

# REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

## VIROLOGIA E DIAGNOSTICA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO TACCARI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Parmar H. et al. BMC Infect Dis. RT-PCR negative COVID-19. <a href="https://bmcinfectedis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-022-07095-x.pdf">https://bmcinfectedis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-022-07095-x.pdf</a></p>	<p>Abstract</p> <p>Background: COVID-19 is a multi-system infection with emerging evidence-based antiviral and anti-inflammatory therapies to improve disease prognosis. However, a subset of patients with COVID-19 signs and symptoms have repeatedly negative RT-PCR tests, leading to treatment hesitancy. We used comparative serology early in the COVID-19 pandemic when background seroprevalence was low to estimate the likelihood of COVID-19 infection among RT-PCR negative patients with clinical signs and/or symptoms compatible with COVID-19.</p> <p>Methods: Between April and October 2020, we conducted serologic testing of patients with (i) signs and symptoms of COVID-19 who were repeatedly negative by RT-PCR</p>	<p>Studio condotto tra aprile e ottobre 2020, quando ancora la sieroprevalenza per SARS-CoV-2 era ancora globalmente modesta, per valutare l'utilità della sierologia per SARS-CoV-2 in pazienti con segni e/o sintomi compatibili con COVID-19 ma tampone nasofaringeo molecolare ripetutamente negativo. Durante il periodo di studio sono stati arruolati pazienti con segni e/o sintomi di COVID-19 e RT-PCR ripetutamente negativa ("probabili", n=20), pazienti con segni e/o sintomi compatibili con COVID-19 ma con una potenziale diagnosi alternativa ("sospetti", n=15), pazienti senza segni e/o sintomi compatibili con COVID-19 ("non sospetti"), pazienti con COVID-19 confermato alla RT-PCR ("confermati", n=40) e campioni pre-pandemia (n=55). Dallo studio emerge che i "probabili", rispetto ai "certi", hanno sviluppato un simile tasso di sieropositività e simili livelli di IgG e IgM (60.0% vs 80.0% per le IgG, p-value = 0.13; 50.0% vs 72.5% per le IgM, p-value = 0.10), mentre hanno</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

	<p>('Probables'; N = 20), (ii) signs and symptoms of COVID-19 but with a potential alternative diagnosis ('Suspects'; N = 15), (iii) no signs and symptoms of COVID-19 ('Non-suspects'; N = 43), (iv) RT-PCR confirmed COVID-19 patients (N = 40), and (v) pre-pandemic samples (N = 55).</p> <p>Results: Probables had similar seropositivity and levels of IgG and IgM antibodies as propensity-score matched RT-PCR confirmed COVID-19 patients (60.0% vs 80.0% for IgG, p-value = 0.13; 50.0% vs 72.5% for IgM, p-value = 0.10), but multi-fold higher seropositivity rates than Suspects and matched Non-suspects (60.0% vs 13.3% and 11.6% for IgG; 50.0% vs 0% and 4.7% for IgM respectively; p-values &lt; 0.01). However, Probables were half as likely to receive COVID-19 treatment than the RT-PCR confirmed COVID-19 patients with similar disease severity.</p> <p>Conclusions: Findings from this study indicate a high likelihood of acute COVID-19 among RT-PCR negative with typical signs/symptoms, but a common omission of COVID-19 therapies among these patients. Clinically diagnosed COVID-19, independent of RT-PCR positivity, thus has a potential vital role in guiding treatment decisions.</p>	<p>sviluppato un tasso di sieropositività nettamente superiore rispetto ai sospetti e ai non sospetti (60.0% vs 13.3% e 11.6% per le IgG; 50.0% vs 0% e 4.7% per le IgM; p-values &lt; 0.01). Inoltre, è da sottolineare come solo la metà dei « probabili » ha ricevuto una terapia specifica per COVID-19, a parità di severità della malattia.</p> <p>I risultati di questo studio, malgrado la ridotta numerosità campionaria, sottolineano come sia principalmente il dato clinico a dover guidare l'eventuale inizio di un trattamento specifico, nel corso della pandemia da SARS-CoV-2, specialmente in assenza di una probabile diagnosi alternativa. Il rischio di impostare un trattamento specifico solo in base al risultato dell'esame molecolare per SARS-CoV-2 è infatti quello, in diversi casi, di perdere tempo e di far quindi progredire la malattia verso gli stadi più avanzati.</p>
<p>Yamasoba D. et al. bioRxiv Virological characteristics of SARS-CoV-2 BA.2 variant.</p>	<p>Abstract</p> <p>Soon after the emergence and global spread of a new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Omicron lineage, BA.1 (ref<sup>1, 2</sup>), another Omicron lineage, BA.2, has initiated outcompeting BA.1. Statistical analysis shows that the effective reproduction number of BA.2 is 1.4-</p>	<p>Studio che descrive le caratteristiche del nuovo lineage BA.2 della variante Omicron. BA.2, rispetto al lineage BA.1, sembrerebbe essere più trasmissibile, tanto da iniziare a competere nell'ambiente con essa. Sembrerebbe anch'essa sfuggire all'immunità umorale indotta, come dimostrato dagli esperimenti di neutralizzazione. BA.2 sembrerebbe inoltre essere pressochè completamente resistente agli anticorpi</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

<p><a href="https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.14.480335v1.full.pdf">https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.14.480335v1.full.pdf</a></p>	<p>fold higher than that of BA.1. Neutralisation experiments show that the vaccine-induced humoral immunity fails to function against BA.2 like BA.1, and notably, the antigenicity of BA.2 is different from BA.1. Cell culture experiments show that BA.2 is more replicative in human nasal epithelial cells and more fusogenic than BA.1. Furthermore, infection experiments using hamsters show that BA.2 is more pathogenic than BA.1. Our multiscale investigations suggest that the risk of BA.2 for global health is potentially higher than that of BA.1.</p>	<p>monoclonali casirivimab/indevimab e sembrerebbe essere 35 volte più resistente al sotrovimab, l'anticorpo monoclonale cardine del trattamento precoce dell'infezione da SARS-CoV-2 variante Omicron. La BA.2 sembrerebbe avere una maggior tendenza a replicare nell'epitelio nasale umano e, da alcuni esperimenti su criceti, sembrerebbe essere più patogena dell'altra.</p> <p>Questo studio evidenzia come nuove varianti e lineage emergenti possano, seppur differendo di poco le une dalle altre, possedere caratteristiche virologiche peculiari che possono tradursi in difficoltà epidemiologiche, profilattiche e terapeutiche sempre maggiori. E' pertanto fondamentale un sistema di attento monitoraggio delle varianti e dei loro differenti lineage, al fine di intercettare precocemente quelle emergenti per poter attuare strategie diagnostico-terapeutiche sempre più mirate.</p>
<p>Ren A. et al. Clin Chem Lab Med. Ultrasensitive assay for saliva-based SARS-CoV-2 antigen detection. <a href="https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2021-1142/html">https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2021-1142/html</a></p>	<p>Abstract</p> <p>Objectives: Widespread SARS-CoV-2 testing is invaluable for identifying asymptomatic/pre-symptomatic individuals. There remains a technological gap for highly reliable, easy, and quick SARS-CoV-2 diagnostic tests suitable for frequent mass testing. Compared to nasopharyngeal (NP) swab-based tests, saliva-based methods are attractive due to easier and safer sampling. Current saliva-based SARS-CoV-2 rapid antigen tests (RATs) are hindered by limited analytical sensitivity. Here, we report one of the first ultrasensitive, saliva-based SARS-CoV-2 antigen assays with an analytical sensitivity of &lt;math&gt;&lt;0.32\text{ pg/mL}&lt;/math&gt;, corresponding to four viral RNA copies/<math&gt;\mu\text{l}&lt; comparable="" is="" math&gt;,="" of="" p="" pcr-based="" tests.<="" that="" to="" which=""> <p>Methods: Using the novel electrochemiluminescence (ECL)-</p> </math&gt;\mu\text{l}&lt;></p>	<p>In questo studio viene valutato il potere diagnostico di un nuovo test salivare di tipo antigenico ultrasensibile : si tratta di un test in elettrochemiluminescenza che è stato inizialmente studiato su 105 campioni di saliva di individui con infezione o meno da virus SARS-CoV-2 ; i risultati sono poi stati verificati in una coorte indipendente di 689 pazienti (il 3.8% dei quali affetti da infezione da SARS-CoV-2) e infine tale test antigenico salivare è stato confrontato con un test antigenico nasofaringeo. Sia nella prima che nella seconda coorte è risultata una specificità del test antigenico salivare pari al 100% e una sensibilità del 92% ; rispetto al test antigenico nasofaringeo, tale test antigenico salivare sembrerebbe inoltre avere una sensibilità 700 volte maggiore.</p> <p>Tale test coniugherebbe una elevata sensibilità (paragonabile a quella di un test molecolare), con la rapidità</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

