i>Nature Communications</i> SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections with the alpha variant are asymptomatic or mildly symptomatic among health care workers</p>	<p>Vaccine breakthrough SARS-CoV-2 infection has been monitored in 3720 healthcare workers receiving 2 doses of BNT162b2. SARS-CoV-2 infection is detected in 33 subjects, with a 100-day cumulative incidence of 0.93%. Vaccine protection against acquisition of SARS-CoV-2 infection is 83% (95%CI: 58–93%) in the overall population and 93% (95%CI: 69–99%) in SARS-CoV-2-experienced subjects, when compared with a non-vaccinated control group from the same Institution, in which SARS-CoV-2 infection occurs in 20/346 subjects (100-day cumulative incidence: 5.78%). The infection is symptomatic in 16 (48%) vaccinated subjects vs 17 (85%) controls ($p=0.01$). All analyzed patients, in whom the amount of viral RNA was sufficient for genome</p>	<p>Studio prospettico monocentrico sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 in operatori sanitari vaccinati (3720) confrontati con un gruppo di operatori sanitari dello stesso istituto non sottoposti a vaccinazione nel periodo di studio (346). I risultati dimostrano che la vaccinazione con due dosi del vaccino BNT162b2 è efficace nel ridurre l'incidenza di infezione da SARS-CoV-2 negli operatori sanitari e che le re-infezioni sono scarsamente sintomatiche e trasmesse in maniera infrequente.</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>https://www.nature.com/articles/s41467-021-26154-6.pdf</p>	<p>sequencing, results infected by the alpha variant. Antibody and T-cell responses are not reduced in subjects with breakthrough infection. Evidence of virus transmission, determined by contact tracing, is observed in two (6.1%) cases. This real-world data support the protective effect of BNT162b2 vaccine. A triple antigenic exposure, such as two-dose vaccine schedule in experienced subjects, may confer a higher protection.</p>	<p>Commento: Si conferma da questo studio multicentrico condotto tra gli operatori sanitari che i vaccinati, pur potendo presentare delle infezioni da SARS-CoV-2, queste sono rare (6%) e assolutamente benigne in quanto o asintomatiche o pauci sintomatiche. Il risultato è interessante anche se è limitato alla variante alfa (la c.d. variante inglese); sarà interessante verificare cosa avviene per la variante delta che è quella, in questo momento, prevalente.</p>
<p>D'Agnillo F et al Science Translational Medicine Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19</p>	<p>Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is characterized by respiratory distress, multiorgan dysfunction, and in some cases death. The pathological mechanisms underlying COVID-19 respiratory distress and the interplay with aggravating risk factors have not been fully defined. Lung autopsy samples from 18 patients with fatal COVID-19, with symptom onset-to-death times ranging from 3 to 47 days, and antemortem plasma samples from 6 of these cases were evaluated using deep sequencing of SARS-CoV-2 RNA, multiplex plasma protein measurements, and pulmonary gene expression and imaging analyses. Prominent histopathological features in this case series included progressive diffuse alveolar damage with excessive thrombosis and late onset</p>	<p>Studio su campioni autoptici di polmone di 18 pazienti deceduti per COVID-19, con l'obiettivo di definire i meccanismi patologici alla base del distress respiratorio nel COVID-19 e l'associazione con alcuni fattori di rischio. I principali aspetti istopatologici in questa case series includevano il danno alveolare diffuso progressivo, con trombosi ed esordio tardivo di un processo di rimodellamento tissutale polmonare e vascolare. Il danno in acuto della barriera alveolo-capillare era caratterizzato dalla perdita dell'espressione di proteine del</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/scitranslmed.abj7790</p>	<p>pulmonary tissue and vascular remodeling. Acute damage at the alveolar-capillary barrier was characterized by the loss of surfactant protein expression with injury to alveolar epithelial cells, endothelial cells, respiratory epithelial basal cells, and defective tissue repair processes. Other key findings included impaired clot fibrinolysis with increased concentrations of plasma and lung plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and modulation of cellular senescence markers, including p21 and sirtuin-1, in both lung epithelial and endothelial cells. Together, these findings further define the molecular pathological features underlying the pulmonary response to SARS-CoV-2 infection and provide important insights into signaling pathways that may be amenable to therapeutic intervention.</p>	<p>surfactante, cellule endoteliali, cellule basali dell'epitelio respiratorio.</p> <p>Commento: Una delle acquisizioni più significative studiando i pazienti della c.d prima ondata, è stata quella di comprendere che nelle fasi più avanzate di malattia (quella caratterizzata dall'iperinfiammazione) si sviluppava un elevato rischio di danno alveolare progressivo a livello polmonare, con trombosi. Questo determinava una alterazione della barriera alveolo- capillare con una conseguente difficoltà respiratoria che spesso sfociava nella ARDS causando la morte. Aver compreso questo, ha permesso di utilizzare le eparine a basso peso molecolare (in unione agli antiinfiammatori) che, riducendo il rischio di trombosi, hanno sicuramente migliorato la prognosi.</p>
--	---	---

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

ESTENSORE : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO

COMMENTO CRITICO : PROF. MASSIMO CICCOZZI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>COVID-19 Mental Disorders Collaborators Lancet Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic</p>	<p>Background Before 2020, mental disorders were leading causes of the global health-related burden, with depressive and anxiety disorders being leading contributors to this burden. The emergence of the COVID-19 pandemic has created an environment where many determinants of poor mental health are exacerbated. The need for up-to-date information on the mental health impacts of COVID-19 in a way that informs health system responses is imperative. In this study, we aimed to quantify the impact of the COVID-19</p>	<p>Metanalisi appena pubblicata su Lancet sugli effetti della pandemia su ansia e depressione. Entrambi i disturbi sono aumentati a livello globale, con impatto maggiore su donne e soggetti giovani.</p> <p>COMMENTO : i disturbi mentali in termini di public health sono un carico importante per il sistema sanitario ma anche un peso che enficia la salute e la socialità delle persone. L'emergere della pandemia di COVID-19 ha creato un ambiente florido per la crescita di fattori importanti di acuità dei disagi.</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902143-7>

pandemic on the prevalence and burden of major depressive disorder and anxiety disorders globally in 2020.

Methods

We conducted a systematic review of data reporting the prevalence of major depressive disorder and anxiety disorders during the COVID-19 pandemic and published between Jan 1, 2020, and Jan 29, 2021. We searched PubMed, Google Scholar, preprint servers, grey literature sources, and consulted experts. Eligible studies reported prevalence of depressive or anxiety disorders that were representative of the general population during the COVID-19 pandemic and had a pre-pandemic baseline. We used the assembled data in a meta-regression to estimate change in the prevalence of major depressive disorder and anxiety disorders between pre-pandemic and mid-pandemic (using periods as defined by each study) via COVID-19 impact indicators (human mobility, daily SARS-CoV-2 infection rate, and daily excess mortality rate). We then used this model to estimate the change from pre-pandemic prevalence (estimated using Disease Modelling Meta-Regression version 2.1 [known as DisMod-MR 2.1]) by age, sex, and location. We used final prevalence estimates and disability weights to estimate years lived with disability and disability-adjusted life-years (DALYs) for major depressive disorder and anxiety disorders.

Findings

In questo articolo viene fatta una metaanalisi ben congeniata e che finalmente riesce a mettere un punto su questo problema e a dare un segnale di esistenza del problema che a causa del Covid è stato ampiamente trascurato.

