

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

VIROLOGIA E DIAGNOSTICA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO TACCARI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Choteau M et al. Sci Rep. Development of SARS-CoV-2 humoral response including neutralizing antibodies is not sufficient to protect patients against fatal infection. https://www.nature.com/articles/s41598-022-</p>	<p>Abstract More than a year after the start of the pandemic, COVID-19 remains a global health emergency. Although the immune response against SARS-CoV-2 has been extensively studied, some points remain controversial. One is the role of antibodies in viral clearance and modulation of disease severity. While passive transfer of neutralizing antibodies protects against SARS-CoV-2 infection in animal models, titers of anti-SARS-CoV-2 antibodies have been reported to be higher in patients suffering from more severe forms of the disease. A second key question for pandemic management and vaccine design is the persistence of the humoral response. Here, we characterized the antibody response in 187 COVID-19 patients, ranging from</p>	<p>In questo studio condotto su 187 individui affetti da infezione da SARS-CoV-2 in differenti fasi della malattia (asintomatici, malattia lieve, severa, pazienti deceduti per COVID-19 e soggetti guariti dall'infezione) mira a valutare la risposta anticorpale sviluppata da tali individui nei confronti del virus. E' stato utilizzato un test ELISA "in-house" per misurare il titolo delle IgG, IgM e IgA dirette contro le regioni RBD e N del virus e per analizzare il potere neutralizzante del siero. Sono stati riscontrati titoli di anticorpi più elevati nei pazienti con malattia severa, inclusi pazienti deceduti per COVID-19, rispetto ai pazienti asintomatici o con malattia lieve. Inoltre, la maggior parte dei pazienti guariti dall'infezione virale sembrano continuare a produrre IgG anti-SARS-CoV-2 per oltre 3 mesi dopo l'infezione. La risposta immunitaria nei confronti del virus SARS-CoV-2 è</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

<p>06038-5.pdf</p>	<p>asymptomatic individuals to patients who died from COVID-19, and including patients who recovered. We developed in-house ELISAs to measure titers of IgG, IgM and IgA directed against the RBD or N regions in patient serum or plasma, and a spike-pseudotyped neutralization assay to analyse seroneutralization. Higher titers of virus-specific antibodies were detected in patients with severe COVID-19, including deceased patients, compared to asymptomatic patients. This demonstrates that fatal infection is not associated with defective humoral response. Finally, most of recovered patients still had anti-SARS-CoV-2 IgG more than 3 months after infection.</p>	<p>sicuramente estremamente complessa: non è ancora chiaro il ruolo della risposta umorale nella prevenzione dell'infezione o nella modulazione della severità della malattia. Tale studio sembrerebbe comunque smentire l'ipotesi secondo cui nelle forme severe e fatali della malattia esisterebbe un deficit della risposta umorale, dal momento che chi ha forme più severe della malattia sembrerebbe avere addirittura dei titoli anticorpali più elevati, ma sono necessari ulteriori studi per dimostrarlo.</p>
<p>Rosenthal SH et al. Sci Rep. Development and validation of a high throughput SARS-CoV-2 whole genome sequencing workflow in a clinical laboratory. https://www.nature.com/articles/s41598-022-06091-0.pdf</p>	<p>Abstract Monitoring new mutations in SARS-CoV-2 provides crucial information for identifying diagnostic and therapeutic targets and important insights to achieve a more effective COVID-19 control strategy. Next generation sequencing (NGS) technologies have been widely used for whole genome sequencing (WGS) of SARS-CoV-2. While various NGS methods have been reported, one chief limitation has been the complexity of the workflow, limiting the scalability. Here, we overcome this limitation by designing a laboratory workflow optimized for high-throughput studies. The workflow utilizes modified ARTIC network v3 primers for SARS-CoV-2 whole genome amplification. NGS libraries were prepared by a 2-step PCR method, similar to a previously reported tailed PCR method, with further optimizations to improve amplicon balance, to minimize amplicon dropout for viral genomes harboring primer-binding site mutation(s), and to integrate robotic liquid handlers. Validation studies</p>	<p>Il sequenziamento del genoma virale è di fondamentale importanza per approntare strategia di controllo dell'infezione e individuare nuovi bersagli diagnostici e terapeutici. Gli autori di questo studio presentano un nuovo flusso di lavoro per ottimizzare il sequenziamento genomico del virus. Gli studi di validazione hanno infatti mostrato come questo nuovo flusso di lavoro permetterebbe di processare fino a 2688 campioni con una singola corsa di sequenziamento, senza comprometterne la sensibilità e l'accuratezza. Vengono inoltre riportati i risultati dei sequenziamenti dell'intero genoma del virus SARS-CoV-2 da oltre 65.000 campioni clinici da gennaio a settembre 2021, nell'ambito di uno studio nazionale di sorveglianza. La sorveglianza genomica è stata impiegata fin dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 per tracciare l'evoluzione del virus, al fine di scoprire le nuove varianti emergenti che possono modificare la trasmissibilità, l'infettività, la capacità di evasione della risposta immunitaria del virus e l'efficacia dei vaccini; è inoltre di fondamentale importanza per il</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

	<p>demonstrated that the optimized workflow can process up to 2688 samples in a single sequencing run without compromising sensitivity and accuracy and with fewer amplicon dropout events compared to the standard ARTIC protocol. We additionally report results for over 65,000 SARS-CoV-2 whole genome sequences from clinical specimens collected in the United States between January and September of 2021, as part of an ongoing national genomics surveillance effort.</p>	<p>contact tracing e per indagare l'origine della pandemia. La semplificazione del flusso di lavoro, come quella presentata in tale studio, a parità di accuratezza e sensibilità della metodica, ne permetterebbe una maggior accessibilità e diffusione.</p>
<p>Huzly D et al. J Clin Virol. Accuracy and real life performance of a novel interferon-γ release assay for the detection of SARS-CoV-2 specific T cell response. https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1386653222000348?token=B9685E3C7F3AB85DBCf108B7F42990F3B12DA87E12390322743864BA5D9E08204A730BF5754B5DD8C25BFA90E43A7C4&originRegion=eu-west-1&originCreation=2022</p>	<p>Abstract</p> <p>Background: The reliable detection of T cell response to COVID-19 or COVID-19 vaccination is important for individual patient care and for monitoring the immune response e.g. in COVID-19 vaccine trials in a standardized fashion.</p> <p>Objectives and study design: We used blood samples from health care workers (HCW) with or without history of COVID-19 to define test accuracy of a novel interferon-γ release assay (IGRA). For a real-life performance evaluation, we analysed interferon-γ response to complete COVID-19 vaccination in HCW receiving homologous or heterologous vaccination regimens and in patients receiving immunosuppressive or immune modulating therapies.</p> <p>Results: The assay had a specificity of 100%. Sensitivity of the IGRA to detect past infection was 72.2% after infection more than 5 months ago and 93.8% after COVID-19 up to 5 months ago. Quantitative results showed significant differences between first and second vaccine dose, but no</p>	<p>In questo lavoro viene studiata l'accuratezza diagnostica di un nuovo test basato sul rilascio di interferon-gamma (test IGRA) per la valutazione della risposta immunitaria cellulo-mediata nei confronti del virus SARS-CoV-2. Sono stati arruolati 162 operatori sanitari con o senza storia di infezione da SARS-CoV-2 ; è stata inoltre analizzata la risposta cellulo-mediata in risposta alla vaccinazione omologa o eterologa per SARS-CoV-2 e la risposta cellulare in pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva o immunomodulanti. Gli autori riportano una specificità del test del 100% e una sensibilità del 72.2% nel determinare una pregressa infezione da più di 5 mesi e una sensibilità del 93.8% per una pregressa infezione da meno di 5 mesi. Sono state riscontrate differenze quantitative fra la prima e la seconda dose di vaccino ed è stata spesso riscontrata una</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