	<p>based immunoassay, we measured the SARS-CoV-2 nucleocapsid (N) antigen concentration in 105 salivas, obtained from non-COVID-19 and COVID-19 patients. We then verified the results with a second, independent cohort of 689 patients (3.8% SARS-CoV-2 positivity rate). We also compared our method with a widely used point-of-care rapid test.</p> <p>Results: In the first cohort, at 100% specificity, the sensitivity was 92%. Our assay correctly identified samples with viral loads up to 35 CT cycles by saliva-based PCR. Paired NP swab-based PCR results were obtained for 86 cases. Our assay showed high concordance with saliva-based and NP swab-based PCR in samples with negative (&lt;0.32 pg/mL) and strongly positive (&gt;2 pg/mL) N antigen concentrations. In the second cohort, at 100% specificity, sensitivity was also 92%. Our assay is about 700-fold more sensitive than the Abbott Panbio Rapid Test.</p> <p>Conclusions: We demonstrated the ultrasensitivity and specificity assay and its concordance with PCR. This novel assay is especially valuable when compliance to frequent swabbing may be problematic.</p>	<p>e la facilità di esecuzione, i costi contenuti, la scarsa se non assente invasività, la possibilità di effettuarlo senza necessità di particolari reagenti o di un particolare addestramento del personale, caratteristiche che lo rendono un test estremamente attraente per le campagne di screening di massa.</p>
<p>Liu X. et al  Front Microbiol.  Rapid and Specific Detection of Active SARS-CoV-2 With CRISPR/Cas12a.</p>	<p>Abstract</p> <p>Rapid and sensitive nucleic acid detection of SARS-CoV-2 has contributed to the clinical diagnosis and control of COVID-19. Although detection of virus genomic RNA (gRNA) has been commonly used in clinical diagnosis, SARS-CoV-2 gRNA detection could not discriminate between active infectious virus with remnant viral RNA. In contrast to genomic RNA, subgenomic RNAs (sgRNAs) are only produced when the</p>	<p>In questo studio viene analizzato un metodo per la rilevazione dell'RNA subgenomico. Esso viene prodotto solamente quando il virus è in attiva replicazione e trascrizione e pertanto rappresenterebbe un indice di infettività del virus. Il metodo CRISPR/Cas12a permetterebbe di identificare l'RNA subgenomico in soli 35 minuti. Tale test è stato quindi applicato a 30 campioni clinici potenzialmente contenenti virus SARS-CoV-2 : di questi 30, in 21 è stato riscontrato l'RNA subgenomico utilizzando il metodo</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8832066/pdf/fmicb-12-820698.pdf>

virus is actively replicating and transcription, detection of sgRNA could be an indication to evaluate infectivity. CRISPR/Cas-based nucleic acid detection methods have been considered potential diagnostic tools due to their intrinsic sensitivity, specificity and simplicity. In this study, to specifically detect active virus replication, we developed a CRISPR-based active SARS-CoV-2 (CRISPR-actCoV) detection strategy by detecting sgRNAs of SARS-CoV-2. CRISPR-actCoV with CRISPR Cas12a-assisted fluorescence reporter system enables detection of sgRNAs at 10 copies in 35 min with high specificity and can be read out with naked eyes. Further, we performed CRISPR-actCoV mediated sgRNA detection in 30 SARS-CoV-2 potentially infected clinical samples, and 21 samples were SARS-CoV-2 sgRNA positive. A quantitative RT-PCR assay was also performed to detect gRNA of SARS-CoV-2 in parallel. Among the 30 clinical samples, 27 samples were gRNA positive. Taken together, CRISPR-actCoV provides an alternative for rapid and accurate detection of active SARS-CoV-2 and has great significance in better response of coronavirus causing epidemic disease.

CRISPR/Cas12a, mentre in 27 è stato riscontrato l'RNA genomico utilizzando un test RT-PCR quantitativo. Sebbene l'attuale gold standard diagnostico sia rappresentato dai test che rilevano l'RNA genomico, questi non sono in grado di distinguere fra virus attivo e non. I test in RT-PCR hanno inoltre bisogno di lunghi tempi tecnici, di personale formato e di speciali attrezzature. Il metodo CRISPR/Cas12a presentato in questo studio permetterebbe quindi non solo di distinguere con elevata accuratezza il virus attivo/replicante da quello inattivo e persistente, ma anche di ottenere la risposta in tempi estremamente rapidi.

# REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

## VACCINI

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Tarke A. et al.</p> <p>Cell</p> <p>SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron</p> <p><a href="https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.015">https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.015</a></p>	<p>We address whether T cell responses induced by different vaccine platforms (mRNA-1273, BNT162b2, Ad26.COVS.S, and NVX-CoV2373) cross-recognize early SARS-CoV-2 variants. T cell responses to early variants were preserved across vaccine platforms. By contrast, significant overall decreases were observed for memory B cells and neutralizing antibodies. In subjects 6 months post-vaccination, 90% (CD4+) and 87% (CD8+) of memory T cell responses were preserved against variants on average by AIM assay, and 84% (CD4+) and 85% (CD8+) preserved against Omicron. Omicron RBD memory B cell recognition was substantially reduced to 42% compared with other variants. T cell epitope repertoire analysis revealed a median of 11 and 10 spike epitopes recognized by CD4+ and CD8+ T cells, with average preservation &gt; 80% for Omicron. Functional preservation of the majority of T cell responses may play an important role as a second-level defense against</p>	<p><b>COMMENTO</b> : studio che indaga l'immunità adattativa verso un esteso spettro di varianti di SARS-CoV2, comprese Delta ed Omicron, in soggetti vaccinati con i vaccini mRNA-1273, BNT162b2, Ad26.COVS.S, NVX-CoV2373. Sono stati arruolati 96 adulti vaccinati, studiati a due settimane dopo la prima dose, 2 dopo la seconda, 3,5 mesi e 5-6 mesi dopo l'ultima dose.</p> <p>I dati dimostrano che la maggior parte degli epitopi delle cellule T sono conservati, non solo per le varianti « precoci », ma anche per le più recenti, suggerendo che l'evoluzione continua delle varianti non è stata associata ad un aumentato escape immune dalle risposte delle cellule T.</p> <p>A livello proteomico, il 95% degli epitopi riportati di classe II</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

diverse variants.

e 98% di quelli di classe I erano completamente conservati all'analisi computazionale sui dati IEDB ([www.IEDB.org](http://www.IEDB.org)), estratti a luglio 2021. Nel caso di Omicron, la frazione degli epitopi conservati totalmente e' diminuita ad 88% per la classe II e 95% per la classe I in tutto il proteoma. Focalizzandosi sulla proteina spike, in contesto vaccinale, il 91% degli epitopi di classe II e il 94% di quelli di classe I erano conservati, mentre la frazione di epitopi spike conservati per Omicron e' diminuita a 72% per la classe II e 86% per la classe I. Questo alto numero di epitopi mutati per le cellule T per spike era attesa in quanto molte mutazioni definenti varianti sono localizzate proprio sulla proteina spike. Va pero' enfatizzato che una mutazione dell'epitopo non preclude il riconoscimento crossreattivo della sequenza mutata.