In questo studio, gli autori hanno quantificato l'impatto della pandemia di COVID-19 sulla prevalenza dei disturbi d'ansia e depressivi a livello globale nel 2020.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

We identified 5683 unique data sources, of which 48 met inclusion criteria (46 studies met criteria for major depressive disorder and 27 for anxiety disorders). Two COVID-19 impact indicators, specifically daily SARS-CoV-2 infection rates and reductions in human mobility, were associated with increased prevalence of major depressive disorder (regression coefficient [B] 0.9 [95% uncertainty interval 0.1 to 1.8; $p=0.029$] for human mobility, 18.1 [7.9 to 28.3; $p=0.0005$] for daily SARS-CoV-2 infection) and anxiety disorders (0.9 [0.1 to 1.7; $p=0.022$] and 13.8 [10.7 to 17.0; $p<0.0001$]). Females were affected more by the pandemic than males (B 0.1 [0.1 to 0.2; $p=0.0001$] for major depressive disorder, 0.1 [0.1 to 0.2; $p=0.0001$] for anxiety disorders) and younger age groups were more affected than older age groups (-0.007 [-0.009 to -0.006 ; $p=0.0001$] for major depressive disorder, -0.003 [-0.005 to -0.002 ; $p=0.0001$] for anxiety disorders). We estimated that the locations hit hardest by the pandemic in 2020, as measured with decreased human mobility and daily SARS-CoV-2 infection rate, had the greatest increases in prevalence of major depressive disorder and anxiety disorders. We estimated an additional 53.2 million (44.8 to 62.9) cases of major depressive disorder globally (an increase of 27.6% [25.1 to 30.3]) due to the COVID-19 pandemic, such that the total prevalence was 3152.9 cases (2722.5 to 3654.5) per 100000 population. We also estimated an additional 76.2 million (64.3 to 90.6) cases of anxiety disorders globally (an increase of 25.6% [23.2 to 28.0]), such that the total

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>prevalence was 4802.4 cases (4108.2 to 5588.6) per 100 000 population. Altogether, major depressive disorder caused 49.4 million (33.6 to 68.7) DALYs and anxiety disorders caused 44.5 million (30.2 to 62.5) DALYs globally in 2020.</p> <p>Interpretation</p> <p>This pandemic has created an increased urgency to strengthen mental health systems in most countries.</p> <p>Mitigation strategies could incorporate ways to promote mental wellbeing and target determinants of poor mental health and interventions to treat those with a mental disorder. Taking no action to address the burden of major depressive disorder and anxiety disorders should not be an option.</p>	
<p>Elmokashfi A. et al Nature Communications Nationwide rollout reveals efficacy of epidemic control through digital contact tracing</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41467-021-26144-8.pdf</p>	<p>Fuelled by epidemiological studies of SARS-CoV-2, contact tracing by mobile phones has been put to use in many countries. Over a year into the pandemic, we lack conclusive evidence on its effectiveness. To address this gap, we used a unique real world contact data set, collected during the rollout of the first Norwegian contact tracing app in the Spring of 2020. Our dataset involves millions of contacts between 12.5% of the adult population, which enabled us to measure the real-world app performance. The technological tracing efficacy was measured at 80%, and we estimated that at least 11.0% of the discovered close contacts could not have been identified by manual contact tracing. Our results also</p>	<p>Un sistema di tracciamento digitale dei contatti rimane un utile strumento di salute pubblica in quanto può rilevare un numero non banale di contatti stretti che è fuori portata per il tracciamento manuale.</p> <p>COMMENTO :</p> <p>Il tracciamento dei contatti è in epidemiologia uno strumento essenziale per seguire un evento epidemico e cercare di capirne le caratteristiche che possano portare ad una soluzione di controllo dello stesso.</p> <p>Finalmente su Nature appare un articolo completo in questo senso che ci fa capire ancora una volta l'importanza di questo strumento epidemiologico che risale agli anni delle epidemie di peste e che è</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>indicated that digital contact tracing can flag individuals with excessive contacts, which can help contain superspreading related outbreaks. The overall effectiveness of digital tracing depends strongly on app uptake, but significant impact can be achieved for moderate uptake numbers. Used as a supplement to manual tracing and other measures, digital tracing can be instrumental in controlling the pandemic. Our findings can thus help informing public health policies in the coming months.</p>	<p>sempre uno strumento essenziale in un evento epidemico e/o pandemico.</p>
<p>DeSilva M.B., et al. JAMA Pediatrics Association of the COVID-19 Pandemic With Routine Childhood Vaccination Rates and Proportion Up to Date With Vaccinations Across 8 US Health Systems in the Vaccine Safety Datalink</p> <p>file:///C:/Users/00122705/Downloads/jamapediatrics_desilva_2021_oi_210062_1633018166.3487.pdf</p>	<p>Importance The COVID-19 pandemic has affected routine vaccine delivery in the US and globally. The magnitude of these disruptions and their association with childhood vaccination coverage are unclear.</p> <p>Objectives To compare trends in pediatric vaccination before and during the pandemic and to evaluate the proportion of children up to date (UTD) with vaccinations by age, race, and ethnicity.</p> <p>Design, Setting, and Participants This surveillance study used a pre-pandemic-post-pandemic control design with data from 8 health systems in California, Oregon, Washington, Colorado, Minnesota, and Wisconsin in the Vaccine Safety Datalink. Children from age groups younger than 24 months and 4 to 6, 11 to 13, and 16 to 18 years were included if they had at least 1 week of health system enrollment from January 5, 2020, through October 3,</p>	<p>La pandemia di SARS-CoV-2 ha impattato negativamente sulle vaccinazioni pediatriche come ci segnala questo studio condotto in 8 stati americani.</p> <p>COMMENTO : Jama pubblica questo articolo che mette il punto sul disagio sanitario che la pandemia ha provocato. Tra questi le vaccinazioni contro altri germi specialmente nella popolazione pediatrica, con chiara evidenza di negatività in termini di prevalenza di bambini vaccinati confrontando il 2020 con il 2019</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

2020, over periods before the US COVID-19 pandemic (January 5, 2020, through March 14, 2020), during age-limited preventive care (March 15, 2020, through May 16, 2020), and during expanded primary care (May 17, 2020, through October 3, 2020). These individuals were compared with those enrolled during analogous weeks in 2019.

Exposures

This study evaluated UTD status among children reaching specific ages in February, May, and September 2020, compared with those reaching these ages in 2019.

Main Outcomes and Measures Weekly vaccination rates for routine age-specific vaccines and the proportion of children UTD for all age-specific recommended vaccines.

