

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

VIROLOGIA E DIAGNOSTICA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO TACCARI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Zhang Y. et al.</p> <p>Pre-print</p> <p>Cross-species tropism and antigenic landscapes of circulating SARS-CoV-2 variants.</p> <p>https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(22)00302-3.pdf?returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS221112</p>	<p>Abstract</p> <p>Mutations in the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain (RBD) may alter viral host tropism and affect the activities of neutralizing antibodies. Here, we investigated 153 RBD mutants and 11 globally circulating VOC/VOI variants (including Omicron) for their antigenic changes and cross-species tropism in cells expressing 18 ACE2 orthologs. Several RBD mutations strengthened viral infectivity in cells expressing ACE2 orthologs of non-human animals, particularly those less susceptible to the ancestral strain. The mutations surrounding aa 439-448 and aa 484 are more likely to cause neutralization resistance. Strikingly, enhanced cross-species infection potential in the mouse and ferret, instead of the neutralization-escape scores of the mutations, account for the positive</p>	<p>In questo studio sono state analizzate 153 mutazioni del dominio legante il recettore della proteina spike e 11 “variant of concern” circolanti, inclusa Omicron per i loro cambiamenti antigenici e il tropismo interspecie in cellule che esprimevano 18 ortologi del recettore ACE2. E’ stato osservato che diverse mutazioni del dominio legante il recettore incrementano la capacità infettante virale in cellule che esprimono ortologi dell’ACE2 in specie diverse dall’uomo, in particolare quelle meno suscettibili al ceppo virale ancestrale. Pertanto, l’incremento del potere infettivo del virus in animali originariamente non suscettibili ad esso potrebbe incrementare il reservoir virale zoonotico, contribuendo allo spillover delle varianti dall’uomo all’animale e viceversa.</p> <p>Pertanto è sempre più necessario un attento sistema di sorveglianza dei cambiamenti genici della proteina spike al fine di prevenire o quantomeno prevedere eventuali</p>

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

<p>4722003023%3Fshowal%3Dtrue</p>	<p>correlation with the cumulative prevalence of mutations in humans. These findings present insights for potential drivers of circulating SARS-CoV-2 variants and provide informative parameters for tracking and forecasting spreading mutations.</p>	<p>spillover fra specie diverse e generazione di nuove varianti.</p>
<p>Veyrenche N. et al. J Infect Dis. SARS-CoV-2 nucleocapsid urine antigen in hospitalized patients with Covid-19. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8903449/pdf/jiac073.pdf</p>	<p>Abstract</p> <p>Background: SARS-CoV-2 nucleocapsid antigen (N-Ag) can be detected in the blood of patients with Covid-19. We used a highly sensitive and specific assay to explore the presence of N-Ag in urine during the course of Covid-19, and explore its relationship with the severity of the disease.</p> <p>Methods: We studied urine and blood N-Ag using highly sensitive immunoassay in 82 patients with a SARS-CoV-2 infection proven by PCR.</p> <p>Results: In the first and second weeks of Covid-19, hospitalized patients tested positive for urinary N-Ag (81.25% and 71.79%, respectively), and blood N-Ag (93.75% and 94.87%, respectively). High urinary N-Ag levels were associated with the absence of SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies, admission in intensive care units, high C-reactive protein levels, lymphopenia, eosinopenia, and high lactate dehydrogenase. A higher accuracy was observed for urine N-Ag as a predictor of severe Covid-19 compared to blood N-Ag.</p> <p>Conclusions: Our study demonstrate that N-Ag is present in the urine of patients hospitalized in the early phase of Covid-19. As a direct marker of SARS-CoV-2, urinary N-Ag reflects the dissemination of viral compounds in the body. Urine N-</p>	<p>In questo studio viene valutata la capacità diagnostica di un test per la ricerca dell'antigene nucleocapsidico di SARS-CoV-2 su urine e su sangue e la sua relazione con la severità della malattia. Sono stati testati 82 pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2 provata tramite test molecolare. E' stato osservato che nella prima e nella seconda settimana della COVID-19 il test antigenico su urine è risultato positivo rispettivamente nell'81.25% e nel 71.79%, mentre quello su sangue rispettivamente nel 93.75% e nel 94.87%. Elevati livelli di antigene urinario sono stati direttamente correlati all'assenza di anticorpi anti-nucleocapside, ammissione in terapia intensiva, elevati livelli di proteina C reattiva, linfopenia, eosinopenia e elevati livelli di latticodeidrogenasi. Il test su urine si è rivelato più accurato di quello su sangue nel predire la severità della malattia. I risultati di questo studio rendono questo test per la rilevazione dell'antigene nucleocapsidico urinario estremamente interessante : da un lato infatti potrebbe rappresentare una metodica non invasiva, con buona sensibilità, per la diagnosi dell'infezione, dall'altra, in virtù della sua relazione con la severità della malattia, potrebbe rappresentare un utile elemento per la stratificazione prognostica dei pazienti.</p>

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

	<p>Ag may be a useful marker for disease severity of SARS-CoV-2 infections.</p>	
<p>Poopalasingam N. et al. J Clin Virol.</p> <p>Determining the reliability of rapid SARS-CoV-2 antigen detection in fully vaccinated individuals.</p> <p>https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1386653222000555?token=D94DF78CF507A4B7DDFC572CCE8B43798838AE7FA0E09A9F5BAE93C528261A4A6107D7A4E328040FCD9E56AD4069D10&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220311154957</p>	<p>Abstract</p> <p>Background: Rapid antigen detection tests (RADT) are commonly used as SARS-CoV-2 diagnostic tests both by medical professionals and laypeople. However, the performance of RADT in vaccinated individuals has not been fully investigated.</p> <p>Objectives: RT-qPCR and rapid antigen detection testing were performed to evaluate the performance of the Standard Q COVID-19 Ag Test in detecting SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals.</p> <p>Study design: Two swab specimens, one for RT-qPCR and one for RADT, were collected from vaccinated individuals in an outpatient clinic. For comparison of RADT performance in vaccinated and unvaccinated individuals, a dataset already published by this group was used as reference.</p> <p>Results: During the delta wave, a total of 696 samples were tested with both RT-qPCR and RADT that included 692 (99.4%) samples from vaccinated individuals. Of these, 76 (11.0%) samples were detected SARS-CoV-2 positive by RT-qPCR and 45 (6.5%) samples by the Standard Q COVID-19 Ag test. Stratified by Ct values, sensitivity of the RADT was 100.0%, 94.4% and 81.1% for Ct ≤ 20 (n=18), Ct ≤ 25 (n=36) and Ct ≤ 30 (n=53), respectively. Samples with Ct values ≥ 30 (n=23) were not detected. Overall RADT specificity was</p>	<p>Questo studio valuta la capacità diagnostica del test antigenico rapido in soggetti vaccinati. Sono stati arruolati individui vaccinati ai quali sono stati effettuati due tamponi nasofaringei, uno per il test molecolare e l'altro per il test antigenico ; per la comparazione fra vaccinati e non vaccinati è stato utilizzato come riferimento un dataset precedentemente pubblicato dallo stesso gruppo di studio. Sono stati rilevati 76 campioni positivi mediante test molecolare e 45 campioni positivi mediante test antigenico. La sensibilità stratificata in base al numero di cicli (≤20, ≤25 e ≤30) è stata rispettivamente del 100.0%, 94.4% e 81.1% ; nessuno dei 23 campioni risultati positivi all'esame molecolare con cicli ≥30 è stato rilevato come positivo dal test antigenico. Per bassi valori di cicli di amplificazione non è stata documentata differenza di sensibilità in vaccinati o non vaccinati ; per valori medi ed elevati di cicli è stata documentata una ridotta sensibilità del test nei non vaccinati. La specificità del test antigenico è stata del 99.7% e la performance del test non è stata influenzata dalla presenza o meno di sintomi. I risultati dello studio confermano l'estrema utilità del test antigenico per valori elevati valori di carica virale, mantenendo un eccellente potere diagnostico anche nei soggetti vaccinati, mentre, come già ampiamente osservato in precedenti studi, si conferma essere poco sensibile in presenza di basse cariche virali.</p>