<p>0211130922</p>	<p>difference between homologous and heterologous vaccination regimen. Immunocompromised patients often had no immune response or isolated T cell or antibody response to complete vaccination.</p> <p>Conclusions: The novel IGRA proved to be a highly specific tool to detect SARS-CoV-2 specific T cell response to COVID-19 as well as COVID-19 vaccination, with sensitivity getting lower over time. In perspective, it may serve as a standardized tool in COVID-19 vaccine trials and in clinical care of immunosuppressed patients.</p>	<p>risposta cellulare scarsa o assente nei pazienti immunocompromessi. La determinazione della risposta cellulare T-mediata agli antigeni di SARS-CoV-2 mediante test IGRA potrebbe essere di ausilio nel determinare in maniera più esaustiva, rispetto alla sola determinazione della risposta anticorpale, la protezione verso nuove infezioni dei soggetti con storia di infezione da SARS-CoV-2 o nei soggetti vaccinati. Dovrebbero tuttavia essere condotti ulteriori studi volti alla standardizzazione della metodica.</p>
<p>Meiring S et al.</p> <p>Clin Infect Dis.</p> <p>COVID-19 shedding study group. Prolonged shedding of SARS-CoV-2 at high viral loads amongst hospitalised immunocompromised persons living with HIV, South Africa.</p> <p>https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciac077/6520530?logi n=true</p>	<p>Abstract</p> <p>Background: We assessed SARS-CoV-2 RNA shedding duration and magnitude amongst persons living with HIV (PLHIV).</p> <p>Methods: From May through December 2020, we conducted a prospective cohort study at 20 hospitals in South Africa. Adults hospitalised with symptomatic COVID-19 were enrolled and followed every two days with nasopharyngeal/oropharyngeal (NP/OP) swabs until documentation of cessation of SARS-CoV-2 shedding (two consecutive negative NP/OP swabs). Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction testing for SARS-CoV-2 was performed and Cycle-threshold (Ct) values <30 were considered a proxy for high SARS-CoV-2 viral load. Factors associated with prolonged shedding were assessed using accelerated time-failure Weibull regression models.</p>	<p>In questo studio multicentrico condotto in Sud Africa in epoca pre-vaccinale, pubblicato sulla prestigiosa rivista « Clinical Infectious Diseases », viene valutata la capacità di shedding del virus SARS-CoV-2 in persone con infezione da HIV. Sono stati arruolati 300 pazienti ricoverati per COVID-19 (102 affetti da infezione da HIV e 155 non affetti da infezione da HIV), seguiti con tampone nasofaringeo/orofaringeo molecolare ogni 2 giorni, fino a negativizzazione di almeno due tamponi consecutivi. Dallo studio emerge un tempo mediano di negativizzazione del tampone di 13 giorni e non sono state riscontrate differenze significative fra pazienti con infezione da HIV o meno. In un subset di pazienti con alte cariche virali iniziali viene tuttavia riscontrato uno shedding virale ad alta carica significativamente più prolungato nei pazienti con infezione da HIV e conta dei CD4 <200 cellule/mm3 rispetto a pazienti non infetti da HIV (tempo mediano di 27 giorni vs 7 giorni), con risultati simili in pazienti con viremia HIV non soppressa rispetto a pazienti non infetti da HIV.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

Results: Of 2,175 COVID-19 patients screened, 300 were enrolled and 257 individuals (155 HIV-uninfected and 102 PLHIV) had >1 swabbing visit (median 5 visits (range 2-21)). Median time to cessation of shedding was 13 days (interquartile range (IQR) 6-25) and did not differ significantly by HIV-infection.

Discussion: Amongst a subset of 94 patients (41 PLHIV and 53 HIV-uninfected) with initial respiratory sample Ct-value <30, median time of shedding at high SARS-CoV-2 viral load was 8 days (IQR 4-17). This was significantly longer in PLHIV with CD4 count <200 cells/ μ l, compared to HIV-uninfected persons (median 27 days (IQR 8-43) versus 7 days (IQR 4-13); aHR 0.14, 95%CI 0.07-0.28, $p < 0.001$), with similar results in unsuppressed-HIV versus HIV-uninfected persons.

Conclusion: Although SARS-CoV-2 shedding duration did not differ significantly by HIV-infection, amongst a subset with high initial SARS-CoV-2 viral loads, immunocompromised PLHIV shed SARS-CoV-2 at high viral loads for longer than HIV-uninfected persons. Better HIV control may potentially decrease transmission time of SARS-CoV-2.

Sebbene lo shedding virale non sembrerebbe essere influenzato dalla coinfezione con HIV, dai risultati di questo lavoro sembrerebbe emergere che i pazienti HIV con scarso controllo viro-immunologico presenterebbero uno shedding virale ad alta carica più prolungato. Pertanto, tali risultati ribadiscono l'importanza di una precoce diagnosi e trattamento di infezione da HIV, al fine di migliorare non solo lo stato di salute del singolo paziente, ma anche al fine di minimizzare la diffusione del virus SARS-CoV-2 nella popolazione generale.

VACCINI

ESTENSORI : DOTT. PIERLUIGI DEL VECCHIO E DOTT.SSA GIULIA MICHELI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Matusali G. et al MDPI Viruses Differential Dynamics of SARS-CoV-2 Binding and Functional Antibodies upon BNT162b2 Vaccine: A 6-Month Follow-Up https://doi.org/10.3390</p>	<p>To investigate the dynamic association among binding and functional antibodies in health-care-workers receiving two doses of BNT162b2 mRNA COVID-19-vaccine, SARS-CoV-2 anti-RBD IgG, anti-Trimeric-S IgG, and neutralizing antibodies (Nabs) were measured in serum samples collected at 2 weeks, 3 months, and 6 months from full vaccination. Despite the high correlation, results for anti-RBD and anti-Trimeric S IgG were numerically different even after recalculation to BAU/mL following WHO standards indications. Moreover, after a peak response at 2 weeks, anti-RBD IgG levels showed a 4.5 and 13 fold decrease at 3 and 6 months, respectively, while the anti-Trimeric S IgG presented a less pronounced decay of 2.8 and 4.7 fold. Further different dynamics were observed for Nabs titers, resulting comparable at 3 and 6 months from vaccination.</p>	<p>COMMENTO: Studio in vitro finalizzato a valutare la associazione dinamica tra i binding e functional antibodies per Sars-Cov2 in operatori sanitari vaccinati con due dosi di BNT162b2 a sei mesi dalla seconda dose di vaccino. Un totale di 152 campioni di siero sono stati prelevati da 52 operatori sanitari tra gennaio e giugno 2021. Tali campioni sono stati testati per la ricerca di IgG anti-RBD, IgG anti-Trimeric Spike e anticorpi neutralizzanti per Sars-Cov2 a due settimane, tre mesi e sei mesi dalla seconda somministrazione di Comirnaty. Il livello maggiore di IgG anti-spike è stato registrato a due settimane dal vaccino. Una significativa riduzione di tali livelli è stata osservata già a tre mesi (anti-RBD IgG: median 479.7, IQR 283.7–920.8; anti-</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

<p>/v14020312</p>	<p>We also demonstrated that at NAbs titers ≥ 40, the area under the receiver operating characteristic curve and the optimal cutoff point decreased with time from vaccination for both anti-RBD and anti-Trimeric S IgG. The mutating relation among the anti-RBD IgG, anti-Trimeric S IgG, and neutralizing antibodies are indicative of antibody maturation upon vaccination. The lack of standardized laboratory procedures is one factor interfering with the definition of a correlate of protection from COVID-19.</p>	<p>Trimeric S IgG: median 970.5, IQR 551.3–1598) e ulteriormente a sei mesi (anti-RBD IgG: median 171.8, IQR 84.6–281.9; anti-Trimeric S IgG, median 578.5, IQR 288.5–991.0). Il dato interessante riguarda il decadimento più rapido delle IgG anti-RBD rispetto alle anti-Trimeric S nel corso del follow-up (riduzione IgG anti RBD pari a 4.5 volte a 3 mesi e a 13 volte dopo 6 mesi vs. riduzione anti-Trimeric S a 3 mesi pari a 2.8 a 3 mesi e 4.7 volte a 6 mesi). Una differente dinamica è stata riscontrata per la riduzione degli anticorpi neutralizzanti, con valori comparabili tra loro a tre e sei mesi. La mutevole relazione tra le IgG anti-RBD e anti-Trimeric S ed anticorpi neutralizzanti sta ad indicare che l'affinità degli stessi per la proteina virale Spike si evolve nel tempo in pazienti vaccinati con Comirnaty, così come è stato osservato nell'infezione da Sars-CoV2. Sicuramente una limitazione dello studio è legata al ridotto numero di campioni analizzati e alla prevalenza di soggetti di sesso femminile nella popolazione di studio.</p>
<p>Yu E.D. et al Cell Host and Microbe Development of a T cell-based</p>	<p>Both SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccines elicit memory T cell responses. Here, we report the development of two pools of experimentally-defined SARS-CoV-2 T cell epitopes, that in combination with spike, were used to discriminate four groups of subjects with different SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccine status. The overall T</p>	<p>COMMENTO: Studio in vitro svolto per sviluppare un sistema di immunodiagnostica T-cell based con il fine di distinguere uno status immunologico legato al vaccino per Sars-Cov2 dall'infezione naturale. 239 partecipanti sono stati divisi in 5 gruppi diversi: 50 non infetti e non vaccinati, 50 infetti e non vaccinati, 66 infetti e poi vaccinati, 50 non infetti e vaccinati</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