Il legame HLA era ben conservato nella maggioranza degli epitopi mutati e non si e' osservato impatto del legame HLA sugli epitopi omicron.

Il riconoscimento delle cellule T per numerose varianti, incluse Delta ed Omicron e' stato misurato nei donatori vaccinati con mRNA-1273, BNT162b2, Ad26.COV2.S. Il riconoscimento della variante ancestrale e' stato simile per i 3 differenti vaccini: si e' pero' riscontrata una alta variabilita' nei soggetti vaccinati con Ad26.COV2.S, possibilmente legato al fatto che questo vaccino induce una risposta T spike specifica che colpisce principalmente la regione S1, mentre

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

		<p>gli altri vaccini evocano una risposta piu' ampia.</p> <p>Misurando la produzione citochinica come outcome, e' stata notata un'importante riduzione nella memoria a 3,5 mesi per la variante Delta. Le risposte delle cellule T della memoria verso le varianti testate, incluso Omicron, sono state descritte in una coorte di donatori fino a 6-7 mesi dopo la vaccinazione : i dati confermano che la maggioranza delle risposte delle cellule CD4+ e CD8+ rilevate tramite AIM assay erano preservate fino alla fine delle rilevazione, anche per la variante omicron.</p> <p>LIMITAZIONI : esperimenti effettuati con una concentrazione importante di peptidi il che puo' sottostimare l'impatto delle mutazioni sulle cellule T; non e' noto se il livello di conservazione degli epitopi conservi risposte T funzionali in vivo; impatto delle risposte delle cellule T sulla protezione contro SARS-CoV2 non noto; lo studio ha analizzato risposte peptidiche piuttosto che risposte in vivo; non analisi di soggetti con infezione naturale.</p>
<p>Hammerman A. et al. NEJM Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine after Recovery from Covid-19</p>	<p><b>BACKGROUND</b> :The risk of infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) decreases substantially among patients who have recovered from coronavirus disease 2019 (Covid-19). However, it is unknown how long protective immunity lasts. Current guidelines recommend vaccination of recovered patients even though data regarding vaccine effectiveness in such cases are still limited.</p> <p><b>METHODS</b> : In this retrospective cohort study, we</p>	<p><b>COMMENTO</b> : studio osservazionale retrospettivo di coorte effettuato sui dati medici elettronici di partecipanti iscritti al sistema Clalit Health Services che fossero guariti da un'infezione da SARS-CoV2 documentata da almeno 100 giorni e prima di aver ricevuto qualunque vaccinazione, nel periodo tra il 23 agosto 2020 e il 31 maggio 2021.</p> <p>Dei 149032 inclusi, 65676 non erano vaccinati alla fine dello</p>



## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMOA2119497>

reviewed electronic medical records from a large health care organization in Israel to assess reinfection rates in patients who had recovered from SARS-CoV-2 infection before any vaccination against Covid-19. We compared reinfection rates among patients who had subsequently received the BNT162b2 vaccine (Pfizer–BioNTech) and those who had not been vaccinated between March 1 and November 26, 2021. We used a Cox proportional-hazards regression model with time-dependent covariates to estimate the association between vaccination and reinfection after adjustment for demographic factors and coexisting illnesses. Vaccine effectiveness was estimated as 1 minus the hazard ratio. In a secondary analysis, we evaluated the vaccine effectiveness of one dose as compared with two doses. **RESULTS** : A total of 149,032 patients who had recovered from SARS-CoV-2 infection met the eligibility criteria. Of these patients, 83,356 (56%) received subsequent vaccination during the 270-day study period. Reinfection occurred in 354 of the vaccinated patients (2.46 cases per 100,000 persons per day) and in 2168 of 65,676 unvaccinated patients (10.21 cases per 100,000 persons per day). Vaccine effectiveness was estimated at 82% (95% confidence interval [CI], 80 to 84) among patients who were 16 to 64 years of age and 60% (95% CI, 36 to 76) among those 65 years of age or older. No significant difference in vaccine effectiveness was found for one dose as compared with two doses. **CONCLUSIONS** : Among patients who had recovered from Covid-19, the receipt of at least one dose of the BNT162b2 vaccine was associated with a significantly lower risk of recurrent infection.

studio mentre 83356 lo erano (BNT162b2) : analizzando l'outcome primario (tasso di reinfezione) dell'intera coorte, ci sono stati 354 reinfezioni nei vaccinati (2,46 casi per 100 000 persone al giorno) e 2168 nei non vaccinati (10,21 casi per 100 000 persone al giorno).

Nei pazienti sopra i 65 anni, ci sono state 28 reinfezioni su 9384 vaccinati (1,4 casi/100 000 persone/giorno) e 48 su 4799 nei non vaccinati (3,02). L'HR aggiustato per reinfezione nei vaccinati vs non vaccinati era di 0.18 (95% intervallo di confidenza [CI], 0.16 a 0.20) nei pazienti tra i 16 e i 64 anni e 0.40 (95% CI, 0.24 a 0.64) tra coloro dai 65 anni in su. Pertanto l'efficacia vaccinale stimata era 82% (95% CI, 80 a 84) nei pazienti piu' giovani e 60% (95% CI, 36 a 76) nei partecipanti dai 65 anni in su.

Focalizzandosi invece sul'outcome secondario (efficacia vaccinale tra coloro che avessero poi ricevuto una o due dosi), 67560 (81%) hanno ricevuto una dose, 15251 (0.7%) due, e 545 (0.7%) tre. L'HR aggiustato per reinfezione nei pazienti con una dose rispetto a quelli con due era di 0.98 (95% CI, 0.64 a 1.50).

E' evidente come la vaccinazione con BNT162b2 protegga contro la reinfezione nei pazienti che abbiano gia' avuto l'infezione, sebbene in misura minore nei pazienti sopra i 65 anni. L'analisi secondaria ha mostrato come l'aumento del numero di dosi in questo campione non sia associato a una migliore efficacia.

**LIMITAZIONI** : studio real world con molti fattori confondenti

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

		<p>non controllati ; esposizione a SARS-CoV2 variabile nel corso dello studio ; casi definiti da RTqPCR per cui possibile esclusione dei pazienti positivi ma non testati (ipotesi che i vaccinati con patologia piu' lieve non si siano testati, ma effettuando un'analisi sul tasso di testing generale, questo era piu' frequente nel gruppo vaccinato); non analisi di gravita', ospedalizzazione o morte ; analizzata la sola efficacia del vaccino BNT162b2.</p>
<p>So-Hee Hong et al. Science Advances Immunization with RBD-P2 and N protects against SARS-CoV-2 in nonhuman primates <a href="https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/sciadv.abg7156">https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/sciadv.abg7156</a></p>	<p>Since the emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), various vaccines are being developed, with most vaccine candidates focusing on the viral spike protein. Here, we developed a previously unknown subunit vaccine comprising the receptor binding domain (RBD) of the spike protein fused with the tetanus toxoid epitope P2 (RBD-P2) and tested its efficacy in rodents and nonhuman primates (NHPs). We also investigated whether the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein (N) could increase vaccine efficacy. Immunization with N and RBD-P2 (RBDP2/N) + alum increased T cell responses in mice and neutralizing antibody levels in rats compared with those obtained using RBD-P2 + alum. Furthermore, in NHPs, RBD-P2/N + alum induced slightly faster SARS-CoV-2 clearance than that induced by RBD-P2 + alum, albeit without statistical significance. Our study supports further development of RBD-P2 as a vaccine candidate against SARS-CoV-2. Also, it provides insights regarding the use of N in protein-based vaccines against SARS-CoV-2.</p>	<p><b>COMMENTO :</b> Studio pre-clinico condotto su modello animale (topi, ratti e primati) finalizzato a valutare l'efficacia di un vaccino composto dalla fusione dell'epitopo T2 della tossina del tetano e il RBD ricombinante della proteina spike di Sars-CoV2 in modo da accrescerne l'immunogenicità, utilizzando come adiuvante sali di alluminio. Inizialmente è stata valutata la risposta immune elicitata dal composto RBD-P2 e il solo RBD nella popolazione di roditori, con un titolo anticorpale significativamente più elevato nella popolazione ricevente RBD-P2. Inoltre una immunizzazione maggiore e una risposta T mediata più sostenuta, sono state ottenute aggiungendo al composto di nuova sintesi la proteina N ricombinante, con il riscontro di un ulteriore aumento del livello di anticorpi neutralizzanti. In una fase successiva lo stesso composto è stato somministrato IM ad una popolazione di primati non umani (3 gruppi differenti : non vaccinati, vaccinati con RBD-P2 o RBD-P2/N) al tempo 0 e a 3 settimane dalla prima somministrazione. Dopo 9 settimane dalla prima somministrazione sono stati</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