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

	<p>99.7% and symptom status did not affect RADT performance. Notably, RADT detected 4 out of 4 samples of probable Omicron variant infection based on single nucleotide polymorphism analysis.</p> <p>Conclusion: Our results show that RADT testing remains a valuable tool in detecting breakthrough infections with high viral RNA loads.</p>	
<p>Peng Q. et al. EBioMedicine.</p> <p>Waning immune responses against SARS-CoV-2 variants of concern among vaccinees in Hong Kong.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8893246/pdf/main.pdf</p>	<p>Abstract</p> <p>Background: Nearly 4 billion doses of the BNT162b2-mRNA and CoronaVac-inactivated vaccines have been administered globally, yet different vaccine-induced immunity against SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs) remain incompletely investigated.</p> <p>Methods: We compare the immunogenicity and durability of these two vaccines among fully vaccinated Hong Kong people.</p> <p>Findings: Standard BNT162b2 and CoronaVac vaccinations were tolerated and induced neutralizing antibody (NAb) (100% and 85.7%) and spike-specific CD4 T cell responses (96.7% and 82.1%), respectively. The geometric mean NAb IC₅₀ and median frequencies of reactive CD4 subsets were consistently lower among CoronaVac-vaccinees than BNT162b2-vaccinees. CoronaVac did not induce measurable levels of nucleocapsid protein-specific IFN-γ⁺ CD4⁺ T or IFN-γ⁺ CD8⁺ T cells compared with unvaccinated. Against VOCs, NAb response rates and geometric mean IC₅₀ titers against</p>	<p>In questo studio longitudinale prospettico condotto ad Hong Kong viene comparata l'immunogenicità e la « durability » della risposta immunitaria di due vaccini, BNT162b2, (a mRNA) e CoronaVac (inattivato). Sono state valutate in soggetti pienamente vaccinati la capacità di produrre anticorpi neutralizzanti e la risposta CD4 T spike-specifica. In particolare, nei pazienti sottoposti a vaccinazione con BNT162b2 è stata riscontrata una produzione di anticorpi neutralizzanti nel 100% dei casi, mentre in quelli sottoposti a vaccinazione con CoronaVac nell'85.7% dei casi. In media la produzione di anticorpi neutralizzanti e la frequenza media di subset di CD4 reattivi è stata significativamente più bassa nei soggetti vaccinati con CoronaVac. Inoltre CoronaVac non ha indotto livelli misurabili di IFN-γ al test di stimolazione con la proteina nucleocapsidica specifica. Per quanto riguarda le varianti Delta e Omicron, la produzione di anticorpi neutralizzanti nei loro confronti è stata significativamente più bassa nei vaccinati con CoronaVac rispetto a quelli con BNT162b2 e dopo 3 mesi dalla vaccinazione nel gruppo CoronaVac i livelli di anticorpi neutralizzanti e la risposta delle cellule T della memoria tendono a diminuire fino a raggiungere il limite di</p>

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

B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) were significantly lower for CoronaVac (50%, 23.2 and 7.1%, <20) than BNT162b2 (94.1%, 131 and 58.8%, 35.0), respectively. Three months after vaccinations, NAb to VOCs dropped near to detection limit, along with waning memory T cell responses, mainly among CoronaVac-vaccinees.

Interpretation: Our results indicate that vaccinees especially CoronaVac-vaccinees with significantly reduced NAb may probably face higher risk to pandemic VOCs breakthrough infection.

detettabilità.

Gli autori dello studio mettono in luce evidenti differenze per quanto riguarda la stimolazione della risposta immunitaria conseguente al completamento della vaccinazione con i due vaccini in esame : CoronaVac sembra stimolare una risposta cellulare e umorale complessivamente inferiore rispetto a BNT162b2, specialmente nei confronti delle variant of concern Delta e Omicron.

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

VACCINI

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Abu-Rabbad L.J. et al. The NEJM Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMOA2200797?articleTools=true</p>	<p>BACKGROUND Waning of vaccine protection against coronavirus disease 2019 (Covid-19) and the emergence of the omicron (or B.1.1.529) variant of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) have led to expedited efforts to scale up booster vaccination. Protection conferred by booster doses of the BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) and mRNA-1273 (Moderna) vaccines in Qatar, as compared with protection conferred by the two-dose primary series, is unclear. METHODS We conducted two matched retrospective cohort studies to assess the effectiveness of booster vaccination, as compared with that of a two-dose primary series alone, against symptomatic SARS-CoV-2 infection and Covid-19–related hospitalization and death during a large wave of omicron infections from December 19, 2021, through January 26, 2022. The</p>	<p>COMMENTO : Due studi retrospettivi di coorte con matching condotti in Qatar nel dicembre 2021 fino al gennaio 2022, per valutare l'efficacia della dose booster dei vaccini per Sars-CoV2 a mRNA, comparata con l'efficacia delle sole due prime dosi, nei confronti dell'infezione sintomatica, dell'ospedalizzazione COVID-relata e dell'exitus dovuti alla variante Omicron. Sono state appaiate nel corso dello studio due coorti (1 :1 ratio a seconda del sesso, intervalli di età di 10 anni e nazionalità), una di persone boosterate da almeno sette giorni con BNT162b2 o mRNA-1273 e una coorte di persone vaccinate con due dosi. Un totale di 1.299.010 tra il gennaio 2021 e il gennaio 2022 hanno ricevuto almeno due dosi di vaccino. Pfizer, e di queste 281.093 anche la dose booster. Nella coorte di persone con booster sono state registrate nel periodo di studio 17.745 infezioni, di cui 12 progredite verso una malattia severa ma nessuna ha portato al decesso. Nel gruppo dei non boosterati invece sono state</p>

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

association of booster status with infection was estimated with the use of Cox proportional-hazards regression models.

RESULTS In a population of 2,239,193 persons who had received at least two doses of BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) or mRNA-1273 (Moderna) vaccine, those who had also received a booster were matched with persons who had not received a booster. Among the BNT162b2-vaccinated persons, the cumulative incidence of symptomatic omicron infection was 2.4% (95% confidence interval [CI], 2.3 to 2.5) in the booster cohort and 4.5% (95% CI, 4.3 to 4.6) in the nonbooster cohort after 35 days of follow-up. Booster effectiveness against symptomatic omicron infection, as compared with that of the primary series, was 49.4% (95% CI, 47.1 to 51.6). Booster effectiveness against Covid-19–related hospitalization and death due to omicron infection, as compared with the primary series, was 76.5% (95% CI, 55.9 to 87.5). BNT162b2 booster effectiveness against symptomatic infection with the delta (or B.1.617.2) variant, as compared with the primary series, was 86.1% (95% CI, 67.3 to 94.1). Among the mRNA-1273–vaccinated persons, the cumulative incidence of symptomatic omicron infection was 1.0% (95% CI, 0.9 to 1.2) in the booster cohort and 1.9% (95% CI, 1.8 to 2.1) in the nonbooster cohort after 35 days; booster effectiveness against symptomatic omicron infection, as compared with the primary series, was 47.3% (95% CI, 40.7 to 53.3). Few severe Covid-19 cases were noted in the mRNA-1273–vaccinated cohorts. **CONCLUSIONS**

