

VIROLOGIA E DIAGNOSTICA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO TACCARI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Simon-Loriere E et al. Nat Rev Microbiol. Towards SARS-CoV-2 serotypes? https://www.nature.com/articles/s41579-022-00708-x.pdf</p>	<p>Abstract The magnitude of immune evasion of Omicron raises the question whether it should be considered as a distinct SARS-CoV-2 serotype. Here, we discuss lines of evidence in support or against the concept of SARS-CoV-2 serotypes, and the implications of this classification.</p>	<p>Articolo della sezione “Comment” di Nature Review Microbiology sulla possibilità di considerare la variante Omicron un possibile sierotipo alternativo di virus SARS-CoV-2. L’elevato numero di mutazioni della proteina spike della variante Omicron contribuisce alle sue differenze funzionali e strutturali, in termine di fitness e di tropismo, che in parte sono responsabili della riduzione del 50-90% del rischio di ospedalizzazione e della mortalità, rispetto alla variante Delta. In virtù dei loro elevati cambiamenti a livello genico e della loro estensiva diffusione, sono state nominate attualmente cinque “Variant Of Concern” (VOC). Per quanto riguarda la VOC Omicron essa possiede tre “sublineages” (BA.1, BA.2, BA.3); tenendo anche conto delle franche variazioni biologiche, gli autori riterrebbero che Omicron meriti di essere considerata un sierotipo distinto di SARS-CoV-2. Inoltre la capacità di eludere la risposta</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

		<p>anticorpale da precedente infezione o dalla vaccinazione accentuerebbero ulteriormente le differenze di Omicron con le altre varianti, avvalorando l'ipotesi di considerarla un sierotipo distinto.</p> <p>E' probabile che identificare nella variante Omicron un diverso sierotipo permetterebbe una più adeguata comprensione dei problemi di diagnosi, terapia e prevenzione attuali della COVID-19, contribuendo alla realizzazione di test antigenici rapidi, di test molecolari, di anticorpi monoclonali e di vaccini il più possibile customizzati per il particolare sierotipo bersaglio.</p>
<p>Madhi SA et al.</p> <p>Lancet.</p> <p>Decoupling of omicron variant infections and severe COVID-19.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8856666/pdf/main.pdf</p>	<p>Abstract non disponibile</p>	<p>Articolo della sezione "Commentary" della prestigiosa rivista "The Lancet" sulla crescente evidenza di divergenza fra il tasso di infezioni da variante Omicron e il tasso di forme severe di COVID-19. Secondo gli autori infatti, nonostante le multiple mutazioni a carico della proteina spike riscontrate in Omicron responsabili dell'evasione della risposta umorale neutralizzante, le precedenti infezioni da SARS-CoV-2 e la vaccinazione con doppia dose o con dose booster potrebbero conferire comunque una robusta protezione nei confronti delle forme severe della malattia causata da questa variante. Alla base di questa ipotesi si collocherebbero infatti la risposta cellulare T-mediata e la risposta umorale non neutralizzante, che sembrerebbero meno influenzate dalle multiple mutazioni della proteina spike e pertanto potrebbero conferire protezione nei confronti della Omicron. Sebbene tali conclusioni debbano essere confermate da altri studi, tale articolo rappresenta un'ulteriore ipotesi immunopatologica a sostegno della presunta ridotta virulenza della variante Omicron e dell'importanza di</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

		<p>produrre nuovi vaccini da distribuire estensivamente.</p>
<p>Currie DW et al.</p> <p>Emerg Infect Dis.</p> <p>Relationship of SARS-CoV-2 Antigen and Reverse Transcription PCR Positivity for Viral Cultures.</p> <p>https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/3/21-1747_article</p>	<p>Abstract</p> <p>We assessed the relationship between antigen and reverse transcription PCR (RT-PCR) test positivity and successful virus isolation. We found that antigen test results were more predictive of virus recovery than RT-PCR results. However, virus was isolated from some antigen-negative and RT-PCR-positive paired specimens, providing support for the Centers for Disease Control and Prevention antigen testing algorithm.</p>	<p>Studio pubblicato sulla rivista dei CDC che mira a stabilire le relazioni fra test antigenico, test molecolare e coltura virale. Sono stati raccolti nel periodo di studio 2112 coppie di campioni per esame molecolare e antigenico ; il 15.8% di queste aveva un esame molecolare positivo mentre il 12.7% una positività del test antigenico e nel 9.5% dei casi è stato isolato in coltura il virus. Dei 200 capioni dai quali è stato isolato in coltura il virus (tutti con esame molecolare positivo) il 95.5% di questi aveva un test antigenico positivo : il potere predittivo positivo del test antigenico di avere un esame coltuale positivo è risultato statisticamente superiore a quello dell'esame molecolare (71% vs 59.9%). La coltura virale è risultata inoltre positiva nel 71.5% delle coppie con antigenico e molecolare entrambi positivi, nel 13.4% delle coppie molecolare positivo/antigenico negativo e in nessuna delle due coppie con molecolare positivo e antigenico negativo. Gli autori dello studio concludono quindi che il test antigenico sembrerebbe essere un proxy di infettività più adeguato rispetto all'esame molecolare. Tale studio rappresenta un ulteriore supporto alla teoria secondo cui il test antigenico sarebbe più utile del test molecolare per stabilire l'infettività di un paziente e per decretarne pertanto la fine dell'isolamento; tuttavia, anche se più raramente, il virus potrebbe essere capace di riprodursi anche in presenza di un test antigenico negativo, evenienza che supporterebbe l'esecuzione di</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