		<p>sottoposti alla Sars-Cov2 challenge, con il riscontro nella popolazione ricevente RBD-P2/N di una aumentata produzione di IFN-gamma e una capacità di clearare il virus maggiore e più rapida rispetto agli altri gruppi. Sicuramente lo studio apre possibili scenari futuri per composti vaccinali basati sul RBD-P2, con delle limitazioni legate alla dose elevata di composto (50 ug) utilizzata nei primati con un rapporto di RBD-P2 e N di 10 :1 con l'effettiva efficacia di quest'ultima fortemente dipendente dalla dose di RBD-P2.</p>
<p>Yunkai Yu et al. Nature mRNA vaccine-induced antibodies more effective than natural immunity in neutralizing SARS-CoV-2 and its high affinity variants <a href="https://www.nature.com/articles/s41598-022-06629-2.pdf">https://www.nature.com/articles/s41598-022-06629-2.pdf</a></p>	<p>Several variants of SARS-CoV-2 have emerged. Those with mutations in the angiotensin-converting enzyme (ACE2) receptor binding domain (RBD) are associated with increased transmission and severity. In this study, we developed both antibody quantification and functional neutralization assays. Analyses of both COVID-19 convalescent and diagnostic cohorts strongly support the use of RBD antibody levels as an excellent surrogate to biochemical neutralization activities. Data further revealed that the samples from mRNA vaccinated individuals had a median of 17 times higher RBD antibody levels and a similar degree of increased neutralization activities against RBD-ACE2 binding than those from natural infections. Our data showed that N501Y RBD had fivefold higher ACE2 binding than the original variant. While some antisera from naturally infected subjects had substantially reduced neutralization ability against N501Y RBD, all blood samples from vaccinated individuals were highly effective in neutralizing it. Thus, our data indicates that mRNA vaccination may generate more</p>	<p><b>COMMENTO :</b> Studio in vitro volto a quantificare il titolo anticorpale e la capacità neutralizzante di due popolazioni : vaccinati con due dosi di composto a m-RNA e pazienti convalescenti COVID-19, in un contesto epidemiologico caratterizzato da numerose varianti del virus, alcune delle quali con mutazioni del RBD-ACE2, particolarmente virulente. Un totale di 41 campioni di siero sono stati acquisiti da pazienti con COVID-19 accertato e ulteriori campioni sono stati prelevati ad una popolazione di 28 persone vaccinate con due dosi di Pfizer o Moderna. Nei campioni di siero di questi ultimi sono stati riscontrati valori di anticorpi anti-RBD con una mediana 17 volte superiore rispetto a quelli di pazienti con infezione naturale, con una sovrapponibile capacità neutralizzante contro RBD-ACE2. Inoltre è stata valutata la capacità di neutralizzazione nei confronti della variante N501Y dei convalescenti e dei pazienti vaccinati. I risultati hanno mostrato una ridotta capacità di</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

neutralizing RBD antibodies than natural immunity. It further suggests a potential need to maintain high RBD antibody levels to control the more infectious SARS-CoV-2 variants.

neutralizzazione contro il RBD di N501Y in tutti i campioni di sangue dei pazienti convalescenti, contro una elevata capacità di neutralizzazione nei pazienti vaccinati. Le limitazioni dello studio riguardano l'impossibilità di rappresentare nel modello utilizzato la struttura tridimensionale della proteina spike virale e dell'ACE2, la densità superficiale di entrambe le molecole e il processo di ingresso nella cellula del virus. Inoltre i profili di mutazione del virus sono estremamente semplificati in tale modello.

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 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>Jonas Schuhenn et al.</p> <p>Differential interferon-<math>\alpha</math> subtype induced immune signatures are associated with suppression of SARS-CoV-2 infection</p> <p>Proc Natl Acad Sci U S A</p> <p><a href="https://www.pnas.org/content/pnas/119/8/e2111600119.full.pdf">https://www.pnas.org/content/pnas/119/8/e2111600119.full.pdf</a></p>	<p>Abstract</p> <p>Type I interferons (IFN-I) exert pleiotropic biological effects during viral infections, balancing virus control versus immune-mediated pathologies, and have been successfully employed for the treatment of viral diseases. Humans express 12 IFN-alpha (<math>\alpha</math>) subtypes, which activate downstream signaling cascades and result in distinct patterns of immune responses and differential antiviral responses. Inborn errors in IFN-I immunity and the presence of anti-IFN autoantibodies account for very severe courses of COVID-19; therefore, early administration of IFN-I may be protective against life-threatening disease. Here we comprehensively analyzed the antiviral activity of all IFN<math>\alpha</math> subtypes against severe acute respiratory syndrome</p>	<p>Gli interferoni di tipo I (IFN-I) presentano vari effetti biologici nel corso delle infezioni virali e sono stati utilizzati con successo per il trattamento delle malattie causate da virus. In questo studio è stata analizzata l'attività antivirale di tutti i sottotipi di IFN<math>\alpha</math> umani contro la polmonite da SARS-CoV-2 per esplorare il loro potenziale terapeutico. I dati forniscono un modello sistemico delle risposte antivirali mediate da IFN-I, che potrebbe aiutare a identificare gli effettori cellulari chiave su cui indirizzare nuovi approcci terapeutici contro l'infezione da SARS-CoV-2.</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

	<p>coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to identify the underlying immune signatures and explore their therapeutic potential. Prophylaxis of primary human airway epithelial cells (hAEC) with different IFN<math>\alpha</math> subtypes during SARS-CoV-2 infection uncovered distinct functional classes with high, intermediate, and low antiviral IFNs. In particular, IFN<math>\alpha</math>5 showed superior antiviral activity against SARS-CoV-2 infection in vitro and in SARS-CoV-2-infected mice in vivo. Dose dependency studies further displayed additive effects upon coadministration with the broad antiviral drug remdesivir in cell culture. Transcriptomic analysis of IFN-treated hAEC revealed different transcriptional signatures, uncovering distinct, intersecting, and prototypical genes of individual IFN<math>\alpha</math> subtypes. Global proteomic analyses systematically assessed the abundance of specific antiviral key effector molecules which are involved in IFN-I signaling pathways, negative regulation of viral processes, and immune effector processes for the potent antiviral IFN<math>\alpha</math>5. Taken together, our data provide a systemic, multimodular definition of antiviral host responses mediated by defined IFN-I. This knowledge will support the development of novel therapeutic approaches against SARS-CoV-2.</p>	
<p>Petersen et al.  Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized</p>	<p>Abstract Aims Long-term sequelae may occur after SARS-CoV-2 infection. We comprehensively assessed organ-specific functions in individuals after mild to moderate SARS-CoV-2 infection</p>	<p>In questo studio sono state valutate le funzioni organo-specifiche dopo un'infezione da lieve a moderata da SARS-CoV-2 rispetto ai controlli. I risultati hanno evidenziato che un'infezione lieve-moderata è associata a alterazioni multiorgano subcliniche che riguardano principalmente la funzionalità respiratoria, cardiaca, della coagulazione e</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme

European Heart Journal

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8755397/pdf/ehab914.pdf>

compared with controls from the general population.