riscontrate 25.266 infezioni, di cui 45 progredite a COVID severo, 4 a malattia critica da COVID e nessuna al decesso. A 35 giorni dalla somministrazione della terza dose l'incidenza cumulativa di infezioni sintomatiche stimata è stata del 2.4% contro il 4.5% del gruppo dei non-booster. La riduzione stimata dell'incidenza di infezione sintomatica dovuta alla variante Omicron dopo la dose booster di BNT162b2, rispetto alle sole due dosi, è stata del 49.4%, mentre nei confronti della malattia severa e dell'exitus del 76.5%. Stesso tipo di studio è stato effettuato per il vaccino mRNA-1273, con il riscontro di una efficacia nei confronti dell'infezione sintomatica, rispetto alle prime due dosi, del 47.3%, mentre non sono stati riscontrati casi di malattia severa o exitus. Sicuramente lo studio dimostra in entrambi i gruppi una protezione nei confronti della malattia severa e dell'ospedalizzazione, anche dopo due sole dosi, con una minore efficacia anche del booster nei confronti dell'Omicron rispetto alle precedenti varianti, aprendo il dibattito su un possibile cambio di strategia vaccinale nel futuro, con composti differenti rispetto ad ulteriori dosi booster. Lo studio ha delle limitazioni legate all'età media giovane della popolazione del Qatar, alla minore severità della variante Omicron rispetto alle precedenti, all'efficacia duratura anche del ciclo vaccinale primario nei confronti dell'ospedalizzazione e dell'exitus, tutte variabili influenti sui dati ottenuti.

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

	<p>The messenger RNA (mRNA) boosters were highly effective against symptomatic delta infection, but they were less effective against symptomatic omicron infection. However, with both variants, mRNA boosters led to strong protection against Covid-19–related hospitalization and death. (Funded by Weill Cornell Medicine– Qatar and others.)</p>	
<p>Guimaraes De Sousa L. et al. BMJ Spontaneous tumor regression following COVID-19 vaccination https://jitc.bmj.com/content/jitc/10/3/e004371.full.pdf</p>	<p>Vaccination against COVID-19 is critical for immunocompromised individuals, including patients with cancer. Systemic reactivity, a manifestation of the innate immune response to vaccines, occurs in up to 69% of patients following vaccination with RNA-based COVID-19 vaccines. Tumor regression can occur following an intense immune-inflammatory response and novel strategies to treat cancer rely on manipulating the host immune system. Here, we report spontaneous regression of metastatic salivary gland myoepithelial carcinoma in a patient who experienced grade 3 systemic reactivity, following vaccination with the mRNA-1273 COVID-19 vaccine. Histological and immunophenotypic inspection of the postvaccination lung biopsy specimens showed a massive inflammatory infiltrate with scant embedded tumor clusters (<5%). Highly multiplexed imaging mass cytometry showed that the postvaccination lung metastasis samples had remarkable immune cell infiltration, including CD4+ T cells, CD8+ T cells, natural killer cells, B cells, and dendritic cells, which contrasted with very low levels of these cells in the</p>	<p>COMMENTO : Case-report riguardante la riduzione dimensionale di metastasi polmonari di un paziente con carcinoma delle ghiandole salivari, dopo la somministrazione di due dosi di vaccino per Sars-Cov2 mRNA-1273. Come già noto, intense risposte immunitarie dovute ad uno stimolo infiammatorio sono alla base di nuove strategie per il trattamento del cancro, ed è proprio in tale contesto che in seguito alla vaccinazione il paziente ha manifestato uno stato di reattogenicità sistemica. Sono state eseguite biopsie delle metastasi polmonari dopo il ciclo vaccinale, con il riscontro di un massiccio infiltrato infiammatorio (T cell CD4+, CD8+, NK, B cell) e scarso materiale tumorale, in netto contrasto con le biopsie eseguite prima del vaccino. Inoltre è stato eseguito un follow-up mediante imaging (TAC a 3,6,9 mesi) con una riduzione dimensionale persistente delle metastasi (50%, 67% e 73%), suggerendo quindi una stimolazione dell'immunità antitumorale dovuta al vaccino.</p>

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

	<p>prevaccination primary tumor and lung metastasis samples. CT scans obtained 3, 6, and 9 months after the second vaccine dose demonstrated persistent tumor shrinkage (50%, 67%, and 73% reduction, respectively), suggesting that vaccination stimulated anticancer immunity. Insight: This case suggests that the mRNA-1273 COVID-19 vaccine stimulated anticancer immunity and tumor regression.</p>	
<p>Bartsch S.M. et al. The Lancet Maintaining face mask use before and after achieving different COVID-19 vaccination coverage levels: a modelling study https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-2667%2822%2900040-8</p>	<p>Background: Face mask wearing has been an important part of the response to the COVID-19 pandemic. As vaccination coverage progresses in countries, relaxation of such practices is increasing. Subsequent COVID-19 surges have raised the questions of whether face masks should be encouraged or required and for how long. Here, we aim to assess the value of maintaining face masks use indoors according to different COVID-19 vaccination coverage levels in the USA. Methods: In this computational simulation-model study, we developed and used a Monte Carlo simulation model representing the US population and SARS-CoV-2 spread. Simulation experiments compared what would happen if face masks were used versus not used until given final vaccination coverages were achieved. Different scenarios varied the target vaccination coverage (70–90%), the date these coverages were achieved (Jan 1, 2022, to July 1, 2022), and the date the population discontinued wearing face masks. Findings: Simulation experiments revealed that maintaining face mask use (at the coverage seen in the USA</p>	<p>COMMENTO: Studio con modello-simulato computazionale finalizzato a comparare cosa accade se le mascherine vengono utilizzate vs. non utilizzate in attesa del raggiungimento di differenti livelli di copertura vaccinale della popolazione considerati nello studio (70-90%). La simulazione ha mostrato che indossare la mascherina, in tutti i contesti analizzati, risultava conveniente in termini di costi e in molti casi portava ad un risparmio sia per la società ed i singoli individui che per le assicurazioni sanitarie. Tali benefici sono stati riscontrati calcolando come costo unitario della mascherina 1.25 dollari al massimo. In tutti gli scenari è risultato conveniente indossare tale dispositivo di protezione anche dalle 2 alle 10 settimane dopo il raggiungimento della copertura vaccinale considerata, con un prolungamento di tale periodo se il target di è stato raggiunto nella stagione invernale. Tutti i fattori che possono incrementare la trasmissibilità del virus (nuove varianti, riduzione dell'efficacia del vaccino) non fanno che aumentare il cost-</p>

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

from March, 2020, to July, 2020) until target vaccination coverages were achieved was cost-effective and in many cases cost saving from both the societal and third-party payer perspectives across nearly all scenarios explored. Face mask use was estimated to be cost-effective and usually cost saving when the cost of face masks per person per day was \leq US\$1.25. In all scenarios, it was estimated to be cost-effective to maintain face mask use for about 2–10 weeks beyond the date that target vaccination coverage (70–90%) was achieved, with this added duration being longer when the target coverage was achieved during winter versus summer. Factors that might increase the transmissibility of the virus (eg, emergence of the delta [B.1.617.2] and omicron [B.1.1.529] variants), or decrease vaccine effectiveness (eg, waning immunity or escape variants), or increase social interactions among certain segments of the population, only increased the cost savings or cost-effectiveness provided by maintaining face mask use.

Interpretation: Our study provides strong support for maintaining face mask use until and a short time after achieving various final vaccination coverage levels, given that maintaining face mask use can be not just cost-effective, but even cost saving. The emergence of the omicron variant and the prospect of future variants that might be more transmissible and reduce vaccine effectiveness only increases the value of face masks

saving e il cost-effectiveness derivante dal mantenimento di tale DPI. Ovviamente essendo un modello costituisce una semplificazione della realtà, concedendo comunque informazioni utili per una migliore organizzazione della società nella gestione della pandemia.