<p>immunodiagnostic system to effectively distinguish SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination status</p> <p>https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1931312822000890?token=8018A9052E98A369ABE27E8961D176B1E9FBC6F26F360F6BAB0206F16451916BAD57085112E730A09BB331D573A6FFD4&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220211084745</p>	<p>cell-based classification accuracy was 89.2% and 88.5% in the experimental and validation cohorts. This scheme was applicable to different mRNA vaccines, different lengths of time post-infection/post-vaccination, and yielded increased accuracy when compared to serological readouts. T cell responses from breakthrough infections were also studied, and effectively segregated from vaccine responses, with a combined performance of 86.6% across all 239 subjects from the five groups. We anticipate that a T cell-based immunodiagnostic scheme to classify subjects based on their vaccination and natural infection history will be an important tool for longitudinal monitoring of vaccination and establishing SARS-CoV-2 correlates of protection.</p>	<p>e 23 vaccinati e poi infetti. Nei gruppi di pazienti vaccinati sono stati inclusi soggetti con due dosi di BNT162b2 o mRNA-1273. Per rilevare la Sars-CoV2 T cell reactivity è stato inizialmente utilizzato un pool di peptidi che ha coperto l'intera sequenza spike (253. Peptidi) e un pool di HLA Class II binders dal Remainder del genoma (CD4R, 221 peptidi). Al fine di ottimizzare la ricerca della reattività non-Spike sono stati creati pools di epitopi dalla sequenza non-spike di proteoma Di Sars-Cov2. In seguito alla valutazione della risposta T mediata si è ottenuta la prima dimostrazione che una semplice strategia di analisi può classificare la risposta delle cellule T in gruppi differenti di persone vaccinate e non, permettendo di discernere tra le differenti classi in base alla massiccia risposta contro la proteina spike o contro il resto del genoma di Sars-Cov2, con una elevata accuratezza (89.2%). Ovviamente ulteriori studi focalizzati su tale argomento devono essere espletati, comprendenti una popolazione più vasta e con una maggiore eterogeneità di vaccini somministrati.</p>
<p>Sadoff J. et al.</p> <p>The NEJM</p> <p>Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COVS.2.S</p>	<p>BACKGROUND: The Ad26.COVS.2.S vaccine was highly effective against severe–critical coronavirus disease 2019 (Covid-19), hospitalization, and death in the primary phase 3 efficacy analysis. METHODS: We conducted the final analysis in the double-blind phase of our multinational, randomized, placebo-controlled trial, in which adults were assigned in a 1:1 ratio to receive single-dose Ad26.COVS.2.S (5×10¹⁰ viral</p>	<p>COMMENTO : studio di fase 3 randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico in cui e' stata effettuata vaccinazione crossover nel gruppo di controllo (una volta autorizzato il vaccino negli stati dei partecipanti) con il fine di valutare l'efficacia di una singola dose di Ad26.COVS.2.S nel prevenire la comparsa di infezioni da SARS-CoV2 moderato-severe confermate tramite test molecolare RT-PCR con esordio ad almeno 14 giorni dalla</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2117608>

particles) or placebo. The primary end points were vaccine efficacy against moderate to severe–critical Covid-19 with onset at least 14 days after administration and at least 28 days after administration in the per-protocol population. Safety and key secondary and exploratory end points were also assessed. RESULTS: Median follow-up in this analysis was 4 months; 8940 participants had at least 6 months of follow-up. In the per-protocol population (39,185 participants), vaccine efficacy against moderate to severe–critical Covid-19 at least 14 days after administration was 56.3% (95% confidence interval [CI], 51.3 to 60.8; 484 cases in the vaccine group vs. 1067 in the placebo group); at least 28 days after administration, vaccine efficacy was 52.9% (95% CI, 47.1 to 58.1; 433 cases in the vaccine group vs. 883 in the placebo group). Efficacy in the United States, primarily against the reference strain (B.1.D614G) and the B.1.1.7 (alpha) variant, was 69.7% (95% CI, 60.7 to 76.9); efficacy was reduced elsewhere against the P.1 (gamma), C.37 (lambda), and B.1.621 (mu) variants. Efficacy was 74.6% (95% CI, 64.7 to 82.1) against severe–critical Covid-19 (with only 4 severe–critical cases caused by the B.1.617.2 [delta] variant), 75.6% (95% CI, 54.3 to 88.0) against Covid-19 leading to medical intervention (including hospitalization), and 82.8% (95% CI, 40.5 to 96.8) against Covid-19–related death, with protection lasting 6 months or longer. Efficacy against any severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection was 41.7% (95% CI, 36.3 to 46.7). Ad26.COV2.S was associated with mainly mild-to-moderate

somministrazione e 28, con una sottopopolazione di studio di sicurezza con 6000 partecipanti circa con valutazione degli effetti avversi a 7 e 28 giorni dalla somministrazione. I partecipanti sono stati assegnati in maniera random in gruppi 1:1 con l'uso di gruppi random permutati per ricevere o una dose di Ad26.COV2.S (5x10¹⁰ viral particles) o un placebo salino intramuscolo (0.5 ml). Nella popolazione di partecipanti trattati per-protocol (39185), l'efficacia vaccinale nella protezione contro la COVID19 moderata-severa ad almeno 14 giorni dalla somministrazione e' stata 56,3% (95% confidence interval [CI], 51.3 a 60.8; 484 casi nel gruppo vaccinato vs. 1067 nel gruppo placebo). Una singola dose di vaccino Ad26.COV2.S ad almeno 28 giorni dalla somministrazione e' rimasta efficace nella prevenzione della COVID19 moderata-severa (52,9%, 95% CI, 47.1 a 58.1) e di tutte le forme COVID sintomatiche (52,4%, 95% CI, 46.6 a 57.6), nonostante l'emergenza di nuove varianti (dati pre emergenza di Omicron). L'efficacia contro le forme severe e critiche e' rimasta alta (74,6%), in minor misura per le nuove varianti (93.1% efficacia contro il ceppo di riferimento e 71.8% verso le varianti non di riferimento). La riduzione dell'efficacia nei dati finali rispetto all'analisi primaria (efficacia vaccinale per l'endpoint primario ad almeno 28 giorni dall'amministrazione, 66,1% nell'analisi primaria e 52,9% nell'analisi finale) e' verosimilmente attribuibile a una minore efficacia vaccinale verso le varianti (ad esempio, 10.1% contro la variante lambda e 36.5% contro la gamma, dati non disponibili per omicron). L'efficacia vaccinale contro

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

	<p>adverse events, and no new safety concerns were identified.</p> <p>CONCLUSIONS: A single dose of Ad26.COVS provided 52.9% protection against moderate to severe–critical Covid-19. Protection varied according to variant; higher protection was observed against severe Covid-19, medical intervention, and death than against other end points and lasted for 6 months or longer. (Funded by Janssen Research and Development and others; ENSEMBLE ClinicalTrials.gov number, NCT04505722. opens in new tab.)</p>	<p>l'infezione sintomatica nelle persone che vivono con HIV in questo trial e' stata bassa, con ampi intervalli di confidenza (23,5%, 95% CI, -78.3 a 68.2).</p> <p>Nei partecipanti con pregressa infezione asintomatica (serologia positiva per proteina N SARS-CoV2 all'arruolamento), la pregressa infezione da sola provvedeva a una protezione del 90.4% contro l'infezione sintomatica e dopo la somministrazione di Ad26.COVS, 97.7% di protezione rispetto ai partecipanti placebo seronegativi.</p> <p>Le infezioni da SARS-CoV2 nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di Ad26.COVS si sono mostrate piu' brevi, meno severe e con piu' basse cariche virali con una minore necessita' di intervento medico (90% di protezione iniziale, fino ad arrivare al 70% a 6 settimane, rimanendo a tale livello per le successive 5-6 mesi).</p> <p>Gli eventi avversi sono stati rari, con eventi avversi gravi in circa l'1% e si e' osservato nel periodo di post autorizzazione il tinnito, classificato come evento molto raro. Non ci sono stati casi di anafilassi o capillary leak syndrome e si e' osservato un solo caso di VITT.</p>
<p>Barin B. et Al.</p> <p>The Lancet</p> <p>Comparison of SARS-CoV-2 anti-spike receptor binding domain IgG antibody responses after CoronaVac, BNT162b2, ChAdOx1 COVID-19</p>	<p>Background: Vaccination is an efficient strategy to control the COVID-19 pandemic. In north Cyprus, vaccine distribution started with CoronaVac followed by BNT162b2, and ChAdOx1 vaccines. An option to obtain a third booster dose with BNT162b2 or CoronaVac was later offered to people fully inoculated with CoronaVac. There are few simultaneous and comparative real-world antibody data for these three vaccines as well as boosters after CoronaVac vaccination. Our study was aimed at evaluating antibody</p>	<p>COMMENTO : studio longitudinale prospettico per esaminare le concentrazioni di IgG SARS-CoV-2 anti-spike RBD dopo vaccinazione con BNT162b2, ChAdOx1, e CoronaVac o dopo dose booster, svoltosi nel nord di Cipro. Le valutazioni sono state effettuate a 1 mese e 3 mesi dalla seconda dose di ciascun vaccino nella coorte principale con gli intervalli temporali tra le dosi di 4 settimane per CoronaVac, 3 per BNT162b2, 12 per ChAdOx1. Sono state inoltre valutati sottocoorti di partecipanti che hanno ricevuto inizialmente due dosi di CoronaVac e 6 mesi dopo una dose di BNT162b2 o di CoronaVac e un gruppo</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

vaccines, and a single booster dose: a prospective, longitudinal population-based study