### Methods and results

Four hundred and forty-three mainly non-hospitalized individuals were examined in median 9.6 months after the first positive SARS-CoV-2 test and matched for age, sex, and education with 1328 controls from a population-based German cohort. We assessed pulmonary, cardiac, vascular, renal, and neurological status, as well as patient-related outcomes. Bodyplethysmography documented mildly lower total lung volume (regression coefficient  $-3.24$ , adjusted  $P=0.014$ ) and higher specific airway resistance (regression coefficient  $8.11$ , adjusted  $P=0.001$ ) after SARS-CoV-2 infection. Cardiac assessment revealed slightly lower measures of left (regression coefficient for left ventricular ejection fraction on transthoracic echocardiography  $-0.93$ , adjusted  $P=0.015$ ) and right ventricular function and higher concentrations of cardiac biomarkers (factor  $1.14$  for high-sensitivity troponin,  $1.41$  for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, adjusted  $P\leq 0.01$ ) in post-SARS-CoV-2 patients compared with matched controls, but no significant differences in cardiac magnetic resonance imaging findings. Sonographically non-compressible femoral veins, suggesting deep vein thrombosis, were substantially more frequent after SARS-CoV-2 infection (odds ratio  $2.68$ , adjusted  $P<0.001$ ). Glomerular filtration rate (regression coefficient  $-2.35$ , adjusted  $P=0.019$ ) was lower in post-SARS-CoV-2 cases. Relative brain volume, prevalence of cerebral

renale. Non sono state osservate associazioni con alterazioni cerebrali strutturali, neurocognitive o deterioramento della qualità della vita. Importante è dunque effettuare screening sistematico delle funzionalità organo-specifiche anche dopo un'infezione lieve o moderata da Sars-CoV-2.

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

	<p>microbleeds, and infarct residuals were similar, while the mean cortical thickness was higher in post-SARS-CoV-2 cases. Cognitive function was not impaired. Similarly, patient-related outcomes did not differ.</p> <p>Conclusion Subjects who apparently recovered from mild to moderate SARS-CoV-2 infection show signs of subclinical multi-organ affection related to pulmonary, cardiac, thrombotic, and renal function without signs of structural brain damage, neurocognitive, or quality-of-life impairment. Respective screening may guide further patient management.</p>	
<p>Steven Chee Loon Lim et al.</p> <p>Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities The I-TECH Randomized Clinical Trial</p> <p>JAMA Intern Med</p> <p><a href="https://jamanetwork.com/journals/jamainterna">https://jamanetwork.com/journals/jamainterna</a></p>	<p>Abstract</p> <p>Importance Ivermectin, an inexpensive and widely available antiparasitic drug, is prescribed to treat COVID-19. Evidence-based data to recommend either for or against the use of ivermectin are needed.</p> <p>Objective To determine the efficacy of ivermectin in preventing progression to severe disease among high-risk patients with COVID-19.</p> <p>Design, Setting, and Participants The Ivermectin Treatment Efficacy in COVID-19 High-Risk Patients (I-TECH) study was an open-label randomized clinical trial conducted at 20 public hospitals and a COVID-19 quarantine center in Malaysia between May 31 and October 25, 2021. Within the first week of patients' symptom onset, the study enrolled patients 50 years and older with laboratory-confirmed COVID-19, comorbidities, and mild to moderate disease.</p>	<p>Trial clinico randomizzato condotto su pazienti affetti da COVID19 ad alto rischio di progression verso la malattia severa trattati con l'aggiunta di ivermectina per 5 giorni somministrata per via orale durante la prima settimana di malattia.</p> <p>I risultati hanno mostrato che l'aggiunta di ivermectina allo standard of care non era associata a una riduzione del rischio di sviluppare una malattia grave.</p> <p>Pertanto i risultati dello studio non supportano l'utilizzo di ivermectina per i pazienti con COVID-19.</p>



## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

Imedicine/fullarticle/27  
89362

**Interventions** Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either oral ivermectin, 0.4 mg/kg body weight daily for 5 days, plus standard of care (n=241) or standard of care alone (n=249). The standard of care consisted of symptomatic therapy and monitoring for signs of early deterioration based on clinical findings, laboratory test results, and chest imaging.

**Main Outcomes and Measures** The primary outcome was the proportion of patients who progressed to severe disease, defined as the hypoxic stage requiring supplemental oxygen to maintain pulse oximetry oxygen saturation of 95% or higher. Secondary outcomes of the trial included the rates of mechanical ventilation, intensive care unit admission, 28-day in-hospital mortality, and adverse events.

**Results** Among 490 patients included in the primary analysis (mean [SD] age, 62.5 [8.7] years; 267 women [54.5%]), 52 of 241 patients (21.6%) in the ivermectin group and 43 of 249 patients (17.3%) in the control group progressed to severe disease (relative risk [RR], 1.25; 95% CI, 0.87-1.80; P=.25). For all prespecified secondary outcomes, there were no significant differences between groups. Mechanical ventilation occurred in 4 (1.7%) vs 10 (4.0%) (RR, 0.41; 95% CI, 0.13-1.30; P=.17), intensive care unit admission in 6 (2.4%) vs 8 (3.2%) (RR, 0.78; 95% CI, 0.27-2.20; P=.79), and 28-day in-hospital death in 3 (1.2%) vs 10 (4.0%) (RR, 0.31; 95% CI, 0.09-1.11; P=.09). The most common adverse event reported was diarrhea (14 [5.8%] in the ivermectin group and 4 [1.6%] in the control group).

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

	<p>Conclusions and Relevance In this randomized clinical trial of high-risk patients with mild to moderate COVID-19, ivermectin treatment during early illness did not prevent progression to severe disease. The study findings do not support the use of ivermectin for patients with COVID-19.</p>	
<p>Gretel Sanabria Diaz et al.</p> <p>Brain cortical changes are related to inflammatory biomarkers in hospitalized SARS-CoV-2 patients with neurological symptoms</p> <p>Medrxiv.org</p> <p><a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.13.22270662v1.full.pdf">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.13.22270662v1.full.pdf</a></p>	<p>Increasing evidence shows that the brain is a target of SARS-CoV-2. However, the consequences of the virus on the cortical regions of hospitalized patients are currently unknown. The purpose of this study was to assess brain cortical gray matter volume (GMV), thickness (Th), and surface area (SA) characteristics in SARS-CoV-2 hospitalized patients with a wide range of neurological symptoms and their association with clinical indicators of inflammatory processes. A total of 33 patients were selected from a prospective, multicenter, cross-sectional study during the ongoing pandemic (August 2020-April 2021) at Basel University Hospital (clinicaltrials.gov NCT04472013). Retrospectively biobank, age- and sex-matched healthy controls with the same image protocol served as controls group. For each anatomical T1w MPRAGE image, the Th and GMV segmentation were performed with the FreeSurfer-5.0. Cortical measures were compared between groups using a linear regression model. The covariates were age, gender, age*gender, MRI magnetic field strength, and total intracranial volume/mean Th/Total SA. The association between cortical features and laboratory variables was assessed using partial correlation adjusting for the same covariates. P-values were adjusted using false discovery rate</p>	<p>Studio prospettico multicentrico condotto su 33 pazienti con lo scopo di valutare le alterazioni corticali cerebrali in pazienti affetti da Sars-CoV2 ricoverati e con sintomi neurologici. Sono state evidenziate alterazioni della corteccia orbitofrontale, cingolata e temporale con associate alterazioni liquorali (aumento delle proteine e del rapporto fra proteine liquorali e sieriche), suggerendo che l'infiammazione innescata dal virus provochi danni neurotossici in alcune aree corticali.</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