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

Sander van der Linden

Nature Medicine (2022)

Misinformation: susceptibility, spread, and interventions to immunize the public

<https://www.nature.com/articles/s41591-022-01713-6>

The spread of misinformation poses a considerable threat to public health and the successful management of a global pandemic. For example, studies find that exposure to misinformation can undermine vaccination uptake and compliance with public-health guidelines. As research on the science of misinformation is rapidly emerging, this conceptual Review summarizes what we know along three key dimensions of the infodemic: susceptibility, spread, and immunization. Extant research is evaluated on the questions of why (some) people are (more) susceptible to misinformation, how misinformation spreads in online social networks, and which interventions can help to boost psychological immunity to misinformation. Implications for managing the infodemic are discussed.

COMMENTO: Interessante review che sintetizza le conoscenze attuali in psicologia nel contest della vaccine hesitancy. Sulla scia della dichiarata “infodemic” del WHO nel 2020, vengono tracciati molti parallelismi tra epidemiologia e vaccinazione. Concettualmente possiamo infatti dividere la ricerca attuale in tre grandi dimensioni teoretiche, qui sintetizzate per brevit  in concetti:

- **Suscettibilit :**

- “Affermazioni ripetute hanno piu’ probabilit  di essere giudicate come vere che nuove affermazioni”: meccanismo noto come processing fluency. I dati dimostrano come la precedente esposizione a fake news aumenti l’accuratezza percepita, come le verita’ illusorie possano essere attribuite sia ad affermazioni plausibili che non e che queste verita’ non siano mediate da stili di ragionamento come analitico vs intuitivo.
- Gli individui piu’ anziani sono piu’ suscettibili (potenzialmente dovuto a fattori come una piu’ grande illiteracy digitale o declino cognitivo).
- Persone con orientamenti politici piu’ estremi e polarizzati a destra sono piu’ suscettibili a misinformazione anche quando questa non e’ politica.
- Skills e stili di pensiero analitici hanno correlazione negativa con la suscettibilit  alla misinformazione.
- Inattention account (classical reasoning): teoria per cui le persone sono impegnate nel condividere informazioni accurate, ma il contesto dei social

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

media le distrae da questo intento.

Vs

- Motivated reasoning account: teoria per cui le persone sono motivate politicamente nel ragionamento, per cui si inizia il processo di ragionamento con uno scopo prefissato e quindi gli individui interpretano nuove (dis)informazioni per raggiungere lo scopo. Una variante di questa teoria “motivated numeracy account” suggerisce che il Sistema di ragionamento analitico e riflessivo non aiuta necessariamente le persone in ragionamenti piu’ accurati, ma e’ spesso al servizio del pensiero basato sull’identita’. I dati a conforto di questa tesi illustrano come anche coloro con grandi doti di pensiero analitico diventino meno accurate e si polarizzino quando riflettono su temi a sfondo politico (es. Valutare una terapia cutanea vs politiche del controllo delle armi).
- LIMITI: replication crisis in psicologia, partisan bias come effetto di esposizione selettiva invece che motivated reasoning, non necessariamente polarizzazione significa non volonta’ di aggiornare le proprie convinzioni sulle nuove evidenze.
- COVID: problema di salute pubblica politicizzato molto rapidamente.
- **Diffusione:**
 - Modello suscettibile-infetto-guarito per quantificare la diffusione della disinformazione. R_0 rappresenta gli individui che cominceranno a postare fake news dopo contatto con qualcuno gia’ infetto. Il potenziale

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

per un'infodemia e' maggiore per $RO > 1$. Tutti i social network hanno potenziale per scatenare una diffusione infodemica, ma alcuni ne sono maggiormente responsabili: ad esempio su Twitter una fake news ha il 70% di probabilita' in piu' di essere condivisa che una notizia vera e quest'ultima ha bisogno di 6 volte piu' di tempo per raggiungere 1500 persone che una storia falsa. Un piccolo numero di account sono responsabili della maggioranza del contenuto condiviso e consumato (Supercondivisori e superconsumatori).

- Esposizione non significa infezione. Le stime di esposizione basate sui dati dei social media non corrispondono con le esperienze riportate dalle persone, il che getta ombra sull'accuratezza delle stime di esposizione, basata solitamente su scarsi dati pubblici e che dipende molto dalle assunzioni del modello. Spesso poi le persone condividono contenuto anche sulla base di cio' che ritengono "interessante SE vero".
- LIMITI: studi dimostrano che e' difficile persuadere utilizzando i tradizionali metodi pubblicitari, studi che testano esposizioni single invece che la persuasione intesa come funzione di esposizioni ripetute a misinformazione. Sforzi di microtargeting hanno aumentato l'abilita' dei produttori di misinformazione di identificare e colpire individui piu' suscettibili alla persuasion.

- **Immunizzazione:**

- **Approcci terapeutici: fact-checking e debunking:** le

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

migliori pratiche attualmente disponibili possono essere riassunte in questa immagine:

Facts

Lead with the facts (make them simple and sticky using expert sources)



Warn about the myth

Warn your audience about the myth (just once)



Expose the manipulation technique

Explain how and why the myth is misleading (such as a conspiracy theory)



Facts

End by reinforcing the facts and provide a credible alternative explanation

L'efficacia e' strettamente dipendente dalla qualita' del debunk, dal passare del tempo e dalle ideologie e credo precedenti. E' quindi importante trasmettere il messaggio con la verita', far riferimento al consenso scientifico ed autorita' del settore, assicurarsi che la correzione sia facilmente accessibili e non piu' complessa che la disinformazione iniziale e con una spiegazione causale alternativa coerente.

- LIMITI: natura post-hoc, rischio di backfiring (worldview e familiarity)
- **Approcci profilattici:**
- prebunking: remind alle persone di "pensare prima di postare".
- teoria dell'inoculazione: avvisare prima su queste tematiche ed esporre gli individui a dosi molto attenuate di disinformazione accoppiate con forti

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

		<p>correzioni perché sviluppino resistenza cognitive contro misinformazioni future. I due meccanismi attraverso cui opera: minaccia motivazionale (desiderio di difendersi dalla manipolazione), prebunking (esposizione a un esempio attenuato di attacco). Il principale scopo di questa tattica è di immunizzare le persone contro le strategie di misinformazione più comuni (impersonamento di falsi esperti, appelli alla paura, teorie della cospirazione).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Attenzione agli aspetti attivi vs passivi: sono stati sviluppati giochi per favorire questo passaggio di informazioni. ○ Tempo: come nell'immunità in senso biologico, l'immunità psicologica diminuisce nel tempo e può essere mantenuta con dei booster. ○ LIMITI: sarebbe necessario capire a che tipi di tattiche le misinformazioni future faranno appello.
<p>Pertwee E. et Al. Nature medicine An epidemic of uncertainty: rumors, conspiracy theories and vaccine hesitancy https://www.nature.com/articles/s41591-022-01728-z</p>	<p>The COVID-19 'infodemic' continues to undermine trust in vaccination efforts aiming to bring an end to the pandemic. However, the challenge of vaccine hesitancy is not only a problem of the information ecosystem and it often has little to do with the vaccines themselves. In this Perspective, we argue that the epidemiological and social crises brought about by COVID-19 have magnified widely held social anxieties and trust issues that, in the unique circumstances of this global pandemic, have exacerbated skepticism toward</p>	<p>COMMENTO: Articolo perspective che affronta l'attuale infodemia sul COVID nel contest della vaccine hesitancy.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Paesaggio della misinformazione vaccinale Prima dell'epidemia, la maggior parte delle piattaforme di social media non avevano nessuna politica contro la misinformazione vaccinale. Molti passi sono stati compiuti da allora: ad esempio, riduzione del ranking di gruppi e pagine promotori di disinformazione sui vaccini da parte di Fb, la riduzione degli introiti pubblicitari per i canali

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

vaccines. We argue that trust is key to overcoming vaccine hesitancy, especially in a context of widespread social uncertainty brought about by the pandemic, where public sentiment can be volatile. Finally, we draw out some implications of our argument for strategies to build vaccine confidence.

antivaccinisti su Youtube, signpost per fonti di informazioni credibili, label su informazioni potenzialmente errate o rimozione di contenuto ad alto rischio di causare danno nel mondo reale. Tutto cio' ha pero' portato a grandi domande su come monopoli tecnologici private abbiano la competenza istituzionale o la legittimita' democratica di arbitrare su verita' scientifiche o conseguenze nel mondo reale di atti di libera espressione.