Results

Of 1 399 708 children in 2019 and 1 402 227 in 2020, 1 371 718 were female (49.0%) and 1 429 979 were male (51.0%); 334 216 Asian individuals (11.9%), 900 226 were Hispanic individuals (32.1%), and 201 619 non-Hispanic Black individuals (7.2%). Compared with the prepandemic period and 2019, the age-limited preventive care period was associated with lower weekly vaccination rates, with ratios of rate ratios of 0.82 (95% CI, 0.80-0.85) among those younger than 24 months, 0.18 (95% CI, 0.16-0.20) among those aged 4 to 6 years, 0.16 (95% CI, 0.14-0.17) among those aged 11 to 13 years, and 0.10 (95% CI, 0.08-0.13) among those aged 16 to 18 years. Vaccination rates during expanded primary care remained lower for most ages (ratios of rate ratios: <24

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>months, 0.96 [95% CI, 0.93-0.98]; 11-13 years, 0.81 [95% CI, 0.76-0.86]; 16-18 years, 0.57 [95% CI, 0.51-0.63]). In September 2020, 74% (95% CI, 73%-76%) of infants aged 7 months and 57% (95% CI, 56%-58%) of infants aged 18 months were UTD vs 81% (95% CI, 80%-82%) and 61% (95% CI, 60%-62%), respectively, in September 2019. The proportion UTD was lowest in non-Hispanic Black children across most age groups, both during and prior to the COVID-19 pandemic (eg, in May 2019, 70% [95% CI, 64%-75%] of non-Hispanic Black infants aged 7 months were UTD vs 82% [95% CI, 81%-83%] in all infants aged 7 months combined).</p> <p>Conclusions and Relevance</p> <p>As of September 2020, childhood vaccination rates and the proportion who were UTD remained lower than 2019 levels. Interventions are needed to promote catch-up vaccination, particularly in populations at risk for underimmunization.</p>	
<p>Im C., et al. Int J Public Health The Magnitude of Black/Hispanic Disparity in COVID-19 Mortality Across United States Counties During the First Waves of the COVID-19 Pandemic</p>	<p>Objectives: To quantify the Black/Hispanic disparity in COVID-19 mortality in the United States (US). Methods: COVID-19 deaths in all US counties nationwide were analyzed to estimate COVID-19 mortality rate ratios by county-level proportions of Black/Hispanic residents, using mixed-effects Poisson regression. Excess COVID-19 mortality counts, relative to predicted under a counterfactual scenario of no racial/ethnic disparity gradient, were estimated. Results: County-level COVID-19 mortality rates increased monotonically with county-level proportions of Black and Hispanic residents, up to 5.4-fold ($\geq 43\%$ Black) and 11.6-fold</p>	<p>E' possibile che il sistema sanitario statunitense fosse scarsamente attrezzato per mitigare le disparità sanitarie razziali/etniche durante le fasi iniziali della pandemia e che questo abbia contribuito all'elevata mortalità avutasi nello stesso periodo.</p> <p>COMMENTO: Questo è un interessante articolo che mette il dito in una piaga eterna quanto l'uomo, la probabilità di disparità razziale in termini di public health. Si confrontano le mortalità durante la prima ondata della pandemia tra due popolazioni di differente etnia.</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>https://www.readcube.com/articles/10.3389/ijph.2021.1604004</p>	<p>(≥55% Hispanic) higher compared to counties with <5% Black and <15% Hispanic residents, respectively, controlling for county-level poverty, age, and urbanization level. Had this disparity gradient not existed, the US COVID-19 death count would have been 92.1% lower (177,672 fewer deaths), making the rate comparable to other high-income countries with substantially lower COVID-19 death counts. Conclusion: During the first 8 months of the SARS-CoV-2 pandemic, the US experienced the highest number of COVID-19 deaths. This COVID-19 mortality burden is strongly associated with county-level racial/ethnic diversity, explaining most US COVID-19 deaths.</p>	<p>L'interrogativo è differenze genetiche o di trattamento ?</p>
--	---	--

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

PEDIATRIA

ESTENSORE : DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI

COMMENTO CRITICO : PROF. ANDREA PESSION

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Polese-Bonatto et al The Pediatric Infectious Disease Journal Children Have Similar Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Comparison With Adults</p>	<p>Background: The viral dynamics and the role of children in the spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are not completely understood. Our aim was to evaluate reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) cycle threshold (Ct) values among children with confirmed SARS-CoV-2 compared with that of adult subjects. Methods: Patients (from 2 months to ≤ 18 years of age and adults) with signs and symptoms of acute SARS-CoV-2 infection for less than 7 days were prospectively enrolled in the study from May to November 2020. All participants performed RT-PCR assay for SARS-CoV-2 detection; Ct values of ORF1ab, N and S gene targets and the average of all the 3 probes were used as surrogates of viral load.</p>	<p>CONTENUTO: Studio prospettivo trasversale multicentrico condotto in Brasile con l'obiettivo di valutare la soglia di valore Ct della RT-PCR tra i bambini affetti da infezione da SARS-Cov-2 rispetto a quella dei soggetti adulti. Sono stati arruolati 21 neonati (2 mesi-2 anni), 40 bambini (2-12 anni), 22 adolescenti (12-18 anni) e 293 adulti. I valori Ct di tutti i partecipanti di età inferiore ai 18 anni, così come di tutti i sottogruppi dell'infanzia, non erano significativamente diversi dagli adulti.</p> <p>COMMENTO: Nonostante alcune limitazioni quali lo sbilanciamento tra le dimensioni dei diversi gruppi rispetto all'adulto e il reclutamento di soli casi sintomatici, i risultati di questo studio suggeriscono che i bambini sintomatici possono avere un ruolo nella trasmissione della SARS-CoV-2 del tutto sovrapponibile a quello degli adulti essendo che ospitano carichi virali che non sono inferiori. Anche in età pediatrica,</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>file:///C:/Users/francesca.raffaelli/Downloads/Children_Have_Similar_Reverse_Transcription.11.pdf</p>	<p>Results: There were 21 infants (2 months to <2 years), 40 children (≥2 to <12 years), 22 adolescents (≥12 to <18 years) and 293 adults of 376 participants with confirmed SARS-CoV-2 infections. RT-PCR Ct values from all participants less than 18 years of age, as well as from all childhood subgroups, were not significantly different from adults, comparing ORF1ab, N, S and all the gene targets together (P = 0.453).</p> <p>Conclusions: Ct values for children were comparable with that of adults. Although viral load is not the only determinant of SARS-CoV-2 transmission, children may play a role in the spread of coronavirus disease 2019 in the community.</p>	<p>inoltre, nelle prime fasi della malattia, anche clinicamente lieve, a fronte di una carica virale più alta c'è un possibile maggior rischio di trasmissione dell'infezione. Per tale motivo il ritorno della scuola per i ragazze e i bambini così come la frequenza dell'asilo per i più piccoli devono essere fatti con cautela a causa dell'impatto nella diffusione dell'infezione da parte di questi gruppi, che ancora non hanno una prospettiva di copertura vaccinale.</p>
<p>Malini B DeSilva et al. JAMA Pediatr Association of the COVID-19 Pandemic With Routine Childhood Vaccination Rates and Proportion Up to Date With Vaccinations Across 8 US Health Systems in the Vaccine Safety Datalink</p>	<p>Importance The COVID-19 pandemic has affected routine vaccine delivery in the US and globally. The magnitude of these disruptions and their association with childhood vaccination coverage are unclear.</p> <p>Objectives To compare trends in pediatric vaccination before and during the pandemic and to evaluate the proportion of children up to date (UTD) with vaccinations by age, race, and ethnicity.</p> <p>Design, Setting, and Participants This surveillance study used a pre-pandemic-postpandemic control design with data from 8 health systems in California, Oregon, Washington, Colorado, Minnesota, and Wisconsin in the Vaccine Safety Datalink. Children from age groups younger than 24 months and 4 to 6, 11 to 13, and 16 to 18 years were included if they had at least 1 week of health system enrollment from January 5, 2020, through October 3, 2020, over periods before the US COVID-</p>	<p>CONTENUTO: Studio di coorte condotto negli Stati Uniti con l'obiettivo di confrontare il trend di vaccinazioni pediatriche prima e durante la pandemia. E' emersa una riduzione delle vaccinazioni pediatriche eseguite durante la pandemia rispetto ai periodo pre-pandemici. In particolare, a Settembre 2020, il 74% dei lattanti all'età di 7 mesi e il 57% dei bambini di 18 mesi erano regolarmente vaccinati per età, rispetto all'81% e 61%, rispettivamente, a Settembre 2019. Le riduzioni più significative sono state evidenziate nei bambini di colore non-Ispanici.</p> <p>COMMENTO: Tra gli effetti indiretti della pandemia da SARS-CoV-2, è stato osservato anche il calo della copertura vaccinale. Questo fenomeno ha assunto dimensioni impressionanti al punto tale che secondo l'OMS, l'UNICEF e il GAVI almeno 80 milioni di bambini, in seguito alla pandemia da SARS-CoV-2, sono a rischio di contrarre malattie prevenibili con le vaccinazioni. Anche in Italia il fenomeno è stato</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2784888>

19 pandemic (January 5, 2020, through March 14, 2020), during age-limited preventive care (March 15, 2020, through May 16, 2020), and during expanded primary care (May 17, 2020, through October 3, 2020). These individuals were compared with those enrolled during analogous weeks in 2019.