	<p>(FDR). Our findings revealed no significant differences between groups in age, gender, Total GMV, Th, and SA (all <math>P &gt; .05</math>). Patients showed lower GMV in orbitofrontal and cingulate regions. In a subgroup of patients (with CSF-study), we found a significant association between a decreased cortical volume and thickness in frontal, fronto-orbital, and temporal regions and increased CSF protein, CSF blood/albumin ratio, and CSF EN-RAGE levels. Our data suggest that viral-triggered inflammation leads to increased neurotoxic damage in some cortical areas.</p>	
<p>Jennifer Hammond et al.</p> <p>Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19</p> <p>The New England Journal of Medicine</p> <p><a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMOA2118542?articleTools=true">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMOA2118542?articleTools=true</a></p>	<p><b>BACKGROUND</b></p> <p>Nirmatrelvir is an orally administered severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 main protease (Mpro) inhibitor with potent pan-human-coronavirus activity in vitro.</p> <p><b>METHODS</b></p> <p>We conducted a phase 2–3 double-blind, randomized, controlled trial in which symptomatic, unvaccinated, nonhospitalized adults at high risk for progression to severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) were assigned in a 1:1 ratio to receive either 300 mg of nirmatrelvir plus 100 mg of ritonavir (a pharmacokinetic enhancer) or placebo every 12 hours for 5 days. Covid-19–related hospitalization or death from any cause through day 28, viral load, and safety were evaluated.</p> <p><b>RESULTS</b></p> <p>A total of 2246 patients underwent randomization; 1120 patients received nirmatrelvir plus ritonavir (nirmatrelvir</p>	<p>Trial di fase 2-3 in doppio cieco, randomizzato e controllato in cui adulti sintomatici, non vaccinati e non ospedalizzati, ad alto rischio di progressione verso una forma grave di Covid-19 sono stati assegnati in rapporto 1:1 a ricevere 300 mg di nirmatrelvir per via orale (inibitore della proteasi principale Mpro con una potente attività in vitro contro i coronavirus umani), più 100 mg di ritonavir o placebo.</p> <p>I risultati hanno mostrato che il trattamento di adulti con COVID-19 sintomatici con nirmatrelvir più ritonavir è associato ad una riduzione del rischio di progressione a COVID-19 severo dell'89% rispetto al gruppo trattato con placebo, con un buon profilo di sicurezza.</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

group) and 1126 received placebo (placebo group). In the planned interim analysis of patients treated within 3 days after symptom onset (modified intention-to treat population, comprising 774 of the 1361 patients in the full analysis population), the incidence of Covid-19–related hospitalization or death by day 28 was lower in the nirmatrelvir group than in the placebo group by 6.32 percentage points (95% confidence interval [CI], –9.04 to –3.59;  $P < 0.001$ ; relative risk reduction, 89.1%); the incidence was 0.77% (3 of 389 patients) in the nirmatrelvir group, with 0 deaths, as compared with 7.01% (27 of 385 patients) in the placebo group, with 7 deaths. Efficacy was maintained in the final analysis involving the 1379 patients in the modified intention-to-treat population, with a difference of –5.81 percentage points (95% CI, –7.78 to –3.84;  $P < 0.001$ ; relative risk reduction, 88.9%). All 13 deaths occurred in the placebo group. The viral load was lower with nirmatrelvir plus ritonavir than with placebo at day 5 of treatment, with an adjusted mean difference of –0.868 log<sub>10</sub> copies per milliliter when treatment was initiated within 3 days after the onset of symptoms. The incidence of adverse events that emerged during the treatment period was similar in the two groups (any adverse event, 22.6% with nirmatrelvir plus ritonavir vs. 23.9% with placebo; serious adverse events, 1.6% vs. 6.6%; and adverse events leading to discontinuation of the drugs or placebo, 2.1% vs. 4.2%). Dysgeusia (5.6% vs. 0.3%) and diarrhea (3.1% vs. 1.6%) occurred more frequently with nirmatrelvir plus ritonavir than with placebo.

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

	<p>CONCLUSIONS</p> <p>Treatment of symptomatic Covid-19 with nirmatrelvir plus ritonavir resulted in a risk of progression to severe Covid-19 that was 89% lower than the risk with placebo, without evident safety concerns. (Supported by Pfizer; ClinicalTrials.gov number, NCT04960202. opens in new tab.)</p>	
<p>Selina Kikkenborg Berg et al.</p> <p>Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study</p> <p>The Lancet Child Adolesc Health</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-4642%2822%2900004-9">https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-4642%2822%2900004-9</a></p>	<p>Background</p> <p>Many adolescents have been affected by the COVID-19 pandemic either directly by being infected with the virus or indirectly by lockdowns and restrictions influencing normal living. We aimed to investigate health, including symptoms of long COVID, in adolescents (aged 15–18 years) who tested positive for SARS-CoV-2 compared with a control group.</p> <p>Methods</p> <p>LongCOVIDKidsDK was a national, cross-sectional study carried out in Denmark, which included SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls. All Danish adolescents aged 15–18 years with a positive SARS-CoV-2 test during the period Jan 1, 2020, to July 12, 2021, and a control group matched (1:4) by age and sex were sent a survey from July 20, 2021. Participants had until Sept 15, 2021, to respond. Symptoms associated with COVID-19, school attendance, and health-related quality of life were investigated using ancillary questions and validated questionnaires (Paediatric Quality of Life Inventory [PedsQL] and Children's Somatic Symptoms Inventory-24 [CSSI-24]). Statistical analyses included descriptive statistics and logistic regression. This study is registered at ClinicalTrials.gov, NCT04786353.</p>	<p>Studio trasversale condotto in Danimarca (LongCOVIDKidsDK) in cui è stata indagata la persistenza di sintomi e la qualità della vita dopo l'infezione da Sars-CoV-2 negli adolescenti (15-18 anni) rispetto a un gruppo di controllo. Questo studio ha il più lungo tempo di follow-up (oltre 12 mesi) e la coorte più numerosa (6630 nel gruppo di casi e 21640 nel gruppo di controllo).</p> <p>Gli adolescenti che hanno avuto un'infezione da Sars-CoV2 avevano maggiori probabilità di avere sintomi di lunga durata, ma riportavano migliori punteggi in termini di qualità della vita. Inoltre, il gruppo degli adolescenti con Long Covid ha registrato un numero maggiore di giorni di malattia e di assenze scolastiche rispetto al gruppo di controllo.</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

### Findings

24315 adolescents with a positive SARS-CoV-2 test (case group) and 97257 matched controls were invited to participate. 3013 matched controls were excluded because of suspected SARS-CoV-2 infection. 6630 (27.3%) responded in the case group and 21640 (22.3%) responded and were eligible to participate in the control group. Across both groups, median age was 17.6 years (IQR 16.4–18.5), 16277 (57.6%) of 28270 responders were female, and 11993 (42.4%) were male. Participants in the case group had greater odds of having at least one long COVID symptom lasting at least 2 months compared with the control group (3159 [61.9%] vs 12340 [57.0%], odds ratio 1.22 [95% CI 1.15–1.30];  $p < 0.0001$ ). Participants in the case group reported significantly lower symptom scores (ie, less somatic distress) on the CSSI-24 than in the control group: mean 10.7 (SD 11.4, median 7.0 [IQR 2.0–15.0]) versus 11.9 (10.6, 9.0 [4.0–17.0];  $p < 0.0001$ ). Participants in the case group had better quality of life scores on the PedsQL than in the control group: physical functioning mean score 88.7 (SD 13.9, median 93.8 [IQR 84.4–100.0]) versus 86.5 (14.3, 90.6 [81.3–96.9];  $p < 0.0001$ ); emotional functioning 77.1 (20.3, 80.0 [65.0–95.0]) versus 71.7 (21.4, 75.0 [60.0–90.0];  $p < 0.0001$ ); social functioning 93.1 (12.5, 100.0 [90.0–100.0]) versus 88.4 (16.2, 95.0 [80.0–100.0];  $p < 0.0001$ ); and school functioning 66.9 (22.5, 65.0 [60.0–85.0]) versus 62.9 (22.1, 65.0 [50.0–80.0];  $p < 0.0001$ ). More participants in the case group than in the control group reported 16 or more sick days (1205