- o Ruolo dell'insicurezza sociale

Le teorie del complotto sul covid e la vaccinazione vanno lette invece come espressione di paure ed anise popolari. La vaccine hesitancy va affrontata come problema di fiducia e non solo come un problema informativo. Le teorie cospirazioniste sono tentativi di imporre coerenza narrativa a situazioni terrorizzanti, come rivoluzioni, guerre, ecc. Queste nascono dal desiderio di donare del senso al proprio ambiente sociale in contesti di insicurezza, riassumendo eventi complessi in storie semplificati, ideali per la trasmissione culturale. I contesti di insicurezza di questi due anni hanno pertanto esacerbato anche preoccupazioni gia' presenti, come ad esempio quelle relative alla salute e le nuove tecnologie. Su questa linea, studi dimostrano che 1/5 degli americani crede che i vaccini COVID siano usati dal governo per diffondere microchip: questo mostra la diffusione delle preoccupazioni su sorveglianza digitale e la commodificazione dei dati personali.

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

- Importanza della fiducia

Un ecosistema informativo disfunzionale potrebbe aver accelerato la diffusione di miti e teorie del complotto sul covid, ma non li ha direttamente causati. Focalizzarsi sull'ecosistema oscura il piu' ampio contest storico, istituzionale e socioculturale. In molti paesi, e' stata cruciale la mancanza di fiducia nelle istituzioni chiave coinvolte in produzione, fornitura, distribuzione dei vaccini. La fiducia diventa importante ogni qual volta sia implicato un implicito squilibrio di potere tra le parti e gli individui che hanno fiducia sono in una condizione vulnerabile. Questo diventa ancora piu' importante in contesti di alta insicurezza sociale dove spesso gli individui devono prendere decisioni su informazioni incomplete.

La fiducia nel contesto vaccinale va considerate in toto, tenendo in conto il prodotto, il produttore e il policy maker. Le teorie del complotto contribuiscono al clima di insicurezza anche se le persone non ci credono: e' dimostrato che anche se gli individui non credono nel contenuto anti vaccinista, l'esposizione a questo tipo di narrative instilla il dubbio sulla sicurezza ed efficacia dei vaccini o sui motivi di coloro coinvolti in produzione e amministrazione. La fiducia e' inoltre legata alle esperienze passate, per cui i gruppi marginalizzati come minoranze etniche o religiose sono meno fiduciose nei vaccini in generali e meno propense a farsi vaccinare.

- Volatilita' del sentimento

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

L'epidemiologia emotiva è un termine che spiega come le decisioni sulla salute non sono determinate solo dal pensiero razionale, ma dipendono anche dai sentimenti. La paura e l'ansia ha effetti negativi sui comportamenti preventivi, come l'isolamento, e aumentano la stigmatizzazione di chi è malato mentre emozioni positive, come la speranza di tornare alla normalità, motivano le persone a seguire le misure di salute pubblica. Le esperienze passate collettive può guidare i gruppi a internalizzare emozioni condivise che possono influenzare l'accettazione o il rifiuto di interventi di salute pubblica

La vaccine hesitancy va quindi riconosciuto come un processo di decision-making invece che un set di credo, attitudini e comportamenti prefissati. Essere indecisi in contesti di incertezza non è come essere antivaccinazione: I soggetti esitanti sono più spesso consumatori di contenuto antivaccinale, ma non sono spesso ideologicamente opposti alla vaccinazioni. La comunicazione nei vaccini deve partire da posizioni di empatia e mirare a ricostruire la fiducia, attraverso messaggeri adeguati e relazioni stabilite. I politici e le autorità di salute pubblica devono accuratamente soppesare i rischi di misure che possano essere potenzialmente interpretate come coercitive o stigmatizzanti, come ad esempio i passaporti vaccinali. Nonostante l'enfasi sulla fiducia, è comunque importante adottare misure che aggrediscano la disinformazione,

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

		<p>specialmente con misure proattive che mirino a costruire la resilienza delle idee dannose prima che le persone siano esposte a queste.</p>
<p>Miyamoto S. Et al. Med 2022 Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666634022000897</p>	<p>Background The immune profile against SARS-CoV-2 has dramatically diversified due to a complex combination of exposure to vaccines and infection by various lineages/variants, likely generating a heterogeneity in protective immunity in a given population. To further complicate this, the Omicron variant, with numerous spike mutations, has emerged. These circumstances have created the need to assess the potential of immune evasion by the Omicron in individuals with various immune histories. Methods The neutralization susceptibility of the variants including the Omicron and their ancestor was comparably assessed using a panel of plasma/serum derived from individuals with divergent immune histories. Blood samples were collected from either mRNA vaccinees or from those who suffered from breakthrough infections by the Alpha/Delta with multiple time intervals following vaccination. Findings The Omicron was highly resistant to neutralization in fully vaccinated individuals without a history of breakthrough infections. In contrast, robust cross-neutralization against the Omicron were induced in vaccinees that experienced breakthrough infections. The time interval between vaccination and infection, rather than the variant types of infection, was significantly correlated with the magnitude and potency of Omicron-neutralizing antibodies. Conclusions Immune histories with breakthrough infections can overcome the resistance to infection by the Omicron, with the vaccination-infection interval being the key determinant of the magnitude and breadth of</p>	<p>COMMENTO: Studio condotto su 30 campioni di individui con 2 dosi di vaccino BNT162b2 testati tramite neutralization assay su VSV pseudovirus e virus vivo. Da questo studio emerge un'importante perdita della potenza neutralizzante nel tempo contro omicron in entrambi gli assay (di 18,5 e 8 volte per gli assay a pseudovirus e virus vivo al tempo precoce (30 giorni) e 5,4 e 3 volte al tempo tardivo (10 giorni). I sieri degli individui con infezioni breakthrough sostenute da varianti alpha e delta e vaccinazione BNT162b2 hanno potenza crossneutralizzante maggiore contro la variante omicron e a livelli comparabili a quelli di altre varianti, mentre i sieri dei vaccinati senza infezione breakthrough hanno una potenza neutralizzante contro omicron molto minore. Sarebbe inoltre che i sieri degli individui con infezione delta abbiano una attivita' crossneutralizzante contro omicron maggiore che coloro con infezione alpha. In piu', un piu' lungo intervallo tra vaccinazione e infezione breakthrough si e' mostrato ottimale per una migliore risposta anticorpale contro la variante omicron nei sieri di individui con infezione breakthrough non omicron, sia come potenza che come ampiezza della risposta. Il grado di correlazione tra attivita' neutralizzante e intervallo di vaccinazione-infezione e' maggiore per le varianti beta e omicron, mentre per la</p>

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

neutralization. The diverse exposure history in each individual warrants a tailored and cautious approach to understanding population immunity against the Omicron and future variants.

variante delta il pattern e' completamente diverso. Le infezioni breakthrough dopo vaccinazione hanno sviluppato una robusta risposta crossneutralizzante contro molte varianti di SARS-CoV2, dovuta in larga parte alle cellule B della memoria indotte dalla precedente vaccinazione.