Exposures This study evaluated UTD status among children reaching specific ages in February, May, and September 2020, compared with those reaching these ages in 2019.

Main Outcomes and Measures Weekly vaccination rates for routine age-specific vaccines and the proportion of children UTD for all age-specific recommended vaccines.

Results Of 1 399 708 children in 2019 and 1 402 227 in 2020, 1 371 718 were female (49.0%) and 1 429 979 were male (51.0%); 334 216 Asian individuals (11.9%), 900 226 were Hispanic individuals (32.1%), and 201 619 non-Hispanic Black individuals (7.2%). Compared with the prepandemic period and 2019, the age-limited preventive care period was associated with lower weekly vaccination rates, with ratios of rate ratios of 0.82 (95% CI, 0.80-0.85) among those younger than 24 months, 0.18 (95% CI, 0.16-0.20) among those aged 4 to 6 years, 0.16 (95% CI, 0.14-0.17) among those aged 11 to 13 years, and 0.10 (95% CI, 0.08-0.13) among those aged 16 to 18 years. Vaccination rates during expanded primary care remained lower for most ages (ratios of rate ratios: <24 months, 0.96 [95% CI, 0.93-0.98]; 11-13 years, 0.81 [95% CI, 0.76-0.86]; 16-18 years, 0.57 [95% CI, 0.51-0.63]). In

evidente. In un recente sondaggio che ha coinvolto 1500 genitori di bambini fino agli 11 anni di età è emerso che durante l'emergenza sanitaria un genitore su tre ha rimandato le vaccinazioni. Le vaccinazioni rimandate sono state soprattutto la vaccinazione esavalente, quella MPRV, l'anti-meningococcica e anti-pneumococcica. Il fenomeno sarebbe da ricondurre a paure dei genitori, ma anche difficoltà organizzative: nel 42% dei casi il Centro vaccinale posticipava l'appuntamento, nel 13% il Centro era chiuso. L'OMS ha pubblicato due documenti di riferimento in merito alla copertura vaccinale in corso di pandemia "*Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region*" e "*Guiding principles for immunization activities during the COVID-19 pandemic*" che sottolineano l'assoluta prioritaria necessità di mantenere la continuità dei servizi vaccinali ovunque tali servizi possano essere condotti in condizioni di sicurezza.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

	<p>September 2020, 74% (95% CI, 73%-76%) of infants aged 7 months and 57% (95% CI, 56%-58%) of infants aged 18 months were UTD vs 81% (95% CI, 80%-82%) and 61% (95% CI, 60%-62%), respectively, in September 2019. The proportion UTD was lowest in non-Hispanic Black children across most age groups, both during and prior to the COVID-19 pandemic (eg, in May 2019, 70% [95% CI, 64%-75%] of non-Hispanic Black infants aged 7 months were UTD vs 82% [95% CI, 81%-83%] in all infants aged 7 months combined).</p> <p>Conclusions and Relevance As of September 2020, childhood vaccination rates and the proportion who were UTD remained lower than 2019 levels. Interventions are needed to promote catch-up vaccination, particularly in populations at risk for underimmunization.</p>	
<p>Vukomanovic, Vladislav et al.</p> <p>The Pediatric Infectious Disease Journal</p> <p>Recent Experience: Corticosteroids as a First-line Therapy in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome and COVID-</p>	<p>Background: Cardiovascular complications with myocarditis in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection have been reported, but the optimal therapeutic strategy remains unknown.</p> <p>Methods: A retrospective cohort study included 19 patients with acute left ventricular systolic dysfunction associated with MIS-C, average years of age 13.2 ± 3.8, treated from April 2020 to April 2021.</p> <p>Results: Treatment failure (TF) was observed in 8 patients (in the intravenous immunoglobulin [IVIG] group 7/10; in the corticosteroid [CS] group 1/9). The independent risk factor for TF was IVIG treatment (odds ratio [OR] 18.6, 95% confidence</p>	<p>CONTENUTO: Studio retrospettivo di coorte che ha analizzato i dati di 19 bambini affetti da insufficienza cardiaca associata a MIS-C trattati con corticosteroidi o con IVIG. E' stato osservato che la terapia con corticosteroidi è associata ad una più rapida normalizzazione della frazione di eiezione, della febbre, degli esami di laboratorio (tra cui la Proteina C Reattiva) e riduzione della durata di degenza in Terapia Intensiva, rispetto ai pazienti trattati con IVIG.</p> <p>COMMENTO: L'eziologia del coinvolgimento cardiovascolare nella MIS-C è probabilmente multifattoriale. Il danno cardiaco è causato da molteplici meccanismi ipotizzati, tra cui spicca il danno ai cardiomiociti indotto da una risposta infiammatoria acuta e disregolata legata a una tempesta citochinica.</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

19-related Myocardial Damage

https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2021/11000/Recent_Experience__Corticosteroids_as_a_First_line.1.aspx?cid=eTOC%20Issues.2021-pidj-00006454-202111000-00000&rid=V_0000000017523319&TargetID=&EjpToken=F7g_LEaxvD6Lhv66RcE5cNLuQSgoTHesdQ1YEuANzizopeutglkRrT-sallvyOhF6HC7CULXXg&mkt_tok=NjgxLUZIRS00MjkAAAGAGqVBgkht-4Nm1clswZIGJORdX4qYCTUBd7HSlqC-n5X4J-dMOw_1I2v9Oe8A15mgI7JITuqXdf0MUMWGi n1Gfavdg-v5uUIMG4m4VaF3cL-Jzd_H

interval [CI] 1.6–222.93, P = 0.02). Patients initially treated with CS became afebrile during in-hospital day 1 (1.5, interquartile range [IQR] 1–2), while IVIG-treated patients became afebrile on in-hospital day 4 (IQR 2–4.25), after CS was added. The C-reactive protein (CRP) significantly declined in CS-treated patients on day 2 (P = 0.01), while in the IVIG group, CRP decreased significantly on the fourth day (P = 0.04). Sodium and albumin levels were higher on third in-hospital day in the CS group than in the IVIG group (P = 0.015, P = 0.03). A significant improvement and normalization of ejection fraction (EF) during the first 3 days was observed only in the CS group (P = 0.005). ICU stays were shorter in the CS group (4, IQR 2–5.5) than in the IVIG group (IVIG group 7, IQR 6–8.5) (P = 0.002).