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

	<p>[18.2%] vs 2518 [11.6%]; <math>p &lt; 0.0001</math>) and 16 or more days of school absence (695 [10.5%] vs 1777 [8.2%]; <math>p &lt; 0.0001</math>).</p> <p>Interpretation</p> <p>Participants with SARS-CoV-2-positive tests had more long-lasting symptoms and sick leave, whereas participants in the control group had more short-lasting symptoms and worse quality of life. Knowledge of long COVID in adolescents is important to guide clinical recognition and management of this condition.</p>	
<p>Paolo Boscolo Rizzo et al.</p> <p>COVID-19-related Smell and Taste Impairment with Widespread Diffusion of SARS-CoV-2 Omicron Variant</p> <p>Medrxiv.org</p> <p><a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.17.22271116v1.full.pdf">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.17.22271116v1.full.pdf</a></p>	<p>Background. The aim of this study was to estimate the prevalence of self-reported chemosensory dysfunction in a study cohort of subjects who developed a mild-to-moderate COVID-19 in the period from January 17, 2022 to February 4, 2022 (Omicron proxy period) and compared that with a historical series of patients tested positive for SARS-CoV-2 infection between March and April, 2020 (comparator period).</p> <p>Methods. Prospective study based on the sinonasal outcome tool 22 (SNOT-22), item "sense of smell or taste" and additional outcomes.</p> <p>Results. Patients' characteristics and clinical presentations of COVID-19 were evaluated and compared in 779 patients, 338 of the study cohort and 441 of the historical series. The prevalence of self-reported chemosensory dysfunction during the proxy Omicron period (32.5%; 95% CI, 27.6-37.8) was significantly lower from that during the comparator period (66.9%; 95% CI, 62.3-71.3) (<math>p &lt; .001</math>). 24.6% (95% CI, 20.1-29.5) of patients reported an altered sense of smell</p>	<p>Studio prospettico condotto per stimare la prevalenza della disfunzione chemiosensoriale di olfatto e gusto auto-riferita in una coorte di studio di soggetti che hanno sviluppato COVID-19 in forma da lieve a moderata nel gennaio-febbraio 2022 (periodo di diffusione della variante Omicron) e confrontato con una coorte di pazienti risultati positivi all'infezione da SARS-CoV-2 tra marzo e aprile 2020. Si è dimostrata una riduzione significativa della prevalenza e della gravità della disfunzione olfattiva e gustativa associata a COVID-19 con l'avvento della variante Omicron.</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

during the proxy Omicron period compared to 62.6% (95% CI, 57.9-67.1) during the comparator period ( $p < .001$ ). Similarly, the prevalence of an altered sense of taste dropped from 57.4% (95% CI, 52.6-62.0) during the comparator period to 26.9% (95% CI, 22.3-32.0) during the proxy Omicron period ( $p < .001$ ). The severity of chemosensory dysfunction was lower in proxy Omicron period compared to comparator period ( $p < .001$ ).

Conclusions. The prevalence and the severity of COVID-19 associated smell and taste dysfunction has dropped significantly with the advent of the Omicron variant.



## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

SANITA' PUBBLICA, EPIDEMIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA BIOMOLECOLARE

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO
<p>Altarawneh HN; et al.</p> <p>NEJM</p> <p>Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection</p> <p><a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2200133">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2200133</a></p>	<p>Abstract not available.</p>	<p>Grosso studio caso-controllo condotto in Qatar su dati estratti da un database nazionale, analizzante il rischio di re-infezione (definito come tampone PCR nuovamente positivo a distanza di almeno 90 giorni da una positività precedente) da variante Omicron in seguito ad infezione da una diversa variante, escludendo dall'analisi gli individui vaccinati. Casi (PCR + con meno di 30 cicli di replicazione) e controlli (PCR -) sono stati appaiati per genere, classe di età, nazionalità, e data di positivizzazione.</p> <p>Nei risultati, l'intervallo di tempo mediano tra infezione iniziale e reinfezione è stato, rispettivamente, 279, 254 e 314 giorni per le varianti Alpha, Delta e Omicron. Invece, l'efficacia di una iniziale infezione nel prevenire l'incidenza di re-infezione si è dimostrata del 90% e 96% nei confronti delle varianti Alpha e Delta, mentre solo del 56% nei confronti</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

		<p>della variante Omicron. Infine, l'efficacia nel prevenire la malattia severa si è dimostrata essere, rispettivamente, del 70%, 100% e 88% per le varianti Alpha, Delta e Omicron.</p>
<p>Marcotte H et al. iScience Immunity to SARS-CoV-2 up to 15 months after infection <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258900422200013X">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258900422200013X</a></p>	<p>Information concerning the longevity of immunity to SARS-CoV-2 following natural infection may have considerable implications for durability of immunity induced by vaccines. Here, we monitored the SARS-CoV-2 specific immune response in COVID-19 patients followed up to 15 months after symptoms onset. Following a peak at day 15–28 postinfection, the IgG antibody response and plasma neutralizing titers gradually decreased over time but stabilized after 6 months. Compared to G614, plasma neutralizing titers were more than 8-fold lower against variants Beta, Gamma, and Delta. SARS-CoV-2-specific memory B and T cells persisted in the majority of patients up to 15 months although a significant decrease in specific T cells, but not B cells, was observed between 6 and 15 months. Antiviral specific immunity, especially memory B cells in COVID-19 convalescent patients, is long-lasting, but some variants of concern may at least</p>	<p>Studio esplorante la durata dell'immunità umorale e cellulare fino a 15 mesi dopo la diagnosi di infezione da SARS-CoV2. In questa analisi, condotta su campioni raccolti tra gennaio e giugno 2021 in Italia e Svezia, la risposta anticorpale IgG mediata ha raggiunto il suo picco dopo 15-28 giorni dall'infezione, per poi ridursi gradualmente e raggiungere il suo plateau a distanza di 6 mesi. A differenza della variante G614, i titoli di anticorpi neutralizzanti prodotti in risposta alle infezioni da variante Beta, Gamma e Delta si sono dimostrati fino a 8 volte inferiori. Per quanto riguarda l'immunità cellulare, invece, il numero delle cellule T, ma non delle cellule B, si è ridotto significativamente tra i mesi 6 e 15.</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