LIMITI: piccolo campione, fattori confondenti come la severita' di patologia non affrontati, non accurate stima degli ordini di grandezza dei titoli neutralizzanti nei partecipanti senza infezioni breakthrough, non considerati sieri raccolti immediatamente dopo l'infezione breakthrough, non studiata correlazione tra attivita' neutralizzante e replicazione in vivo, non studiata la dose booster.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 14-20 MARZO 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>Sydney B. Ross et al.</p> <p>COVID-SAFER: Deprescribing Guidance for Nirmatrelvir- ritonavir Drug Interactions in Older Adults</p> <p>Medrxiv.org</p> <p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.01.22271254v1.full.pdf</p>	<p>Importance: Older adults, at high-risk of developing complications from COVID-19, could benefit from nirmatrelvir-ritonavir, an oral antiviral treatment for outpatients at high risk of complications from COVID-19; however, due to its potent CYP3A4 inhibition, nirmatrelvir-ritonavir is associated with many drug-drug interactions (DDI).</p> <p>Objectives Identify how common DDIs are between nirmatrelvir-ritonavir, common medications, and PIMs in older adults with polypharmacy. Craft anticipatory deprescribing guidance for PIMs that interact with nirmatrelvir-ritonavir to help prioritize deprescribing resources, and increase the proportion of older adults potentially benefitting from treatment.</p> <p>Design In this secondary analysis, we retrospectively analyzed all patients in the MedSafer cluster randomized deprescribing trial (N=5698 participants) to investigate the</p>	<p>Questo studio analizza le interazioni farmacologiche tra nirmatrelvir-ritonavir, potente CYP3A4 inibitore, e i farmaci potenzialmente inappropriati (PIM) assunti dalla popolazione anziana, ad alto rischio di gravi complicanze da COVID-19.</p> <p>Di 5698 partecipanti, il 68% stava assumendo un farmaco che potenzialmente avrebbe interagito con nirmatrelvir-ritonavir, e di questi il 21% assumevano almeno un PIM. Con questa analisi viene sottolineata l'importanza di effettuare azioni di deprescribing negli anziani che assumono numerosi farmaci, per aumentare la proporzione di paziente che possono, in caso di infezione da Sars-CoV2, assumere nirmatrelvir-ritonavir senza interazioni.</p>

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

proportion of older adults (age >65) with polypharmacy (≥ 5 usual home medications) who would be ineligible for treatment with nirmatrelvir-ritonavir due to pre-existing DDIs.

Setting The setting of the primary study was in medical inpatient units at 11 Canadian acute care hospitals.

Participants Hospitalized persons, age 65 years and older, on 5 or more daily home medications, with an expected survival of 3 months or longer were included in this secondary analysis.

Main outcomes and measures We identified the prevalence of (PIMs), as defined by the MedSafer software. We then developed deprescribing guidance, so clinicians could proactively deprescribe in an effort to increase the proportion of older adults eligible for safe treatment with nirmatrelvir-ritonavir in the event of a SARS-CoV-2 infection.

Results Of 5698 participants, a total of 3869 (68%) were taking a medication with a known nirmatrelvir-ritonavir DDI, and of these 823 (21%) had at least one PIM. Of 823 PIMs, 627 (76%) were medications with a known high risk DDI and 213 (26%) were considered moderate risk DDIs with nirmatrelvir-ritonavir. Many of the PIMs required “advanced deprescribing” and could not simply be stopped, held, or adjusted at the time of nirmatrelvir-ritonavir receipt.

Conclusions and relevance Older adults are at high risk of developing severe complications from COVID-19. Deprescribing PIMs in advance of a COVID-19 infection could increase the proportion of older adults who can safely

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

	<p>receive nirmatrelvir-ritonavir, in addition to the usual benefits observed with medication management.</p>	
<p>Athanasios Kousathanas et al.</p> <p>Whole genome sequencing reveals host factors underlying critical Covid-19</p> <p>Nature</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41586-022-04576-6_reference.pdf</p>	<p>Abstract</p> <p>Critical Covid-19 is caused by immune-mediated inflammatory lung injury. Host genetic variation influences the development of illness requiring critical care¹ or hospitalisation^{2–4} following SARS-CoV-2 infection. The GenOMICC (Genetics of Mortality in Critical Care) study enables the comparison of genomes from critically-ill cases with population controls in order to find underlying disease mechanisms. Here, we use whole genome sequencing in 7,491 critically-ill cases compared with 48,400 controls to discover and replicate 23 independent variants that significantly predispose to critical Covid-19. We identify 16 new independent associations, including variants within genes involved in interferon signalling (IL10RB, PLSCR1), leucocyte differentiation (BCL11A), and blood type antigen secretor status (FUT2). Using transcriptome-wide association and colocalisation to infer the effect of gene expression on disease severity, we find evidence implicating multiple genes, including reduced expression of a membrane flippase (ATP11A), and increased mucin expression (MUC1), in critical disease. Mendelian randomisation provides evidence in support of causal roles for myeloid cell adhesion molecules (SELE, ICAM5, CD209) and coagulation factor F8, all of which are potentially druggable targets. Our results are broadly</p>	<p>Studio che confronta circa 7500 genomi di casi critici di infezione da Sars-CoV2 con circa 48.000 controlli al fine di identificare i fattori genetici e i meccanismi che predispongono in modo significativo ad un'infezione severa. Sono state identificate 16 nuove associazioni, comprese le varianti all'interno dei geni coinvolti nella trasmissione del segnale dell'interferone (IL10RB, PLSCR1), nella differenziazione dei leucociti (BCL11A) e nella secrezione degli antigeni dei gruppi sanguigni (FUT2). Inoltre la ridotta espressione di una flippasi di membrana (ATP11A) e l'aumentata espressione di mucina (MUC1) erano associate allo sviluppo di una forma critica di malattia. Queste associazioni genetiche implicano nuovi meccanismi biologici alla base dello sviluppo di Covid-19, molti dei quali possono essere suscettibili di targeting terapeutico.</p>

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

	<p>consistent with a multi-component model of Covid-19 pathophysiology, in which at least two distinct mechanisms can predispose to life-threatening disease: failure to control viral replication, or an enhanced tendency towards pulmonary inflammation and intravascular coagulation. We show that comparison between critically-ill cases and population controls is highly efficient for detection of therapeutically-relevant mechanisms of disease.</p>	
<p>Gwenaëlle Douaud et al.</p> <p>SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank</p> <p>Nature</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41586-022-04569-5_reference.pdf</p>	<p>Abstract</p> <p>There is strong evidence for brain-related abnormalities in COVID-19. It remains unknown however whether the impact of SARS-CoV-2 infection can be detected in milder cases, and whether this can reveal possible mechanisms contributing to brain pathology. Here, we investigated brain changes in 785 UK Biobank participants (aged 51–81) imaged twice, including 401 cases who tested positive for infection with SARS-CoV-2 between their two scans, with 141 days on average separating their diagnosis and second scan, and 384 controls. The availability of pre-infection imaging data reduces the likelihood of pre-existing risk factors being misinterpreted as disease effects. We identified significant longitudinal effects when comparing the two groups, including: (i) greater reduction in grey matter thickness and tissue-contrast in the orbitofrontal cortex and parahippocampal gyrus, (ii) greater changes in markers of tissue damage in regions functionally-connected to the primary olfactory cortex, and (iii) greater reduction in global brain size. The infected participants also showed on average</p>	<p>In questo studio sono state analizzate le alterazioni cerebrali in 785 pazienti (età 51-81) sottoposti due volte ad imaging cerebrale (pre-pandemia e durante la pandemia), dei quali 401 casi hanno contratto un'infezione da SARS-CoV-2 tra un esame e l'altro. Sono stati identificati differenze significative confrontando i due gruppi: nei pazienti che hanno contratto l'infezione da Sars-CoV2 si è evidenziata una riduzione dello spessore della corteccia cerebrale e della presa di contrasto nella corteccia orbitofrontale e nella circonvoluzione paraippocampale, alterazioni dei marcatori di danno tissutale nelle regioni funzionalmente collegate alla corteccia olfattiva primaria, e una maggiore atrofia cerebrale. Inoltre coloro che hanno avuto un'infezione da Sars-CoV2 riportavano un maggiore declino cognitivo. Le alterazioni dell'imaging cerebrale limbico possono essere considerati i segni distintivi in vivo di una diffusione degenerativa della malattia attraverso le vie olfattive, di eventi neuroinfiammatori, o della perdita di input sensoriale a causa di anosmia.</p> <p>Proseguendo il follow-up si potrà determinare se queste alterazioni sono reversibili o se persistono a lungo termine.</p>