Conclusions: Among children with MIS-C with cardiovascular involvement, treatment with CS was associated with faster normalization of LV EF, fever, laboratory analysis, and shorter ICU than IVIG-treated patients.

I corticosteroidi, sono in grado di ridurre acutamente la risposta iperinflammatoria, inibendo la vasodilatazione e l'aumento della permeabilità vascolare che si verifica dopo un insulto infiammatorio: Questi effetti antinfiammatori, superiori a quelli delle immunoglobuline ev, sono evidenti in pochi minuti grazie all'inibizione dell'espressione di IL-1 α e IL-1 β . LA terapia corticosteroidica sembrerebbe dunque maggiormente efficace e rapida nel controllare il danno miocardico della MIS-C. i limiti di questo studio sono però evidenti. In primo luogo, non era uno studio randomizzato, che avrebbe potuto fornire un miglior livello di evidenza. In secondo luogo, il numero di pazienti inclusi nello studio è stato estremamente limitato. In terzo luogo, il periodo di follow-up è assolutamente insufficiente per trarre conclusioni nel merito dell'efficacia terapeutica nel trattamento di una complicanza che potrebbe manifestarsi anche con maggiore latenza.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>Lopez-Fernandez et al.</p> <p>J Clin Med</p> <p>Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Children at the Start of COVID-19 Outbreak: A Nationwide Experience</p> <p>https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4301</p>	<p>Study design: This is a prospective, multicenter, and observational study with the aim of describing physiological characteristics, respiratory management, and outcomes of children with acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) from different etiologies receiving invasive mechanical ventilation (IMV) compared with those affected by SARS-CoV-2. Methods and Main Results: Twenty-eight patients met the inclusion criteria: 9 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and 19 patients without COVID-19. Non-COVID-19 patients had more pre-existing comorbidities (78.9% vs. 44.4%) than COVID-19 patients. At AHRF onset, non-COVID-19 patients had worse oxygenation (PaO₂/FiO₂ = 95 mmHg (65.5–133) vs. 150 mmHg (105–220), p = 0.04), oxygenation index = 15.9 (11–28.4) vs. 9.3 (6.7–10.6), p = 0.01), and higher PaCO₂ (48 mmHg (46.5–63) vs. 41 mmHg (40–45), p = 0.07, that remained higher at 48 h: 54 mmHg (43–58.7) vs. 41 (38.5–45.5), p = 0.03). In 12 patients (5 COVID-19 and 7 non-COVID-19), AHRF evolved to pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS). All non-COVID-19 patients had severe PARDS, while 3 out of 5 patients in the COVID-19 group had mild or moderate PARDS. Overall Pediatric Intensive Care Medicine (PICU) mortality was 14.3%. Conclusions: Children with AHRF due to SARS-CoV2 infection had fewer comorbidities and better oxygenation than patients with non-COVID-19 AHRF. In this study, progression to severe PARDS was rarely observed in children with COVID-19.</p>	<p>CONTENUTO: Studio prospettico osservazionale multicentrico condotto in Spagna con l'obiettivo di descrivere le caratteristiche, il trattamento e gli outcomes dei bambini con insufficienza respiratoria acuta affetti da infezione da Sars-CoV2 rispetto alle altre eziologie. Sono stati arruolati 28 pazienti, di cui 9 affetti da COVID-19. I risultati hanno evidenziato che i bambini affetti da insufficienza respiratoria acuta provocata dall'infezione da Sars-CoV2 hanno minori comorbidità e livelli di ossigenazione migliore. L'evoluzione verso la sindrome da distress respiratorio acuto pediatrico è stata osservata raramente nei pazienti affetti da COVID-19.</p> <p>COMMENTO: Ci sono pochi dati in letteratura sulla comparsa di PARDS nei pazienti pediatrici con COVID-19. Questo contributo suffraga la convinzione di come, contrariamente a quanto avviene negli adulti, solo una percentuale estremamente piccola di bambini infettati da SARS-CoV-2 presenti sintomi respiratori gravi e una progressione verso l'ARDS.</p>
--	---	--

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

CLINICA E TERAPIA

Estensore : Dott.ssa Francesca Giovannenze

Commento critico : Prof. Carlo Torti

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Connors JM et al JAMA Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19 The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785218</p>	<p>Importance Acutely ill inpatients with COVID-19 typically receive antithrombotic therapy, although the risks and benefits of this intervention among outpatients with COVID-19 have not been established.</p> <p>Objective To assess whether anticoagulant or antiplatelet therapy can safely reduce major adverse cardiopulmonary outcomes among symptomatic but clinically stable outpatients with COVID-19.</p> <p>Design, Setting, and Participants The ACTIV-4B Outpatient Thrombosis Prevention Trial was designed as a minimal-contact, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to compare anticoagulant and antiplatelet therapy among 7000 symptomatic but clinically stable outpatients with COVID-19. The trial was conducted at 52 US sites between September 2020 and June 2021; final follow-up was August 5, 2021. Prior to initiating treatment, participants were required to have platelet count greater than 100 000/mm³ and estimated glomerular filtration rate greater than 30 mL/min/1.73 m².</p> <p>Interventions Random allocation in a 1:1:1:1 ratio to aspirin (81 mg orally once daily; n=164), prophylactic-dose apixaban (2.5 mg</p>	<p>Trial clinico randomizzato, adattativo, controllato con placebo, in doppio-cieco, condotto in 52 centri negli Stati Uniti. I pazienti sono stati assegnati in maniera random con un rapporto 1:1:1:1 a ricevere aspirina, apixaban a dosaggio profilattico, apixaban a dosaggio terapeutico o placebo per 45 giorni. Il trial originariamente avrebbe dovuto includere 7000 pazienti con COVID-19 non ospedalizzati sintomatici e clinicamente stabili, ma è stato interrotto precocemente dopo l'arruolamento di soli 657 pazienti (9%) per un tasso di eventi più basso rispetto a quello preventivato. L'outcome primario era un outcome composito di mortalità, tromboembolismo venoso o arterioso sintomatico, infarto del miocardio, stroke o ospedalizzazione per cause cardiache o</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

orally twice daily; n=165), therapeutic-dose apixaban (5 mg orally twice daily; n=164), or placebo (n=164) for 45 days.

Main Outcomes and Measures The primary end point was a composite of all-cause mortality, symptomatic venous or arterial thromboembolism, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for cardiovascular or pulmonary cause. The primary analyses for efficacy and bleeding events were limited to participants who took at least 1 dose of trial medication.

Results On June 18, 2021, the trial data and safety monitoring board recommended early termination because of lower than anticipated event rates; at that time, 657 symptomatic outpatients with COVID-19 had been randomized (median age, 54 years [IQR, 46-59]; 59% women). The median times from diagnosis to randomization and from randomization to initiation of study treatment were 7 days and 3 days, respectively. Twenty-two randomized participants (3.3%) were hospitalized for COVID-19 prior to initiating treatment. Among the 558 patients who initiated treatment, the adjudicated primary composite end point occurred in 1 patient (0.7%) in the aspirin group, 1 patient (0.7%) in the 2.5-mg apixaban group, 2 patients (1.4%) in the 5-mg apixaban group, and 1 patient (0.7%) in the placebo group. The risk differences compared with placebo for the primary end point were 0.0% (95% CI not calculable) in the aspirin group, 0.7% (95% CI, -2.1% to 4.1%) in the 2.5-mg apixaban group, and 1.4% (95% CI, -1.5% to 5.0%) in the 5-mg apixaban group. Risk differences compared with placebo for bleeding events were 2.0% (95% CI, -2.7% to 6.8%), 4.5% (95% CI, -0.7% to 10.2%), and 6.9% (95% CI, 1.4% to 12.9%) among participants who initiated therapy in the aspirin, prophylactic apixaban, and therapeutic apixaban groups, respectively, although none were major. Findings inclusive of all randomized patients were similar.

polmonari. I risultati mostrano una riduzione del rischio assoluto di outcome primario a confronto con il gruppo placebo dello 0% per il gruppo aspirina, dello 0,7% per il gruppo apixaban a dosaggio profilattico e dell'1,4% per il gruppo apixaban a dosaggio terapeutico (tutte statisticamente non significative). Il trattamento con aspirina o apixaban in pazienti con COVID-19 sintomatici ma clinicamente stabili gestiti a domicilio non si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di outcome composito.