[https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(21\)00305-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00305-0/fulltext)

responses after these vaccination schemes. Methods: We did a prospective, longitudinal population-based study to measure SARS-CoV-2 anti-spike receptor binding domain (RBD) IgG concentrations, assessed by assaying blood samples collected, in participants in north Cyprus who had received the BNT162b2, ChAdOx1, or CoronaVac vaccine at 1 month and 3 months after the second dose. Participants were recruited when they voluntarily came to the laboratory for testing after vaccination, solicited from health-care access points, or from the general population. We also evaluated antibody responses 1 month after a booster dose of BNT162b2 or CoronaVac after primary CoronaVac regimen. Demographics, baseline characteristics, vaccination reactions, and percentage of antibody responders were collected by phone interviews or directly from the laboratory summarised by vaccine and age group. Antibody levels were compared between groups over time by parametric and non-parametric methods. Findings: Recruitment, follow-up, and data collection was done between March 1 and Sept 30, 2021. BNT162b2 induced the highest seropositivity and anti-spike RBD IgG antibody titres, followed by ChAdOx1, and then by CoronaVac. In addition, the rate of decline of antibodies was fastest with CoronaVac, followed by ChAdOx1, and then by BNT162b2. For the older age group, the rate of seropositivity at 3 months after the second dose was 100% for BNT162b2, 90% for ChAdOx1, and 60% for CoronaVac. In the multivariate repeated measures model, lower antibody titres were also significantly associated with

indipendente di riferimento che ha avuto il covid nei 3 mesi precedenti e non abbia ricevuto vaccino.

Si e' osservato un alto tasso di seropositivita' e di titoli anticorpali in tutti i timepoint testati per i vaccini BNT162b2 e ChAdOx1 rispetto a CoronaVac per tutti i gruppi di eta' (gruppo BNT162b2: 100% di tasso di sieropositivita' in pazienti sopra e sotto i 60 anni e si e' mantenuto stabile a 3 mesi; gruppo ChAdOx1: tasso di sieropositivita' ad un mese dalla seconda dose di 100% nei piu' giovani e 96% nei piu' anziani con una riduzione a 3 mesi dalla seconda dose a 97% nei piu' giovani e 90% nei piu' anziani; gruppo CoronaVac, tasso di sieropositivita' a un mese di 97% nei piu' giovani e 88% nei piu' anziani, con un calo a 76% nei giovani e 60% nei piu' anziani a 3 mesi) e i titoli IgG indotti da BNT162b2 erano maggiori quando comparati con ChAdOx1.

Per gli soggetti piu' anziani ad alto rischio, il tasso di seropositivita' a 3 mesi dalla seconda dose era del 100% per BNT162b2, 90% per ChAdOx1 e 60% per CoronaVac.

Nonostante l'eta', il tasso di declino degli anticorpi da 1 a 3 mesi dalla vaccinazione completa e' stato piu' veloce nel gruppo CoronaVac, seguito da ChAdOx1, e poi da BNT162b2. Negli individui piu' anziani (eta' maggiore di 60 anni) vaccinati con ciclo primario di CoronaVac, una singola dose booster di BNT162b2 ha comportato un significativo incremento dei titoli di IgG (gruppo BNT162b2: la mediana dei titoli anticorpali era di 5.0 (1.8-13.9) a un mese e 1.2 (0.5-3.1) a 3 mesi, con tassi di seropositivita' a 86.5% a 1 mese e 59.6% a 3 mesi) rispetto a una singola dose booster di CoronaVac (gruppo CoronaVac: la mediana dei titoli anticorpali era di 3.2 (0.9-8.6) ad un mese e 0.9 (0.4-1.3) a 3 mesi con un tasso di sieropositivita' del 75% a un mese e 50% a 3 mesi): nonostante i titoli anticorpali ad uno e 3 mesi

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

	<p>male sex, older age, and time since vaccination. Boosting a two-dose CoronaVac regimen at 6 months with a single BNT162b2 dose led to significantly increased titres of IgG compared with boosting with CoronaVac; for the 60 years and older age group, the geometric mean fold rise in antibody titre after the booster relative to 1 month post-baseline was 7.9 (95% CI 5.8–10.8) in the BNT162b2 boost group versus 2.8 (1.6–5.0) in the CoronaVac group. Interpretation: These longitudinal data can help shape vaccination strategies. Given the low antibody titres and fast decline in the CoronaVac group in individuals 60 years or older, more potent vaccine options could be considered as the primary vaccination or booster dose in these high-risk populations to sustain antibody responses for longer.</p>	<p>dopo la seconda dose di CoronaVac fossero simili tra i due gruppi maggiormente anziani (Wilcoxon two-sample test; $p=0.25$ a un mese e $p=0.41$ a 3 mesi), una singola dose booster di BNT162b2 ha indotto un maggior titolo di anticorpi IgG anti-spike RBD rispetto al booster CoronaVac ($p<0.0001$; figure 2A).</p> <p>I risultati dello studio sono consistenti con precedenti studi: il sesso maschile e la età avanzata sono associati a un piu' basso livello generale di anticorpi.</p> <p>Si e' osservata una forte relazione tra gli alti titoli di anticorpi IgG anti-spike e un ridotto stato di malattia come anche una piu' bassa incidenza di infezioni breakthrough, dove un piu' alto livello di IgG leganti l'antigene ha comportato una maggiore protezione: da qui l'assunto che i titoli anticorpali possano servire da correlato di protezione contro l'infezione e come surrogato della risposta generale immune allo specifico vaccino.</p> <p>Una dose booster di CoronaVac somministrato a 6 mesi dal ciclo primario di CoronaVac ha indotto un piu' modesto incremento dei titoli IgG rispetto a booster con BNT162b2 (l'aumento della media geometrica e' stato di circa 3 volte per CoronaVac vs 8x per BNT162b2).</p> <p>Limitazioni: singola nazionalita', campione piccolo (384 di cui 222 CoronaVac, 106 BNT162b2, 56 ChAdOx1), metodo di campionamento "convenience" rispetto ad un vero arruolamento, studio effettuato in periodo non Omicron (1 marzo 2021-settembre 2021).</p>
<p>Oguz S. H. et al. JCEM</p>	<p>The number of reported cases with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) vaccine-induced subacute thyroiditis (SAT) and Graves' disease (GD) is</p>	<p>COMMENTO : studio che mira ad analizzare gli outcomes a lungo termine delle tiroiditi subacute (SAT) e morbi di graves (GD) indotti da vaccinazione antiSARS-CoV2. A questo scopo sono stati analizzati i pazienti diagnosticati con SAT o GD tra</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

SARS-CoV-2 vaccine-induced thyroiditis: Safety of Re-vaccinations and Clinical Follow-up

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac049>

growing. However, active debate continues about managing such side effects and the safety of repeat or booster doses of the vaccines in such cases. Objectives This study aims to present long-term clinical follow-up of SARS-CoV-2 vaccine-induced SAT or GD cases and provide data regarding the safety of revaccinations. Methods Patients diagnosed with SARS-CoV-2 vaccine-induced SAT or GD were included. Data regarding the long-term clinical follow-up of SARS-CoV-2 vaccine-induced SAT and GD cases and outcomes of repeat or booster SARS-CoV-2 vaccinations were documented. The literature, including cases of SARS-CoV-2 vaccine-induced SAT or GD, was reviewed. Results Fifteen patients with SARS-CoV-2 vaccine-induced SAT and 4 with GD were included. Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine (BNT162b2) was associated with symptoms in a majority of cases with SAT and all with GD. Median time from vaccination to symptom onset was 7 and 11.5 days, respectively, while 7 and 2 patients required medical treatment in SAT and GD groups, respectively. Remission was documented in 10 SAT patients, with a median time to remission of 11.5 weeks. No exacerbation/recurrence of SAT occurred in 7 of 9 patients who received a repeat vaccination dose, while symptoms of SAT worsened following the second vaccination in 2 cases. None of the patients experienced severe side effects that could be associated with revaccinations. Conclusions Revaccinations appear to be safe in patients with SARS-CoV-2 vaccine-induced SAT cases, while more evidence is

gennaio e ottobre 2021 secondo le definizioni della lineaguida della American Thyroid Association del 2016, che abbiano sviluppato i sintomi nelle 4 settimane successive la vaccinazione. Sono stati esclusi i pazienti con meno di 4 settimane di follow-up e un tampone molecolare per ricerca di SARS-CoV2 positivo.