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

	<p>larger cognitive decline between the two timepoints. Importantly, these imaging and cognitive longitudinal effects were still seen after excluding the 15 cases who had been hospitalised. These mainly limbic brain imaging results may be the in vivo hallmarks of a degenerative spread of the disease via olfactory pathways, of neuroinflammatory events, or of the loss of sensory input due to anosmia. Whether this deleterious impact can be partially reversed, or whether these effects will persist in the long term, remains to be investigated with additional follow up.</p>	
<p>Rebecca Rockett et al.</p> <p>Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use</p> <p>NEJM</p> <p>https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2120219?articleTools=true</p>	<p>Abstract not available.</p>	<p>Tra i primi 100 pazienti che hanno ricevuto sotrovimab, un anticorpo monoclonale diretto contro SARS-CoV-2, in un centro in Australia, in 8 pazienti il tampone molecolare rimaneva persistentemente positivo. Gli isolati ottenuti da 4 pazienti hanno mostrato una mutazione associata alla resistenza a sotrovimab nel dominio del recettore e le colture sono risultate positive a 2-3 settimane dopo il trattamento.</p>
<p>Nicola K Wills et al.</p> <p>Efficacy and safety of intensified versus</p>	<p>Background Randomised controlled trials (RCTs) have reported inconsistent effects from intensified anticoagulation on clinical outcomes in Covid-19. We performed an aggregate data meta-analysis from available</p>	<p>Metanalisi su 11 trial clinic randomizzati per un totale di 5873 pazienti con COVID19 trattati con terapia anticoagulante a dosaggio profilattico o aumentato</p>

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

standard prophylactic anticoagulation therapy in patients with Covid-19: a systematic review and meta-analysis

Medrxiv.org

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.05.22271947v1.full.pdf>

trials to quantify effect on non-fatal and fatal outcomes and identify subgroups who may benefit. Methods We searched multiple databases for RCTs comparing intensified (intermediate or therapeutic dose) versus standard prophylactic dose anticoagulation in adults with laboratory-confirmed Covid-19 through 19 January 2022. The primary efficacy outcome was all-cause mortality at end of follow-up or discharge. We used random effects meta-analysis to estimate pooled risk ratios for mortality, thrombotic, and bleeding events, and performed subgroup analysis for clinical setting and dose of intensified anticoagulation. Results Eleven RCTs were included (n = 5873). Intensified anticoagulation was not associated with a reduction in mortality for up to 45 days compared with prophylactic anticoagulation: 17.5% (501/2861) died in the intensified anticoagulation group and 18.8% (513/2734) died in the prophylactic anticoagulation group, relative risk (RR) 0.93; 95%CI, 0.79 – 1.10. On subgroup analysis, there was a possible signal of mortality reduction for inpatients admitted to general wards, although with low precision and high heterogeneity (5 studies; RR 0.84; 95% CI, 0.49 – 1.44; I2 = 75%) and not significantly different to studies performed in the ICU (interaction P = 0.51). Risk of venous thromboembolism was reduced with intensified anticoagulation compared with prophylaxis (8 studies; RR 0.53, 95%CI 0.41 – 0.69; I2 = 0%). This effect was driven by therapeutic rather than intermediate dosing on subgroup analysis (interaction P = 0.04). Major bleeding was increased

(intermedio o terapeutico): la terapia anticoagulante a dosaggio aumentato non ha dimostrato alcun effetto significativo sulla mortalità a breve termine ed era invece associata ad un aumento del rischio di sanguinamento. La riduzione del rischio di tromboembolia venosa osservata e la possibile tendenza alla riduzione della mortalità nei pazienti ospedalizzati non in ICU richiedono ulteriori studi.

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

	<p>with use of intensified anticoagulation (RR 1.73, 95% CI 1.17 – 2.56) with no interaction for dosing and clinical setting. Conclusion Intensified anticoagulation has no effect on short term mortality among hospitalised adults with Covid-19 and is associated with increased risk of bleeding. The observed reduction in venous thromboembolism risk and trend towards reduced mortality in non-ICU hospitalised patients requires exploration in additional RCTs.</p>	
<p>Emi Takashita et al.</p> <p>Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2</p> <p>NEJM</p> <p>https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2201933?articleTools=true</p>	<p>Abstract not available.</p>	<p>Valutazione dell'attività in vitro degli anticorpi monoclonali e degli antivirali nei confronti della variante Omicron/BA.2. Le suscettibilità di Omicron/BA.2 a remdesivir, molnupiravir e nirmatrelvir è confermata, mentre è stata osservata un'attività variabile degli anticorpi monoclonali, in particolare S309 (precursore di sotrovimab) ha dimostrato una ridotta attività neutralizzante nei confronti di Omicron/BA.2.</p>
<p>Miriam Merad et al.</p> <p>The immunology and immunopathology of COVID-19</p>	<p>Abstract</p> <p>Considerable research effort has been made worldwide to decipher the immune response triggered upon severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections, identify the drivers of severe and fatal COVID-19, and understand what leads to the prolongation of symptoms</p>	<p>Review che esamina le evidenze pubblicate in quasi 2 anni sulla risposta immunitaria innescata a seguito della sindrome respiratoria severa da SARS-CoV-2, sui driver associati allo sviluppo di COVID-19 grave e fatale, sui fattori che determinano la persistenza dei sintomi (Long COVID) dopo la</p>

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

Science

<https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.abm8108>

after disease resolution. We review the results of almost 2 years of COVID-19 immunology research and discuss definitive findings and remaining questions regarding our understanding of COVID-19 pathophysiology. We discuss emerging understanding of differences in immune responses seen in those with and without Long Covid syndrome, also known as post-acute sequelae of SARS-CoV-2. We hope that the knowledge gained from this COVID-19 research will be applied in studies of inflammatory processes involved in critical and chronic illnesses, which remain a major unmet need.

guarigione dalla malattia e le differenti risposte immunitarie nei pazienti con e senza sindrome Long COVID.

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

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE
ESTENSORI : DOTT. SSA PAOLA DEL GIACOMO- DOTT. FRANCESCO V. SEGALA

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO
<p>Salo, J. et al. Nature Communications The indirect effect of mRNA-based COVID-19 vaccination on healthcare workers' unvaccinated household members. file:///C:/Users/00122705/Downlo</p>	<p>Mass vaccination is effective in reducing SARS-CoV-2 infections among vaccinated individuals. However, it remains unclear how effectively COVID-19 vaccines prevent people from spreading the virus to their close contacts. Using nationwide administrative datasets on SARS-CoV-2 infections, vaccination records, demographics, and unique household IDs, we conducted an observational cohort</p>	<p>La trasmissione intra-familiare di SARS-CoV-2 ha avuto un ruolo molto rilevante nella diffusione dei contagi. Questo studio valuta l'effetto dei vaccini a mRNA sulle trasmissioni secondarie di SARS-CoV-2 da parte di soggetti vaccinati a non vaccinati conviventi, inclusi i bambini. Coerentemente con i risultati ottenuti dopo la prima dose di vaccino, anche dopo la seconda dose gli effetti indiretti sui bambini e gli adolescenti di età compresa tra 3 e 18 anni sono statisticamente insignificanti e inferiori rispetto ai partner non vaccinati.</p>