COMMENTO: In questo studio randomizzato controllato in doppio cieco, multicentrico e condotto esclusivamente negli USA, il trattamento preventivo antitrombotico (con aspirina o apixaban a dose profilattica vs. dose terapeutica) in pazienti con COVID-19 sintomatici ma clinicamente stabili gestiti a domicilio non si è dimostrato efficace nel ridurre il *l'outcome* primario (morte, tromboembolismo venoso o arterioso sintomatico, infarto del miocardio, *stroke* o ospedalizzazione per cause cardiache o polmonari).

Analizzando alcuni punti del *trial* si possono fare alcune importanti riflessioni:

- la selezione di pazienti trattati al domicilio ha verosimilmente ridotto la possibilità di

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

Conclusions and Relevance Among symptomatic clinically stable outpatients with COVID-19, treatment with aspirin or apixaban compared with placebo did not reduce the rate of a composite clinical outcome. However, the study was terminated after enrollment of 9% of participants because of an event rate lower than anticipated.

evidenziare significative differenze tra i bracci dello studio in quanto anche i pazienti non trattati con la terapia anticoagulante presentavano un basso rischio di complicanze tromboemboliche;

- l'età mediana dei partecipanti era di 54 anni (*range*: 46-59 anni), quindi una popolazione in studio giovane e probabilmente con un minor numero di co-morbidità e quindi a minor rischio di evolvere verso forme severe di malattia;
- i risultati dello studio non sono generalizzabili poiché condotti esclusivamente negli USA e perché il periodo in cui è stato condotto (Settembre 2020- Giugno 2021) non era ancora caratterizzato dall'esplosione di casi dovuti alla variante delta che come noto conferisce un rischio maggiore di avere una malattia più severa ed è ad oggi la variante prevalente.

In conclusione, sarebbe interessante riprodurre il *trial* in categorie di persone più a rischio di sviluppare forme severe di COVID-19 come le persone di età avanzata e con più importanti comorbidità includendo anche gli oncologici e gli

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

		<p>immunodepressi. Il trattamento dovrebbe essere iniziato quanto più precocemente al fine di valutare la potenziale efficacia di un intervento più immediato. Tali <i>trial</i> andrebbero condotti su scala globale in modo da uniformare caratteristiche demografiche e socio-sanitarie (abbattendo le differenze secondarie ai diversi criteri di ospedalizzazione esistenti tra le varie regioni/paesi).</p>
<p>Kumar ND et al Antimicrobial Agents and Chemotherapy MOXIDECTIN AND IVERMECTIN INHIBIT SARS-COV-2 REPLICATION IN VERO E6 CELLS BUT NOT IN HUMAN PRIMARY AIRWAY EPITHELIUM CELLS https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/AAC.01543-21</p>	<p>Antiviral therapies are urgently needed to treat and limit the development of severe COVID-19 disease. Ivermectin, a broad-spectrum anti-parasitic agent, has been shown to have anti-SARS-CoV-2 activity in Vero cells at a concentration of 5 μM. These limited in vitro results triggered the investigation of ivermectin as a treatment option to alleviate COVID-19 disease. In April 2021, the World Health Organization stated, however, the following: “the current evidence on the use of ivermectin to treat COVID-19 patients is inconclusive”. It is speculated that the in vivo concentration of ivermectin is too low to exert a strong antiviral effect. Here, we performed a head-to-head comparison of the antiviral activity of ivermectin and the structurally related, but metabolically more stable, moxidectin in multiple in vitro models of SARS-CoV-2 infection, including physiologically relevant human respiratory epithelial cells. Both moxidectin and ivermectin exhibited antiviral activity in Vero E6 cells. Subsequent experiments revealed that the compounds predominantly act on a</p>	<p>L’ivermectina, farmaco anti-parassitario ad ampio spettro, ha dimostrato attività anti-SARS-CoV-2 in precedenti studi in vitro su cellule Vero, portando al tentativo di dimostrarne l’efficacia in vivo per il trattamento di COVID-19.</p> <p>In questo studio gli autori confrontano l’attività antivirale di ivermectina con quella di moxidectina, molecola strutturalmente correlata ma metabolicamente più stabile, su modelli in vitro sia di cellule Vero E6, sia di cellule epiteliali respiratorie umane. Sorprendentemente, né ivermectina né moxidectina sono state in grado di inibire l’infezione da SARS-CoV-2 nei modelli cellulari derivati dall’epitelio respiratorio umano, anche a concentrazioni maggiori rispetto a quelle utilizzate nei modelli su cellule Vero.</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

step after virus cell entry. Surprisingly, however, in human airway-derived cell models, moxidectin and ivermectin failed to inhibit SARS-CoV-2 infection, even at a concentration of 10 μ M. These disappointing results call for a word of caution in the interpretation of anti-SARS-CoV-2 activity of drugs solely based on Vero cells. Altogether, these findings suggest that, even by using a high-dose regimen of ivermectin or switching to another drug in the same class are unlikely to be useful for treatment against SARS-CoV-2 in humans.

Questi risultati suggeriscono cautela nell'interpretazione dei risultati degli studi su SARS-CoV-2 su cellule Vero. Inoltre, anche utilizzando regimi di ivermectina ad alto dosaggio, è improbabile che quest'ultima possa avere un ruolo nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 nell'uomo.

COMMENTO: Ivermectina è un farmaco anti-parassitario solitamente ben tollerato che si è già dimostrato in grado di inibire alcuni virus a RNA *in vitro* (come Zika e Dengue). La stessa capacità è stata dimostrata in cellule "Vero" infettate sperimentalmente da SARS-CoV-2. Ciò sembra dovuto non solo al noto effetto anti-infiammatorio della molecola, ma anche per un ipotetico meccanismo antivirale sulla sintesi degli acidi nucleici e sull'assemblaggio dei virioni. Anche moxidectina dimostra le stesse potenzialità e, in linea con le caratteristiche attese dalla farmacocinetica delle due molecole, quest'ultima sembra avere un effetto antivirale più duraturo ma meno potente rispetto a ivermectina.

In questo studio, nelle cellule dell'epitelio delle vie respiratorie, a dosi non tossiche, i due anti-parassitari non hanno invece dimostrato alcuna attività antivirale (solo se le cellule venivano incubate contemporaneamente con entrambi i

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

farmaci si osservava un tasso di replicazione ridotto, comunque non significativamente).