Sono stati inoltre analizzati gli effetti della vaccinazione booster su riesacerbazioni o peggioramenti della patologia tiroidea sviluppata post ciclo vaccinale primario.

Sono pertanto stati inclusi nella coorte 19 pazienti, 15 con SAT indotta da vaccino antiSARS-CoV2 e 4 con GD indotta da vaccino antiSARS-CoV2.

Il vaccino Pfizer/BioNTech COVID-19 (BNT162b2) e' stato associato ai sintomi della maggioranza dei SAT (53,3%) e tutti quelli con GD (100%). La maggior parte dei pazienti con SAT (86%) e GD (75%) indotti da vaccino di questa serie erano donne. Inoltre l'eta' mediana dei pazienti con SAT era piu' bassa di quella descritta attualmente in letteratura (46 anni), mentre quella del gruppo GD era simile (41,5).

Il periodo di tempo mediano tra vaccinazione ed esordio dei sintomi e' stato di 7 e 11.5 giorni, rispettivamente, mentre in 7 e 2 pazienti e' stata necessaria terapia medica nei gruppi SAT e GD, rispettivamente.

Il tempo mediano tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi e' stato di 3 settimane in questa coorte. La remissione e' stata documentata in 10 pazienti con SAT, con un tempo mediano di remissione di 11.5 settimane.

Non ci sono state ricadute/riesacerbazioni di SAT in 7 su 9 pazienti che abbiano ricevuto il booster, mentre i sintomi SAT sono peggiorati dopo somministrazione di booster in due casi, con una remissione relativamente rapida.

La vaccinazione e' stata associata a riesacerbazione in 3

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

	<p>needed regarding SARS-CoV-2 vaccine-induced GD</p>	<p>pazienti della coorte con una pregressa diagnosi di SAT classica prima della vaccinazione, evento non precedentemente descritto in letteratura.</p> <p>Nonostante questi eventi, la vaccinazione appare sicura nei pazienti con SAT indotta da vaccino e storia di SAT classica prima della vaccinazione : il gruppo che ha sviluppato SAT dopo la prima dose e il gruppo con pregressa SAT e riasacerbazione dopo vaccinazione hanno avuto un massimo di 2 episodi e una rapida remissione.</p> <p>Nessun paziente e' stato vittima di effetti avversi gravi che potessero essere associati con somministrazione di booster.</p> <p>2 pazienti hanno sviluppato GD con la somministrazione di dose booster BNT162b2 6 mesi dopo un ciclo primario di CoronaVac : dato che tutti i casi di GD associati a vaccino riportati in letteratura sono stati associato a vaccinazioni a base di mRNA o con vettore adenovirus, parrebbe che i vaccini a base di SARS-CoV2 inattivato siano sicuri dal punto di vista della possibile induzione di GD.</p> <p>Rispetto al decorso classico della SAT, una piu' piccola percentuale di casi indotti da vaccino hanno avuto necessita' di trattamento con una durata di trattamento nei casi trattati piu' piccola rispetto a una SAT classica. Il tempo di guarigione e' stato simile a quello di una SAT classica, ma piu' lungo rispetto a SAT indotta da altri vaccini.</p> <p>A circa 6 mesi di follow-up, un paziente del gruppo SAT ha sviluppato GD, come precedentemente descritto nel decorso clinico della SAT.</p>
--	---	---

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

FISIOPATOLOGIA CLINICA E TERAPIA DI COVID-19

ESTENSORI : DOTT.SSA FRANCESCA GIOVANNENZE, DOTT.SSA FRANCESCA RAFFAELLI, DOTT.SSA ELEONORA TADDEI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Yan Xie et al</p> <p>Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19</p> <p>Nature Medicine</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41591-022-01689-3</p>	<p>The cardiovascular complications of acute coronavirus disease 2019 (COVID-19) are well described, but the post-acute cardiovascular manifestations of COVID-19 have not yet been comprehensively characterized. Here we used national healthcare databases from the US Department of Veterans Affairs to build a cohort of 153,760 individuals with COVID-19, as well as two sets of control cohorts with 5,637,647 (contemporary controls) and 5,859,411 (historical controls) individuals, to estimate risks and 1-year burdens of a set of pre-specified incident cardiovascular outcomes. We show that, beyond the first 30 d after infection, individuals with COVID-19 are at increased risk of incident cardiovascular disease spanning several categories, including cerebrovascular disorders, dysrhythmias, ischemic and non-ischemic heart disease, pericarditis, myocarditis, heart</p>	<p>In questo studio retrospettivo caso controllo, gli autori mettono a confronto 153,760 individui con COVID-19, con due coorti di pazienti, una coorte contemporanea (5,637,647 pazienti) e una coorte storica (5,859,411 pazienti), con l'obiettivo di stimare il rischio di eventi cardiovascolari a 1 anno. I risultati mostrano che, oltre i 30 giorni dall'infezione acuta, gli individui con COVID-19 sono ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari, inclusi malattie cerebrovascolari, disritmie, patologie cardiache ischemiche e non ischemiche, pericardite, miocardite, scompenso cardiaco e malattie tromboemboliche. Questi rischi si sono dimostrati inoltre evidenti anche tra i pazienti non ospedalizzati nella fase acuta di malattia.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

	<p>failure and thromboembolic disease. These risks and burdens were evident even among individuals who were not hospitalized during the acute phase of the infection and increased in a graded fashion according to the care setting during the acute phase (non-hospitalized, hospitalized and admitted to intensive care). Our results provide evidence that the risk and 1-year burden of cardiovascular disease in survivors of acute COVID-19 are substantial. Care pathways of those surviving the acute episode of COVID-19 should include attention to cardiovascular health and disease.</p>	
<p>Colleluori G et al</p> <p>Visceral fat inflammation and fat embolism are associated with lung's lipidic hyaline membranes in subjects with COVID-19</p> <p><u>International Journal of Obesity</u></p> <p>https://www.nature.com/articles/s41366-022-01071-w</p>	<p>Background</p> <p>Preliminary data suggested that fat embolism could explain the importance of visceral obesity as a critical determinant of coronavirus disease-2019 (COVID-19).</p> <p>Methods</p> <p>We performed a comprehensive histomorphologic analysis of autoptic visceral adipose tissue (VAT), lungs and livers of 19 subjects with COVID-19 (COVID-19+), and 23 people without COVID-19 (controls). Human adipocytes (hMADS) infected with SARS-CoV-2 were also studied.</p> <p>Results</p> <p>Although there were no between-group differences in body-mass-index and adipocytes size, a higher prevalence of CD68+ macrophages among COVID-19+ VAT was detected ($p = 0.005$) and accompanied by crown-like structures presence, signs of adipocytes stress and death. Consistently, human adipocytes were successfully infected by SARS-CoV-2</p>	<p>Analisi istomorfologica su campioni autoptici di tessuto adiposo viscerale, polmone e fegato di 19 soggetti con COVID-19 (casi) e 23 senza COVID-19 (controlli). E' stato osservato uno spill-over di lipidi dagli adipociti verso lo spazio interstiziale polmonare ed epatico, verso i macrofagi, le cellule endoteliali e il lume dei vasi, aspetto suggestivo di una sindrome da embolismo grassoso, maggiormente prevalente tra i pazienti COVID-19 positivi ed in particolare tra gli obesi.</p> <p>Inoltre i polmoni di tutti i pazienti con COVID-19 presentavano delle membrane ialine ricche di lipidi, formazioni associate con la polmonite COVID-19-relata. Questo studio conferma la presenza di embolismo grassoso nei pazienti con COVID-19 e descrive fattori istopatologici probabilmente correlati alla prognosi sfavorevole nei pazienti con COVID-19 e obesità.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

	<p>in vitro and displayed lower cell viability. Being VAT inflammation associated with lipids spill-over from dead adipocytes, we studied lipids distribution by ORO. Lipids were observed within lungs and livers interstitial spaces, macrophages, endothelial cells, and vessels lumen, features suggestive of fat embolism syndrome, more prevalent among COVID-19+ ($p < 0.001$). Notably, signs of fat embolism were more prevalent among people with obesity ($p = 0.03$) independently of COVID-19 diagnosis, suggesting that such condition may be an obesity complication exacerbated by SARS-CoV-2 infection. Importantly, all infected subjects' lungs presented lipids-rich (ORO+) hyaline membranes, formations associated with COVID-19-related pneumonia, present only in one control patient with non-COVID-19-related pneumonia. Importantly, transition aspects between embolic fat and hyaline membranes were also observed.</p> <p>Conclusions</p> <p>This study confirms the lung fat embolism in COVID-19+ patients and describes for the first time novel COVID-19-related features possibly underlying the unfavorable prognosis in people with COVID-19 and obesity.</p>	
<p>RECOVERY Collaborative group</p> <p>Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital</p>	<p>Background</p> <p>Casirivimab and imdevimab are non-competing monoclonal antibodies that bind to two different sites on the receptor binding domain of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein, blocking viral entry into host cells. We aimed to evaluate the efficacy and safety of casirivimab and imdevimab</p>	<p>Studio randomizzato, controllato, open-label condotto sulla piattaforma RECOVERY, in 127 ospedali in UK su pazienti ospedalizzati per COVID-19 tra settembre 2020 e maggio 2021. L'obiettivo dello studio era quello di valutare l'efficacia di casirivimab e imdevimab, due anticorpi monoclonali che legano due differenti siti del receptor binding domain della proteina spike di SARS-CoV-2, nel ridurre la mortalità a 28</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial

The Lancet

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00163-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00163-5/fulltext)

administered in combination in patients admitted to hospital with COVID-19.