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

<p>ads/s41467-022-28825-4.pdf</p>	<p>study to estimate the direct and indirect effectiveness of mRNA-based COVID-19 vaccines in reducing infections among vaccinated healthcare workers and their unvaccinated household members. Our estimates for adults imply indirect effectiveness of 39.1% (95% CI: -7.1% to 65.3%) two weeks and 39.0% (95% CI: 18.9% to 54.0%) eight weeks after the second dose. We find that the indirect effect of mRNA-based COVID-19 vaccines within households is smaller for unvaccinated children than for adults and statistically insignificant. Here, we show that mRNA-based COVID-19 vaccines are associated with a reduction in SARS-CoV-2 infections not only among vaccinated individuals but also among unvaccinated adult household members in a real-world setting.</p>	
<p>WHO's Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution (TAG-VE). World Health Organization</p>	<p>Not available.</p>	<p>Statement del gruppo di consulenza tecnica sull'evoluzione del virus SARS-CoV-2 (TAG-VE) dell'OMS riguardante i sotto-lignaggi della variante Omicron. La variante Omicron è composta da diverse sotto-varianti tra cui le più comuni sono BA.1 e BA.2. Entrambe sono sotto costante monitoraggio da parte dell'OMS. Attualmente BA.2 sta</p>

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

<p>Statement on Omicron sublineage BA.2.</p> <p>https://www.who.int/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2</p>		<p>prevalendo su BA.1 in quanto più trasmissibile (anche se la differenza tra le due è molto meno netta rispetto ad esempio a quella tra la variante delta e omicron). Nonostante siano stati segnalati casi di reinfezione da BA.2 dopo l'infezione da BA.1, i dati iniziali degli studi sulla reinfezione a livello di popolazione suggeriscono che l'infezione da BA.1 fornisce un'importante protezione contro la reinfezione da BA.2, almeno per il periodo limitato per il quale i dati sono disponibili.</p> <p>Sebbene dati preliminari su modelli animali senza alcuna immunità per SARS-CoV-2 abbiano evidenziato che BA.2 può causare malattie più gravi rispetto a BA.1, i dati di real life sulle infezioni provenienti da Sud Africa, Regno Unito e Danimarca, mostrano che non vi sarebbe alcuna differenza di gravità tra BA.2 e BA.1 nei contesti dove l'immunità da vaccinazione o da infezione naturale è elevata.</p>
<p>World Health Organization</p> <p>Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact.</p> <p>file:///C:/Users/00122705/Downloads/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mental-health-2022.1-eng.pdf</p>	<p>Not available.</p>	<p>Recentissimo documento pubblicato dall'OMS sulle prove attuali riguardanti l'impatto della pandemia sulla salute mentale. Il pubblico di destinazione include operatori sanitari, ricercatori, responsabili politici e qualsiasi altra parte interessata alle prove su COVID-19 e salute mentale.</p>
<p>Coma, E.; et al.</p> <p>SSRN.com</p> <p>Unravelling the role of the</p>	<p>Background: Mandatory use of face covering masks (FCM) had been established for children aged six and above in Catalonia (Spain), as one of the non-</p>	<p>Studio spagnolo ancora non peer-reviewed sull'efficacia delle mascherine obbligatorie nelle scuole come misura di prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 nel periodo in cui era prevalente la variante Delta.</p>

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

mandatory use of face covering masks for the control of SARS-CoV-2 in schools: A quasi-experimental study nested in a population-based cohort in Catalonia (Spain).

file:///C:/Users/00122705/Downloads/SSRN-id4046809.pdf

pharmaceutical interventions aimed at mitigating SARS-CoV-2 transmission within schools. To date, the effectiveness of this mandate has not been well established. The quasi-experimental comparison between 5 year-old children, as a control group, and 6 year-old children, as an interventional group, provides us with the appropriate research conditions for addressing this issue. **Methods:** We performed a retrospective population-based study among 599,314 children aged 3 to 11 years attending preschool (3-5 years, without FCM mandate) and primary education (6-11 years, with FCM mandate) with the aim of calculating the incidence of SARS-CoV-2, secondary attack rates (SAR) and the effective reproductive number (R^*) for each grade during the first trimester of the 2021-2022 academic year, and analysing the differences between 5-year-old, without FCM, and 6 year-old children, with FCM. **Findings:** SARS-CoV-2 incidence was significantly lower in preschool than in primary education, and an age-dependent trend was observed. Children aged 3 and 4 showed lower outcomes for all the analysed

Nello studio vengono confrontate classi di scuola dell'infanzia e di scuola primaria.

L'uso della mascherina in questo studio non sembra essere associata ad una minore incidenza o trasmissione di SARS-CoV-2. Al contrario l'età sembra essere la variabile più importante per spiegare la diversa circolazione/trasmissione del virus tra i bambini (l'incidenza di SARS-CoV-2 era significativamente più bassa in bambini di età prescolare che non avevano obbligo di mascherina rispetto a quelli del primo anno di scuola primaria che l'avevano). Questi risultati potrebbero essere correlati anche alla tendenza al cambiamento nella risposta immunitaria innata che si verifica nell'età scolare con uno shift verso un modello di risposta immunologica più simile a quella dell'adulto con un conseguente maggiore rischio di infezione.

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

	<p>epidemiological variables, while children aged 11 had the higher values. Six-year-old children showed higher incidence than 5 year-olds (3.54% vs 3.1%; OR: 1.15 [95%CI: 1.08- 1.22]) and slightly lower but not statistically significant SAR and R*: SAR were 4.36% in 6 yearold children, and 4.59% in 5 year-old (IRR: 0.96 [95%CI: 0.82- 1.11]); and R* was 0.9 and 0.93 (OR: 0.96 [95%CI: 0.87-1.09]), respectively.</p> <p>Interpretation: FCM mandates in schools were not associated with lower SARS-CoV-2 incidence or transmission, suggesting that this intervention was not effective. Instead, age-dependency was</p> <p>the most important factor in explaining the transmission risk for children attending school.</p>	
<p>Hjorleifsson, K.E.; et al.</p> <p>Clinical Microbiology and Infection</p> <p>Reconstruction of a large-scale outbreak of SARS-CoV2 infection in Iceland informs vaccination strategies.</p>	<p>Objectives: The spread of SARS-CoV-2 is dependent on several factors, both biological and behavioral. The effectiveness of non-pharmaceutical interventions can largely be attributed to changes in human behavior, but quantifying this effect remains challenging. Reconstructing the transmission tree of the third wave of SARS-CoV-2 infections in</p>	<p>Questo interessante studio condotto in Island durante la terza ondata. Viene messo in evidenza come un programma di vaccinazione condotto seguendo un ordine di età crescente o random avrebbe potuto ridurre maggiormente la trasmissione di SARS-CoV-2 rispetto a quello che è stato effettivamente messo in atto e dunque a partire dalle fasce di età più avanzata.</p>

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

<https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2822%2900085-4>

Iceland using contact tracing and viral sequence data from 2522 cases enables us to directly compare the infectiousness of distinct groups of persons. **Methods:** The transmission tree enables us to model the effect that a given population prevalence of vaccination would have had on the third wave had one of three different vaccination strategies been implemented before that time. This allows us to compare the effectiveness of the strategies in terms of minimizing the number of cases, deaths, critical cases and severe cases. **Results:** We find that people diagnosed outside of quarantine ($R = 1.31$) were 89% more infectious than those diagnosed while in quarantine ($R = 0.70$) and that infectiousness decreased as a function of time spent in quarantine before diagnosis, with people diagnosed outside of quarantine being 144% more infectious than those diagnosed after three or more days in quarantine ($R = 0.54$). People of working age, 16-66 years old ($R = 1.08$), were 46% more infectious than those outside that age range ($R = 0.74$). **Conclusions:** We find that vaccinating the population in order of ascending age or

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

	uniformly at random would have prevented more infections per vaccination than vaccinating in order of descending age, without significantly affecting the expected number of deaths, critical cases, or severe cases.	
--	---	--