L'effetto specifico per alcune linee cellulari evidenziata in questo lavoro può giustificare in parte i risultati discordanti in letteratura e l'incapacità di questi farmaci di generare effetti tangibili nella sperimentazione animale e nei *trials* di fase III sull'uomo. In particolare, le cellule dell'epitelio respiratorio, che mostrano un'apparente refrattarietà al trattamento, sono tra i primi e principali siti di replicazione virale in corso di infezione da SARS-CoV-2 nell'uomo e ciò potrebbe in parte spiegare il fallimento degli studi clinici condotti sui pazienti.

In effetti, le evidenze in letteratura su moxidectina nel trattamento di COVID-19 sono scarse, mentre sono più numerose ma discordanti per quanto riguarda ivermectina. Gli studi pubblicati, infatti, oltre a presentare *bias* riguardanti la randomizzazione dei gruppi e la cecità degli sperimentatori, sono confrontati contro placebo anziché contro lo *standard* di cura, tant'è che le linee guida americane dell'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) sconsigliano l'utilizzo di ivermectina nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 sia per i pazienti ambulatoriali che per quelli ospedalizzati.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

		<p>In sostanza, i risultati di questo studio supportano le raccomandazioni delle linee guida, contrarie all'impiego terapeutico di questi farmaci. Più in generale, si capisce come le evidenze "in vitro" o nell'animale non devono automaticamente essere trasferite nella pratica clinica in quanto spesso basate su modelli astratti dal contesto "in vivo" del paziente.</p>
<p>Perrella A et al Viruses</p> <p>Pre-Exposure Prophylaxis with Hydroxychloroquine Does Not Prevent COVID-19 nor Virus Related Venous Thromboembolism</p> <p>https://www.mdpi.com/1999-4915/13/10/2052/html</p>	<p>Different and several public health strategies have been planned to reduce transmission of pandemic due to SARS-CoV-2 since it started. None drugs have been confirmed as able to prevent viral transmission. Hydroxychloroquine with its immunomodulatory properties has been proposed as potential anti-viral drug in particular for prevention once viral exposure has been happen or in first phases of infection. Furthermore, in several immunological systemic disease hydroxychloroquine was able to reduce the number of thrombotic complications. So, because COVID-19 was associated to immunological imbalance and to thrombotic complications, we retrospectively analyzed the rate of infection in those patients being under treatment with this drug during COVID-19 epidemic outbreak from 8 March until 28 April in particular comparing those with pre-exposure to this treatment and those that were not taking this medication before SARS-CoV-2 viral infections.</p>	<p>Studio retrospettivo caso-controllo in cui 8811 pazienti in trattamento con idrossiclorochina per diverse ragioni cliniche sono stati confrontati con 17514 pazienti che non assumevano idrossiclorochina, con l'obiettivo di valutare l'efficacia profilattica di idrossiclorochina nel prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 e le sue complicanze maggiori (ARDS ed eventi tromboembolici). All'analisi statistica non è stata rilevata nessuna differenza significativa del rischio di sviluppare un'infezione da SARS-CoV-2 tra coloro che assumevano e coloro che non assumevano idrossiclorochina. Inoltre non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa del rischio di complicanze SARS-CoV-2 relate come ARDS o tromboembolismo venoso tra i due gruppi.</p> <p>COMMENTO: Vi sono ormai ampie prove randomizzate e controllate che non supportano</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

		<p>l'efficacia preventiva dell'idrossiclorochina nella prevenzione e nella terapia di COVID-19. Questa analisi ha voluto esplorare il possibile effetto del farmaco nei confronti del rischio di specifiche complicanze quali il trombo-embolismo venoso e l'ARDS. Nonostante i limiti di questo lavoro dovuti al disegno osservazionale e all'inclusione di pazienti appartenenti esclusivamente alla prima ondata pandemica in Italia, le evidenze negative dello studio giungono come ulteriore conferma del mancato effetto profilattico del farmaco, sia per quanto riguarda il rischio di infezione, che per quanto riguarda la prevenzione di complicanze. Peraltro, le linee guida per la gestione di COVID-19 si erano già unanimemente espresse contro l'impiego del farmaco.</p>
--	--	---

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

GLOBAL HEALTH E ASPETTI REGOLATORI

ESTENSORE : DOTT. GIANMARIA BALDIN

COMMENTO CRITICO : PROF. STEFANO VELLA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>S. Sevalie et al. BMJ Global Health The impact of the COVID- 19 pandemic on hospital utilisation in Sierra Leone https://gh.bmj.com/content/bmjgh/6/10/e005988.full.pdf</p>	<p>Introduction The COVID- 19 pandemic has adversely affected health systems in many countries, but little is known about effects on health systems in sub- Saharan Africa. This study examines the effects of COVID- 19 on hospital utilisation in a sub- Saharan country, Sierra Leone. Methods Mixed- methods study using longitudinal nationwide hospital data (admissions, operations, deliveries and referrals) and qualitative interviews with healthcare workers and patients. Hospital data were compared across quarters (Q) in 2020, with day 1 of Q2 representing the start of the pandemic in Sierra Leone. Admissions are reported in total and disaggregated by sex, service (surgical, medical, maternity and paediatric) and hospital type (government or private non- profit). Referrals in 2020 were compared with</p>	<p>CONTENUTO: Lo studio mostra l'effetto della pandemia da COVID-19 sul sistema sanitario di un Paese sub-sahariano, Sierr Leone, comparando i dati a quelli registrati in corso dell'epidemia da Ebola nel Paese.</p> <p>COMMENTO: Questo importante studio descrive la diminuzione dell'utilizzo degli ospedali in coincidenza con l'inizio della pandemia di COVID-19 in Sierra Leone. In realtà la diminuzione nell'utilizzo degli ospedali sono risultate inferiori a quelle osservate in tutto il mondo ed a quelle osservate durante l'epidemia di Ebola. Questo, grazie all'aver inserito il mantenimento dei servizi sanitari essenziali come obiettivo esplicito della strategia di risposta all'epidemia della Sierra Leone. Ad esempio, la resilienza dei servizi materni e pediatrici può essere dovuta alla loro inclusione</p>

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

2019 to assess whether any changes were the result of seasonality. Comparisons were performed using Student's t-test. Qualitative data were analysed using thematic analysis.

Results From Q1 to Q2, weekly mean hospital admissions decreased by 14.7% ($p=0.005$). Larger decreases were seen in male 18.8% than female 12.5% admissions. The largest decreases were in surgical admissions, a 49.8% decrease ($p<0.001$) and medical admissions, a 28.7% decrease ($p=0.002$). Paediatric and maternity admissions did not significantly change. Total operations decreased by 13.9% ($p<0.001$), while caesarean sections and facility-based deliveries showed significant increases: 12.7% ($p=0.014$) and 7.5% ($p=0.03$), respectively. In Q3, total admissions remained 13.2% lower ($p<0.001$) than Q1. Mean weekly referrals were lower in Q2 and Q3 of 2020 compared with 2019, suggesting findings were unlikely to be seasonal. Qualitative analysis identified both supply-side factors, prioritisation of essential services, introduction of COVID-19 services and pausing elective care, and demand-side factors, fear of nosocomial infection and financial hardship.

Conclusion The study demonstrated a decrease in hospital utilisation during COVID-19, the decrease is less than reported in other countries during COVID-19 and less than reported during the Ebola epidemic.

nella Free Healthcare Initiative di quel Paese (ed è un elemento che supporta l'obiettivo della copertura sanitaria universale in Sierra Leone).