Methods

RECOVERY is a randomised, controlled, open-label platform trial comparing several possible treatments with usual care in patients admitted to hospital with COVID-19. 127 UK hospitals took part in the evaluation of casirivimab and imdevimab. Eligible participants were any patients aged at least 12 years admitted to hospital with clinically suspected or laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection. Participants were randomly assigned (1:1) to either usual standard of care alone or usual care plus casirivimab 4 g and imdevimab 4 g administered together in a single intravenous infusion. Investigators and data assessors were masked to analyses of the outcome data during the trial. The primary outcome was 28-day all-cause mortality assessed by intention to treat, first only in patients without detectable antibodies to SARS-CoV-2 infection at randomisation (ie, those who were seronegative) and then in the overall population. Safety was assessed in all participants who received casirivimab and imdevimab. The trial is registered with ISRCTN (50189673) and [ClinicalTrials.gov\(NCT04381936\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04381936).

Findings

Between Sept 18, 2020, and May 22, 2021, 9785 patients enrolled in RECOVERY were eligible for casirivimab and imdevimab, of which 4839 were randomly assigned to casirivimab and imdevimab plus usual care and 4946 to usual care alone. 3153 (32%) of 9785 patients were

giorni.

I risultati dimostrano che l'uso di anticorpi monoclonali casirivimab e imdevimab nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 riduce la mortalità a 28 giorni solo nei pazienti sieronegativi ma non in quelli sieropositivi, ovvero soltanto in coloro che non avevano precedentemente montato una propria risposta immunitaria.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

seronegative, 5272 (54%) were seropositive, and 1360 (14%) had unknown baseline antibody status. 812 (8%) patients were known to have received at least one dose of a SARS-CoV-2 vaccine. In the primary efficacy population of seronegative patients, 396 (24%) of 1633 patients allocated to casirivimab and imdevimab versus 452 (30%) of 1520 patients allocated to usual care died within 28 days (rate ratio [RR] 0.79, 95% CI 0.69–0.91; $p=0.0009$). In an analysis of all randomly assigned patients (regardless of baseline antibody status), 943 (19%) of 4839 patients allocated to casirivimab and imdevimab versus 1029 (21%) of 4946 patients allocated to usual care died within 28 days (RR 0.94, 95% CI 0.86–1.02; $p=0.14$). The proportional effect of casirivimab and imdevimab on mortality differed significantly between seropositive and seronegative patients (p value for heterogeneity=0.002). There were no deaths attributed to the treatment, or meaningful between-group differences in the pre-specified safety outcomes of cause-specific mortality, cardiac arrhythmia, thrombosis, or major bleeding events. Serious adverse reactions reported in seven (<1%) participants were believed by the local investigator to be related to treatment with casirivimab and imdevimab.

Interpretation

In patients admitted to hospital with COVID-19, the monoclonal antibody combination of casirivimab and imdevimab reduced 28-day mortality in patients who were seronegative (and therefore had not mounted their own humoral immune response) at baseline but not in those who

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

	<p>were seropositive at baseline.</p>	
<p>Cairns DM et al</p> <p>Efficacy of Niclosamide vs Placebo in SARS-CoV-2 Respiratory Viral Clearance, Viral Shedding, and Duration of Symptoms Among Patients With Mild to Moderate COVID-19A Phase 2 Randomized Clinical Trial</p> <p><i>JAMA Netw Open</i></p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788857</p>	<p>Importance Oral anthelmintic niclosamide has potent in vitro antiviral activity against SARS-CoV-2. Repurposed niclosamide could be a safe and efficacious COVID-19 therapy.</p> <p>Objective To investigate whether niclosamide decreased SARS-CoV-2 shedding and duration of symptoms among patients with mild to moderate COVID-19.</p> <p>Design, Setting, and Participants This randomized, placebo-controlled clinical trial enrolled individuals testing positive for SARS-CoV-2 by polymerase chain reaction with mild to moderate symptoms of COVID. All trial participants, investigators, staff, and laboratory personnel were kept blind to participant assignments. Enrollment was among individuals reporting at Tufts Medical Center and Wellforce Network in Massachusetts for outpatient COVID-19 testing. The trial opened to accrual on October 1, 2020; the last participant enrolled on April 20, 2021. Trial exclusion criteria included hospitalization at time of enrollment or use of any experimental treatment for COVID-19, including vaccination. Enrollment was stopped before attaining the planned sample size when COVID-19 diagnoses decreased precipitously in Massachusetts. Data were analyzed from July through September 2021.</p> <p>Interventions In addition to receiving current standard of</p>	<p>Trial clinico randomizzato controllato con placebo condotto su pazienti con COVID-19 lieve-moderato con l'obiettivo di valutare se l'utilizzo di niclosamide (un antielmintico orale con potente attività anti-SARS-CoV-2 in vitro) sia efficace nel ridurre lo shedding virale e la durata dei sintomi. Il trial è stato interrotto precocemente ad aprile 2021 per la drammatica riduzione dei casi di COVID-19 in Massachusetts, arruolando soltanto 73 partecipanti. Non è stata dimostrata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nella clearance virale a livello orofaringeo a 3 giorni né nella durata dei sintomi COVID-19 relati.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

care, participants were randomly assigned on a 1:1 basis to receive niclosamide 2 g by mouth daily for 7 days or identically labeled placebo at the same dosing schedule.

Main Outcomes and Measures Oropharyngeal and fecal samples were self-collected for viral shedding measured by reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction on days 3, 7, 10, and 14, and an additional fecal sample was collected on day 21. A telehealth platform was developed to conduct remote study visits, monitor symptoms, and coordinate sample collection via couriers. The primary end point was the proportion of participants with viral clearance in respiratory samples at day 3 based on the intention-to-treat sample. Mean times to viral clearance and symptom resolution were calculated as restricted mean survival times and accounted for censored observations.

Results Among 73 participants, 36 individuals were enrolled and randomized to niclosamide and 37 individuals to placebo. Participant characteristics were similar across treatment groups; among 34 patients receiving placebo and 33 patients receiving niclosamide in the intention-to-treat sample, mean (SD) age was 36.0 (13.3) years vs 36.8 (12.9) years and there were 21 (61.8%) men vs 20 (60.6%) men. The overall mean (SD) age was 36.4 (13.0) years. For the primary end point, 66.67% (95% CI, 50.74% to 81.81%) of participants receiving niclosamide and 55.88% (95% CI, 40.27% to 72.73%) of participants receiving placebo had oropharyngeal SARS-CoV-2 clearance at day 3 ($P=.37$).