	<p>partially escape the neutralizing activity of plasma antibodies.</p>	
<p>Scozzari G et al.</p> <p>Viruses</p> <p>Prevalence, Persistence, and Factors Associated with SARS-CoV-2 IgG Seropositivity in a Large Cohort of Healthcare Workers in a Tertiary Care University Hospital in Northern Italy</p> <p><a href="https://www.mdpi.com/1999-4915/13/6/1064">https://www.mdpi.com/1999-4915/13/6/1064</a></p>	<p>This observational study evaluated SARS-CoV-2 IgG seroprevalence and related clinical, demographic, and occupational factors among workers at the largest tertiary care University-Hospital of Northwestern Italy and the University of Turin after the first pandemic wave of March–April 2020. Overall, about 10,000 individuals were tested; seropositive subjects were retested after 5 months to evaluate antibodies waning. Among 8769 hospital workers, seroprevalence was 7.6%, without significant differences related to job profile; among 1185 University workers, 3.3%. Self-reporting of COVID-19 suspected symptoms was significantly associated with positivity (Odds Ratio (OR) 2.07, 95%CI: 1.76–2.44), although 27% of seropositive subjects reported no previous symptom. At multivariable analysis, contacts at work resulted in an</p>	<p>Questo studio retrospettivo osservazionale condotto su 8769 operatori sanitari della “Città della Salute e della Scienza” e 1185 dipendenti dell’Università degli Studi di Torino. In totale, la sieroprevalenza tra gli operatori sanitari è stata del 7.6%, mentre la sieroprevalenza tra i dipendenti universitari del 3.3% e, complessivamente, il 27% dei soggetti sieropositivi non ha mai riportato sintomi. All’analisi multivariata, i contatti sul posto di lavoro hanno rappresentato un eccesso di rischio del 69%, mentre prestare servizio in un reparto COVID un eccesso di rischio del 24%, ma i contatti in ambiente extra-lavorativo hanno rappresentato un aumento del rischio del 500%. Curiosamente, essere fumatore attivo è risultato inversamente associato a sieroconversione.</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

	<p>increased risk of 69%, or 24% for working in a COVID ward; contacts in the household evidenced the highest risk, up to more than five-fold (OR 5.31, 95%CI: 4.12–6.85). Compared to never smokers, being active smokers was inversely associated with seroprevalence (OR 0.60, 95%CI: 0.48–0.76). After 5 months, 85% of previously positive subjects still tested positive. The frequency of SARS-CoV-2 infection among Health Care Workers was comparable with that observed in surveys performed in Northern Italy and Europe after the first pandemic wave. This study confirms that infection frequently occurred as asymptomatic and underlines the importance of household exposure, seroprevalence.</p>	
<p>Baker MA et al.;</p> <p>Clinical Infectious Diseases</p> <p>Rapid control of hospital-based SARS-CoV-2 Omicron clusters through daily testing and</p>	<p>The highly contagious SARS-CoV-2 Omicron variant increases risk for nosocomial transmission despite universal masking, admission testing, and symptom screening. We report large increases in hospital-onset infections and 2 unit-based clusters. The clusters rapidly abated after</p>	<p>Studio osservazionale condotto in un ospedale di Boston, Stati Uniti, in cui, a partire da dicembre 2021, sono stati identificati numerosi di cluster di COVID-19 tra il personale sanitario. Un caso di trasmissione nosocomiale, in questo studio, è stato definito con il riscontro di tampone PCR + consecutivo ad almeno 2 tamponi PCR -. In questo lavoro, gli autori ipotizzano che l'aumento dell'incidenza dei casi di COVID-19 tra il personale rifletta, da un lato, una maggiore diffusione dell'infezione a livello comunitario, una maggiore infettività della variante Omicron e, di conseguenza, un maggiore numero di casi di COVID-19 asintomatico tra il</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

<p>universal use of N95 respirators</p> <p><a href="https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciac113/6523822">https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciac113/6523822</a></p>	<p>instituting universal N95 respirators and daily testing. Broader use of these strategies may prevent nosocomial transmissions.</p>	<p>personale sanitario.</p> <p>Nei due cluster Omicron così identificati, autori riportano come siano stati rapidamente abbattuti anche grazie all'utilizzo dei respiratori N95, che offrono al contempo una maggiore controllo della diffusione delle particelle virali dei soggetti infetti e una maggiore protezione dei soggetti non infetti.</p>
<p>Konig S. et al.;</p> <p>JAMA</p> <p>A Comparative Analysis of In-Hospital Mortality per Disease Groups in Germany Before and During the COVID-19 Pandemic From 2016 to 2020</p> <p><a href="https://jamanetwork.com/journal/s/jamanetworkopen/fullarticle/2789056">https://jamanetwork.com/journal/s/jamanetworkopen/fullarticle/2789056</a></p>	<p><b>Importance</b> Throughout the ongoing SARS-CoV-2 pandemic, it has been critical to understand not only the viral disease itself but also its implications for the overall health care system. Reports about excess mortality in this regard have mostly focused on overall death counts during specific pandemic phases.</p> <p><b>Objective</b> To investigate hospitalization rates and compare in-hospital mortality rates with absolute mortality incidences across a broad spectrum of diseases, comparing 2020 data with those of pre-pandemic years.</p> <p><b>Design,</b> Retrospective, cross-sectional, multicentric analysis of administrative data from 5 821 757 inpatients admitted from January 1, 2016, to December 31, 2020, to 87 German Helios primary to tertiary</p>	<p>Studio cross-sectional analizzante i dati di quasi sei milioni di pazienti ricoverati, tra gennaio 2016 e dicembre 2020 in 87 ospedali tedeschi, al fine di identificare un eventuale eccesso di mortalità patologia-specifico intercorso con l'arrivo della pandemia.</p> <p>In termini di incidenza, il 2020, se paragonato agli anni 2016-2019, si è caratterizzato da un aumento delle diagnosi di malattie respiratorie, affiancato da una riduzione dell'incidenza di patologie di altra natura. Tuttavia, una volta esclusi i pazienti COVID dall'analisi, la mortalità nel 2020 è risultata inferiore sia per l'intera coorte che nel sottogruppo delle patologie respiratorie.</p>

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

care hospitals.

**Exposures** Exposure to SARS-CoV-2.

**Main Outcomes and**

**Measures** Administrative data were analyzed from January 1, 2016, to March 31, 2021, as a consecutive sample for all inpatients. Disease groups were defined according to *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10; German modification)* encoded main discharge diagnoses. Incidence rate ratios (IRRs) for hospital admissions and hospital mortality counts, as well as relative mortality risks (RMRs) comparing 2016-2019 with 2020 (exposure to the SARS-CoV-2 pandemic), were calculated with Poisson regression with log-link function.

**Results** Data were examined for 5 821 757 inpatients (mean [SD] age, 56.4 [25.3] years; 51.5% women), including 125 807 in-hospital deaths. Incidence rate ratios for hospital admissions were associated with a significant reduction for all

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

investigated disease groups (IRR, 0.82; 95% CI, 0.79-0.86;  $P < .001$ ). After adjusting for age, sex, the Elixhauser Comorbidity Index score, and SARS-CoV-2 infections, RMRs were associated with an increase in infectious diseases (RMR, 1.28; 95% CI, 1.21-1.34;  $P < .001$ ), musculoskeletal diseases (RMR, 1.19; 95% CI, 1.04-1.36;  $P = .009$ ), and respiratory diseases (RMR, 1.09; 95% CI, 1.05-1.14;  $P < .001$ ) but not for the total cohort (RMR, 1.00; 95% CI, 0.99-1.02;  $P = .66$ ). Regarding in-hospital mortality, IRR was associated with an increase within the *ICD-10* chapter of respiratory diseases (IRR, 1.28; 95% CI, 1.13-1.46;  $P < .001$ ) in comparing 2020 with 2016-2019, in contrast to being associated with a reduction in IRRs for the overall cohort and several other subgroups. After exclusion of patients with SARS-CoV-2 infections, IRRs were associated with a reduction in absolute in-hospital mortality for the overall cohort (IRR, 0.78; 95% CI, 0.72-0.84;  $P < .001$ ) and

## REPORT COVID-19 (SETTIMANA 21-27 FEBBRAIO 2022)

the subgroup of respiratory diseases (IRR, 0.83; 95% CI, 0.74-0.92;  $P < .001$ ).

**Conclusions and Relevance** This cross-sectional study of inpatients from a multicentric German database suggests that absolute in-hospital mortality for 2020 across disease groups was not higher compared with previous years. Higher IRRs of in-hospital deaths observed in patients with respiratory diseases were likely associated with individuals with SARS-CoV-2 infections.