Durante il primo anno dell'epidemia di Ebola, i ricoveri settimanali sono diminuiti del 51%,16 rispetto alle diminuzioni del 14,7% (Q1-Q2) e del 13,2% (Q1-Q3) nello studio. Le diminuzioni sono anche inferiori alla diminuzione mediana dei ricoveri del 28,4% (17,4%-40,4%) presenti in 43 studi inclusi in una recente revisione sistematica mondiale.

Dall'analisi qualitativa, gli autori hanno identificato tre temi principali che hanno contribuito a rendere meno pesante l'impatto del Covid: il primo elemento è la riconfigurazione adattiva dei servizi; al culmine della pandemia, c'è stata una priorità pianificata per i servizi di emergenza ed essenziali, quando erano disponibili solo gli interventi chirurgici di emergenza e i servizi essenziali come l'assistenza materna e la cura dei bambini, mentre venivano messi in attesa tutti i servizi non essenziali, compresa la chirurgia elettiva. Solo i pazienti di emergenza sono stati operati nel reparto di chirurgia. Tutti i casi elettivi sono stati messi in attesa ma successivamente queste restrizioni sono state allentate.

Questi cambiamenti adattativi miravano a dare priorità alle risorse limitate e a limitare l'esposizione al COVID-19 dei pazienti non COVID-19. Sono state intraprese diverse misure di controllo delle infezioni da COVID-19, con una riduzione della capacità di posti letto, che mirava a ridurre il numero di pazienti non COVID-19 nella struttura e a permettere misure di distanziamento sociale e l'introduzione di unità di triage e isolamento COVID-19 per i casi sospetti. Insieme ai

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

cambiamenti pianificati, molte interruzioni non pianificate hanno influenzato la fornitura di servizi, ad esempio il sistema di triage clinico che è stato introdotto per identificare e isolare i casi di COVID-19 e che ha causato ritardi nel trattamento dei pazienti. Il triage è stato successivamente semplificato. Interruzioni non pianificate come la chiusura di molte strutture sanitarie hanno anche portato ad un aumento del carico di lavoro del personale delle strutture aperte. Oltre ai fattori legati all'offerta, la riduzione dell'utilizzo dei servizi non COVID-19 nella fase iniziale dell'epidemia era anche dovuta ai cambiamenti nel comportamento individuale dei pazienti, riluttanti a venire nelle strutture sanitarie per cure non urgenti. Per questo l'afflusso di pazienti nella fase iniziale dell'epidemia è diminuito. Un altro elemento che ha contato è l'aumento delle spese vive sopportate dai pazienti, ad esempio il problema della poca disponibilità di trasporti sicuri. Malgrado l'impatto del COVID sia stato rilevante, questo studio dimostra come una strategia nazionale "patient oriented" sia stata in grado di mitigare l'arrivo della pandemia in termini di offerta dei servizi sanitari non-Covid., facendo meglio di numerosi Paesi occidentali. Probabilmente grazie all'esperienza della Sierra Leone nell'affrontare l'epidemia di Ebola.

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

<p>S. Wood et al. BMJ Global Health Novel strategies to support global promotion of COVID-19 vaccination https://gh.bmj.com/content/bmjgh/6/10/e006066.full.pdf</p>	<p>In 2021, many countries have begun distribution of COVID-19 vaccines but are hampered by significant levels of vaccine hesitancy or apathy. Experts recommend that standard health communication campaigns be expanded to include a more holistic approach of behaviourally oriented strategies. We constructed a large-scale Delphi panel of marketing and behavioural science university faculty to assess 12 previously reported US vaccination promotion strategies, asking respondents to assess applicability of the strategy in their country, how efficacy might compare to the USA and recommendations for local adaptations necessary to successful implementation. Separately, we sought to determine whether strategies based on cognitive mechanisms (eg, 'nudges') are more readily generalisable than strategies based on social identity. Ninety-two marketing and behavioural science faculty from universities worldwide participated. Globally, all 12 behavioural strategies were validated; a majority of respondents reported that they would or could work well in their country. While all strategies were strongly validated at a global level, specific need for regional adaptation was identified. Also, open-ended responses suggested the addition of three emergent strategies to a global effort. Finally, we see that strategies based on some types of cognitive mechanisms are more readily generalisable across regions than mechanisms based on social identity, however, this is not always true of 'nudge' strategies. All 12 strategies are robust to global use</p>	<p>CONTENUTO: Il lavoro analizza in maniera sistematica attraverso modelli statistici e matematici le politiche intraprese in 90 nazioni del mondo atte al controllo dell'epidemia da SARS-CoV-2, analizzando le relazioni tra le misure di contenimento e i casi confermati di infezione nelle diverse ondate epidemiche.</p> <p>COMMENTO: il rapido sviluppo di più vaccini contro la SARS-CoV-2 rappresenta un risultato scientifico globale sbalorditivo. Tuttavia, mentre la comunità scientifica si è concentrata sulla ricerca clinica, la produzione e la distribuzione dei vaccini, uno sforzo simile nello sviluppo di strategie per promuovere globalmente l'adozione del vaccino non è stato realizzato. Purtroppo, la semplice condivisione dei dati scientifici sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini non comprende una strategia di marketing vaccinale.</p> <p>Per affrontare questa lacuna, abbiamo sviluppato 12 strategie di promozione - basate su solide teorie di marketing e scienze comportamentali - per aumentare le pratiche di comunicazione sanitaria standard degli Stati Uniti. Poiché ogni singolo approccio di cambiamento comportamentale è insufficiente per raggiungere comunità e contesti diversi, le strategie hanno spaziato attraverso uno spettro comportamentale, da piccole "spinte" a grandi motivazioni di identità sociale. Se adattate e implementate, queste strategie possono costituire una campagna di promozione del vaccino multiforme.</p>
--	---	---

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

and consensus exists on adaptation for optimal efficacy in different regions; specific strategy recommendations are posited. Use of these strategies can accelerate individual country efforts to achieve desired vaccination rates to protect global public health.

Ecco alcune strategie affrontate nell'articolo:

1. Poiché l'atteggiamento verso il vaccino è influenzato dalla identità personale o dall'appartenenza a un gruppo sociale sono necessari messaggi mirati verso le diverse identità e utilizzare leaders e celebrità per promuovere la vaccinazione.
2. Una strategia è quella di unire gruppi altamente polarizzati inquadrando la vaccinazione come la sconfitta di un nemico comune.
3. Un'altra strategia è quella di spiegare i processi (come funziona il vaccino) e le probabilità di ammalarsi con analogie accurate.
4. Occorre rendere le persone vaccinate una "pubblicità ambulante" rendendo il numero di vaccinati osservabile. E sfruttare la naturale scarsità del vaccino per inquadrarlo come "altamente prezioso", chiedendo alle persone di considerare cosa accadrebbe e come si sentirebbero se loro stessi o qualcuno che amano si ammalassero.
5. Pericolose sono le informazioni frammentarie sul rischio: le persone vedono un rischio maggiore quando le informazioni si diluiscono nel tempo, quindi modificare continuamente le informazioni sul vaccino può logicamente aumentare l'ansia.
6. Infine, occorre mirare alle persone esitanti che pensano al vaccino come una soluzione "unica per

COVID-19 REPORT - IV SETTIMANA

		<p>tutti", quando invece si considerano "non nella media" e un po' "speciali".</p> <p>7. Le persone sono più persuase dalle storie che dalle statistiche, quindi importante contrastare la paura di una persona esitante di improbabili esiti negativi con storie positive prima e solo dopo con le statistiche.</p>
--	--	--