Among 63 participants with symptoms, niclosamide did not

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

	<p>significantly shorten symptom duration, which was 12.01 (95% CI, 8.82 to 15.2) days in the niclosamide group vs 14.61 (95% CI, 11.25 to 17.96) days in the placebo group (mean difference, -2.6 [95% CI, -7.23 to 2.03] days). Niclosamide was well-tolerated; the most commonly reported adverse events in the placebo and niclosamide groups were headaches (11 patients [32.4%] vs 7 patients [21.2%]; $P = .31$) and cough (8 patients [23.5%] vs 7 patients [21.2%]; $P = .82$).</p> <p>Conclusions and Relevance In this randomized clinical trial, there was no significant difference in oropharyngeal clearance of SARS-CoV-2 at day 3 between placebo and niclosamide groups. Confirmation in larger studies is warranted.</p>	
<p><u>Torri D. Metz et al</u></p> <p>Association of SARS-CoV-2 Infection With Serious Maternal Morbidity and Mortality From Obstetric Complications</p> <p>JAMA</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2788985</p>	<p>Importance It remains unknown whether SARS-CoV-2 infection specifically increases the risk of serious obstetric morbidity.</p> <p>Objective To evaluate the association of SARS-CoV-2 infection with serious maternal morbidity or mortality from common obstetric complications.</p> <p>Design, Setting, and Participants Retrospective cohort study of 14 104 pregnant and postpartum patients delivered between March 1, 2020, and December 31, 2020 (with final follow-up to February 11, 2021), at 17 US hospitals participating in the <i>Eunice Kennedy Shriver</i> National Institute of Child Health and Human Development's Gestational Research Assessments of COVID-19 (GRAVID) Study. All patients with SARS-CoV-2 were included and compared with those without a positive SARS-CoV-2 test result who</p>	<p>Studio retrospettivo di coorte su 14,104 donne in gravidanza e puerpere, con l'obiettivo di valutare l'associazione tra infezione da SARS-CoV-2 e morbidità e mortalità materne dovute a comuni complicanze ostetriche.</p> <p>I risultati mostrano che le pazienti con infezione da SARS-CoV-2 moderato-severa hanno un rischio maggiore di morte materna e di malattie gravi correlate al parto, quali disordini ipertensivi, emorragia post-partum o infezioni diverse da SARS-CoV-2. Hanno inoltre un aumentato rischio di parto cesareo. Questa associazione non è stata dimostrata per le pazienti con infezione da SARS-CoV-2 lieve o asintomatica.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

delivered on randomly selected dates over the same period. Exposures SARS-CoV-2 infection was based on a positive nucleic acid or antigen test result. Secondary analyses further stratified those with SARS-CoV-2 infection by disease severity.

Main Outcomes and Measures The primary outcome was a composite of maternal death or serious morbidity related to hypertensive disorders of pregnancy, postpartum hemorrhage, or infection other than SARS-CoV-2. The main secondary outcome was cesarean birth.

Results Of the 14 104 included patients (mean age, 29.7 years), 2352 patients had SARS-CoV-2 infection and 11 752 did not have a positive SARS-CoV-2 test result. Compared with those without a positive SARS-CoV-2 test result, SARS-CoV-2 infection was significantly associated with the primary outcome (13.4% vs 9.2%; difference, 4.2% [95% CI, 2.8%-5.6%]; adjusted relative risk [aRR], 1.41 [95% CI, 1.23-1.61]). All 5 maternal deaths were in the SARS-CoV-2 group. SARS-CoV-2 infection was not significantly associated with cesarean birth (34.7% vs 32.4%; aRR, 1.05 [95% CI, 0.99-1.11]). Compared with those without a positive SARS-CoV-2 test result, moderate or higher COVID-19 severity (n=586) was significantly associated with the primary outcome (26.1% vs 9.2%; difference, 16.9% [95% CI, 13.3%-20.4%]; aRR, 2.06 [95% CI, 1.73-2.46]) and the major secondary outcome of cesarean birth (45.4% vs 32.4%; difference, 12.8% [95% CI, 8.7%-16.8%]; aRR, 1.17 [95% CI, 1.07-1.28]), but mild or asymptomatic infection (n=1766) was not

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

	<p>significantly associated with the primary outcome (9.2% vs 9.2%; difference, 0% [95% CI, -1.4% to 1.4%]; aRR, 1.11 [95% CI, 0.94-1.32]) or cesarean birth (31.2% vs 32.4%; difference, -1.4% [95% CI, -3.6% to 0.8%]; aRR, 1.00 [95% CI, 0.93-1.07]).</p> <p>Conclusions and Relevance Among pregnant and postpartum individuals at 17 US hospitals, SARS-CoV-2 infection was associated with an increased risk for a composite outcome of maternal mortality or serious morbidity from obstetric complications.</p>	
<p>Schultz DG et al</p> <p>Pyrimidine inhibitors synergize with nucleoside analogues to block SARS-CoV-2</p> <p><i>Nature</i></p> <p>https://www.nature.com/articles/s41586-022-04482-x</p>	<p>The SARS-CoV-2 virus has infected more than 261 million people and led to more than 5 million deaths in the last year and a half¹ (WHO.org). SARS-CoV-2-infected individuals typically develop mild to severe flu-like symptoms, while infection of a subset of individuals leads to severe to fatal clinical outcomes². While vaccines have been rapidly developed to combat SARS-CoV-2, there has been a dearth of antiviral therapeutics. There is an urgent need for therapeutics which has been amplified by the emerging threats of variants that may evade vaccines. Large-scale efforts are underway to identify antiviral drugs and we screened ~18,000 drugs for antiviral activity using live virus infection in human respiratory cells and validate 122 drugs with antiviral activity and selectivity against SARS-CoV-2. Amongst these candidates are 16 nucleoside analogues, the largest category of clinically used antivirals. This included the antivirals remdesivir and molnupiravir, which have been approved for use in COVID-19. RNA viruses rely on a high</p>	<p>La necessità di farmaci antivirali efficaci contro SARS-CoV-2 è attualmente amplificata dalla minaccia di varianti in grado di evadere l'immunità indotta dalla vaccinazione. A questo scopo sono state screenate più di 18,000 e validate 122 molecole con attività antivirale e selettività per SARS-CoV-2. Tra questi candidati, 16 sono analoghi nucleosidici, la categoria di antivirali più largamente usata nella pratica clinica, che comprende anche molnupiravir e remdesivir, recentemente approvati per l'uso nel COVID-19. Dal momento che i virus a RNA si basano sui nucleosidi trifosfati dell'ospite per la replicazione, gli autori hanno individuato un pannello di antivirali inibitori della biosintesi dei nucleosidi nell'ospite. Inoltre gli autori hanno dimostrato che combinare gli inibitori della biosintesi delle pirimidine con analoghi nucleosidici inibisce in maniera sinergica l'infezione da SARS-CoV-2 sia in vitro che in vivo.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

	<p>supply of nucleoside triphosphates from the host to efficiently replicate, and we identified a panel of host nucleoside biosynthesis inhibitors as antiviral. Moreover, we found that combining pyrimidine biosynthesis inhibitors with antiviral nucleoside analogues synergistically inhibits SARS-CoV-2 infection in vitro and in vivo against emerging strains of SARS-CoV-2 suggesting a clinical path forward.</p>	
<p>Righi E et al</p> <p>Determinants of Persistence of Symptoms and Impact on Physical and Mental Wellbeing in Long COVID: A Prospective Cohort Study</p> <p>Journal of Infection</p> <p>https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(22)00065-2/fulltext</p>	<p>Background</p> <p>Residual symptoms can be detected for several months after COVID-19. To better understand the predictors and impact of symptom persistence we analysed a prospective cohort of COVID-19 patients.</p> <p>Methods</p> <p>Patients were followed for 9 months after COVID-19 onset. Duration and predictors of persistence of symptoms, physical health and psychological distress were assessed.</p> <p>Results</p> <p>465 patients (54% males, 51% hospitalised) were included; 37% presented with at least 4 symptoms and 42% complained of symptom lasting more than 28 days. At month 9, 20% of patients were still symptomatic, showing mainly fatigue (11%) and breathlessness (8%).</p> <p>Hospitalisation and ICU stay vs. non-hospitalised status increased the median duration of fatigue of 8 weeks. Age > 50 years (OR 2.50), ICU stay (OR 2.35), and presentation with 4 or more symptoms (OR 2.04) were independent predictors of persistence of symptoms at month 9. A total of 18% of patients did not return to optimal pre-COVID physical health,</p>	<p>Studio prospettico su una coorte di 465 pazienti con COVID-19 seguiti per 9 mesi, con l'obiettivo di valutare la durata e i predittori della persistenza di sintomi.</p> <p>A 9 mesi dall'infezione acuta, il 20% dei pazienti era ancora sintomatico, presentando principalmente astenia e fatica respiratoria. L'età >50 anni, la degenza in Terapia Intensiva e l'esordio con 4 o più sintomi sono risultati essere fattori predittivi indipendenti della persistenza di sintomi a 9 mesi. La persistenza di sintomi a 9 mesi a sua volta ha dimostrato avere un impatto negativo sul benessere fisico e mentale dei partecipanti.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

while 19% showed psychological distress at month 9. Hospital admission (OR 2.28) and persistence of symptoms at day 28 (OR 2.21) and month 9 (OR 5.16) were independent predictors of suboptimal physical health, while female gender (OR 5.27) and persistence of symptoms at day 28 (OR 2.42) and month 9 (OR 2.48) were risk factors for psychological distress.

Conclusions

Patients with advanced age, ICU stay and multiple symptoms at onset were more likely to suffer from long-term symptoms, which had a negative impact on both physical and mental wellbeing. This study contributes to identify the target populations and Long COVID consequences for planning long-term recovery interventions.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

ESTENSORI : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO- DOTT. FRANCESCO V. SEGALA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO
<p>Yang Y; et al. Nature Microbiology Longitudinal analysis of antibody dynamics in COVID-19 convalescents reveals neutralizing responses up to 16 months after infection</p>	<p>Elucidating the dynamics of the neutralizing antibody (nAb) response in coronavirus disease 2019 (COVID-19) convalescents is crucial in controlling the pandemic and informing vaccination strategies. Here we measured nAb titres across 411 sequential plasma samples collected during 1–480 d after illness onset or laboratory confirmation (d.a.o.) from 214 COVID-19 convalescents, covering the clinical spectrum of disease and without additional exposure history after recovery or vaccination against SARS-CoV-2, using</p>	<p>Studio esplorante le dinamiche della risposta anticorpale in una coorte di 214 pazienti sopravvissuti all'infezione da SARS-CoV2, non ri-esposti al virus o alla vaccinazione, in un periodo di tempo compreso tra 1 e 480 giorni dall'esordio dei sintomi. In questo studio, il picco di risposta anticorpale è stato raggiunto al giorno 120 dall'esordio dei sintomi, per poi andare incontro a una progressiva riduzione. Tuttavia, nonostante tale declino, i ricercatori hanno osservato una persistente attività neutralizzante di tipo IgG fino a 480 giorni dopo l'esordio dei sintomi, rilevata sia nei casi di infezioni lievi (85.6%), sia nei casi di infezione</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

<p>https://www.nature.com/articles/s41564-021-01051-2</p>	<p>authentic SARS-CoV-2 microneutralization (MN) assays. Forty-eight samples were also tested for neutralizing activities against the circulating variants using pseudotyped neutralization assay. Results showed that anti-RBD IgG and MN titres peaked at ~120 d.a.o. and subsequently declined, with significantly reduced nAb responses found in 91.67% of COVID-19 convalescents ($\geq 50\%$ decrease in current MN titres compared with the paired peak MN titres). Despite this decline, majority of the COVID-19 convalescents maintained detectable anti-RBD IgG and MN titres at 400–480 d.a.o., with undetectable neutralizing activity found in 14.41% (16/111) of the mild and 50% (5/10) of the asymptomatic infections at 330–480 d.a.o. Persistent antibody-dependent immunity could provide protection against circulating variants after one year, despite significantly decreased neutralizing activities against Beta, Delta and Mu variants. In conclusion, these data show that despite a marked decline in neutralizing activity over time, nAb responses persist for up to 480 d in most convalescents of symptomatic COVID-19, whereas a high rate of undetectable nAb responses was found in convalescents from asymptomatic infections.</p>	<p>asintomatica (50%). L'attività neutralizzante di tali anticorpi si è rivelata però rignificativamente inferiore nei confronti delle varianti Beta, Delta e Mu.</p>
<p>Zou J.; et al. Nature Communications</p>	<p>The spread of the Omicron SARS-CoV-2 variant underscores the importance of analyzing the cross-protection from previous non-Omicron infection. We have developed a high-throughput neutralization assay</p>	<p>Studio <i>in vitro</i>, analizzante l'attività neutralizzante degli anticorpi prodotti in risposta a un'infezione da variante non Omicron nei confronti della proteina Spike caratteristica della variante Omicron, sintetizzata in</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

<p>Neutralization against Omicron SARS-CoV-2 from previous non-Omicron infection</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41467-022-28544-w</p>	<p>for Omicron SARS-CoV-2 by engineering the Omicron spike gene into an mNeonGreen USA-WA1/2020 SARS-CoV-2 (isolated in January 2020). Using this assay, we determine the neutralization titers (defined as the maximal serum dilution that inhibited 50% of infectious virus) of patient sera collected at 1- or 6-months after infection with non-Omicron SARS-CoV-2. From 1- to 6-month post-infection, the neutralization titers against USA-WA1/2020 decrease from 601 to 142 (a 4.2-fold reduction), while the neutralization titers against Omicron-spike SARS-CoV-2 remain low at 38 and 32, respectively. Thus, at 1- and 6-months after non-Omicron SARS-CoV-2 infection, the neutralization titers against Omicron are 15.8- and 4.4-fold lower than those against USA-WA1/2020, respectively. The low cross-neutralization against Omicron from previous non-Omicron infection supports vaccination of formerly infected individuals to mitigate the health impact of the ongoing Omicron surge</p>	<p>laboratorio e inserendola nel DNA della variante USA-WA1/2020, isolata a gennaio 2020. In questo modo, sono stati determinati i titoli anticorpali neutralizzanti, definiti come la massima diluizione in grado di neutralizzare il 50% dei virioni infettivi, in campioni di siero di pazienti convalescenti da COVID-19, raccolti a distanza di 1 – 6 mesi dalla diagnosi. Nel corso di tale periodo di tempo, i titoli neutralizzanti contro USA-WA1/2020 sono scesi da 601 a 142, mentre i titoli neutralizzanti contro Omicron sono rimasti stabilmente bassi, tra 38 e 32. Tale risultato dimostra la bassa reattività anticorpale crociata, da una precedente infezione da variante non-Omicron, nei confronti di Omicron.</p>
<p>ECDC Technical Report</p> <p>Considerations for the use of face masks in the community in the context of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern</p> <p>https://www.ecdc.europa.eu/e</p>	<p>No abstract available</p>	<p>Revisione della letteratura sull'efficacia delle mascherine a livello di comunità, in considerazione della diffusione della variante Omicron.</p> <p>Tale documento conclude che una policy di utilizzo della mascherina è raccomandato in tutti i contesti in cui si ha un'evidenza di circolazione virale a livello della comunità. Un'opzione alternativa potrebbe essere quella di utilizzare la mascherina in contesti in cui si ha una elevata concentrazione di individui fragili e/o particolarmente esposti allo sviluppo di COVID severo,</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

<p>n/publications-data/using-face-masks-community-reducing-covid-19-transmission</p>		<p>come le case di riposo. Il documento ricorda inoltre che le mascherine, per essere realmente efficaci, devono essere utilizzate correttamente, ricoprendo interamente il volto dalla piramide nasale al mento. Inoltre, le mascherine filtranti tipo FFP2/3 è probabile che siano più efficaci, nel ridurre la diffusione del virus, rispetto alle mascherine chirurgiche o altri tipi di mascherine.</p>
<p>Olivera Mesa D.; et al.</p> <p>Communications Medicine</p> <p>Modelling the impact of vaccine hesitancy in prolonging the need for Non-Pharmaceutical Interventions to control the COVID-19 pandemic</p> <p>https://www.nature.com/articles/s43856-022-00075-x</p>	<p>Vaccine hesitancy – a delay in acceptance or refusal of vaccines despite availability – has the potential to threaten the successful roll-out of SARS-CoV-2 vaccines globally. In this study, we aim to understand the likely impact of vaccine hesitancy on the control of the COVID-19 pandemic.</p> <p>Methods</p> <p>We modelled the potential impact of vaccine hesitancy on the control of the pandemic and the relaxation of non-pharmaceutical interventions (NPIs) by combining an epidemiological model of SARS-CoV-2 transmission with data on vaccine hesitancy from population surveys.</p> <p>Results</p> <p>Our simulations suggest that the mortality over a 2-year period could be up to 7.6 times higher in countries with high vaccine hesitancy compared to an ideal vaccination uptake if NPIs are relaxed. Alternatively, high vaccine hesitancy could prolong the need for NPIs to remain in place.</p>	<p>Studio esplorante il l’impatto dell’esitazione vaccinale nel prolungamento degli interventi non farmacologici di controllo della pandemia. Tale analisi, effettuata costruendo un modello matematico con dati epidemiologici e dati di esitazione vaccinale estratti da survey di popolazione, conclude che, nei paesi coi più alti tassi di esitazione vaccinale, in un periodo di tempo di 2 anni e in un contesto di generale rilassamento delle restrizioni, la mortalità COVID-relata potrebbe essere fino a 7.6 volte maggiore rispetto a paesi con livelli ideali di aderenza vaccinale.</p> <p>Questo modello sottolinea pertanto quanto, per quanto sottoporsi a vaccinazione sia una scelta individuale, l’esitazione vaccinale ha un impatto significativo sulla traiettoria della pandemia, in grado di mettere in difficoltà gli sforzi messi in atto fino ad ora per contrastare la COVID-19.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 FEBBRAIO 2022)

Conclusions

While vaccination is an individual choice, vaccine-hesitant individuals have a substantial impact on the pandemic trajectory, which may challenge current efforts to control COVID-19. In order to prevent such outcomes, addressing vaccine hesitancy with behavioural interventions is an important priority in the control of the COVID-19 pandemic.