		<p>un test molecolare in pazienti sintomatici da poche ore o asintomatici con un recentissimo contatto stretto che hanno un test antigenico negativo.</p>
<p>Osterman A et al. Med Microbiol Immunol. Impaired detection of omicron by SARS-CoV-2 rapid antigen tests. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8858605/pdf/430_2022_Article_730.pdf</p>	<p>Abstract</p> <p>Since autumn 2020, rapid antigen tests (RATs) have been implemented in several countries as an important pillar of the national testing strategy to rapidly screen for infections on site during the SARS-CoV-2 pandemic. The current surge in infection rates around the globe is driven by the variant of concern (VoC) omicron (B.1.1.529). Here, we evaluated the performance of nine SARS-CoV-2 RATs in a single-centre laboratory study. We examined a total of 115 SARS-CoV-2 PCR-negative and 166 SARS-CoV-2 PCR-positive respiratory swab samples (101 omicron, 65 delta (B.1.617.2)) collected from October 2021 until January 2022 as well as cell culture-expanded clinical isolates of both VoCs. In an assessment of the analytical sensitivity in clinical specimen, the 50% limit of detection (LoD50) ranged from 1.77×10^6 to 7.03×10^7 RNA copies subjected to the RAT for omicron compared to 1.32×10^5 to 2.05×10^6 for delta. To score positive in these point-of-care tests, up to 10-fold (LoD50) or 101-fold (LoD95) higher virus loads were required for omicron- compared to delta-containing samples. The rates of true positive test results for omicron samples in the highest virus load category (Ct values < 25) ranged between 31.4 and 77.8%, while they dropped to 0-8.3% for samples with intermediate Ct values (25-30). Of note, testing of expanded virus stocks suggested a comparable RAT sensitivity of both VoCs, questioning the predictive value of this type of in vitro-studies for clinical performance. Given their importance for national test strategies in the current omicron wave, awareness must be increased for</p>	<p>In questo studio viene valutato il potere diagnostico del test antigenico rapido, in particolare nei confronti della variante Omicron. Sono stati valutati da ottobre 2021 a gennaio 2022, con 9 differenti test antigenici, 115 campioni respiratori risultati negativi all'esame molecolare e 166 campioni respiratori risultati positivi (101 Omicron, 65 Delta); sono stati inoltre correlati agli esami colturali del virus. Affinchè risultassero positivi questi test rapidi sono state necessarie cariche virali molto più elevate per la variante Omicron che per quella Delta (10 volte maggiore per raggiungere un limite di dettabilità del 50%, 101 volte maggiore per un limite di dettabilità del 95%). Per le più alte cariche virali di Omicron (Ct<25) la positività del test antigenico variava fra il 31.4% e il 77.8% ; mentre con 25<Ct<30 il test antigenico risultava positivo nello 0%-8.3% dei casi. Dai dati presentati nello studio la sensibilità del test antigenico rapido, per quanto riguarda la variante Omicron possiede una scarsa sensibilità diagnostica, che per basse concentrazioni virali rende il test diagnostico estremamente poco utile.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

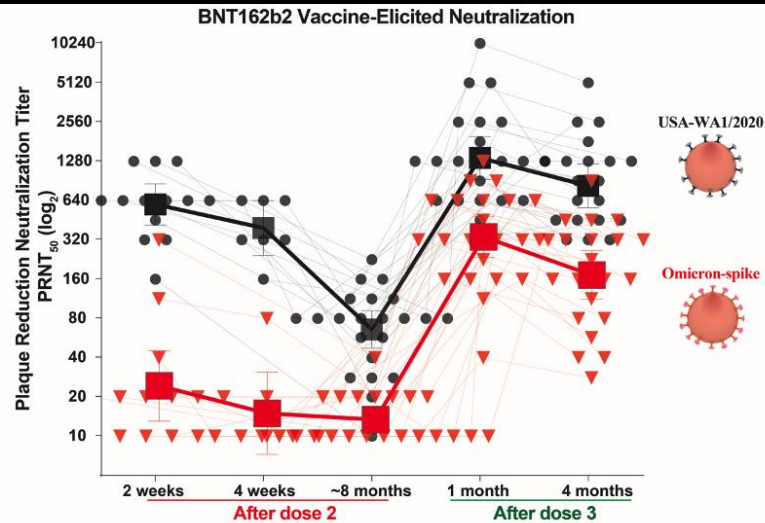
	<p>the reduced detection rate of omicron infections by RATs and a short list of suitable RATs that fulfill the minimal requirements of performance should be rapidly disclosed.</p>	
--	---	--

VACCINI

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Hongjie X. et al.</p> <p>Cell Host and Microbe</p> <p>Neutralization and durability of 2 or 3 doses of the BNT162b2 vaccine against Omicron SARS-CoV-2 (journal pre-proof)</p> <p>https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.02.015</p>	<p>Two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine is highly effective against SARS-CoV-2. Here we tested the antibody neutralization against Omicron SARS-CoV-2 after 2 and 3 doses of BNT162b2. Serum from vaccinated individuals was serially tested for their ability to neutralize wild-type SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020) and an engineered USA-WA1/2020 bearing the Omicron spike glycoprotein. At 2 or 4 weeks post-dose-2, the neutralization geometric mean titers (GMTs) against the wild-type and Omicron-spike viruses were 511 and 20, respectively; at 1 month post-dose-3, the neutralization GMTs increased to 1342 and 336; and at 4 months post-dose-3, the neutralization GMTs decreased to 820 and 171. The data support a three-dose vaccine strategy and provide a glimpse into the durability of the neutralization response against Omicron.</p>	<p>COMMENTO: studio che indaga l'attivita' neutralizzante anticorpale dei sieri di pazienti vaccinati, testandola contro la variante wild-type USA-WA1/2020 e una variante USA-WA1/2020 ingegnerizzata per esprimere la glicoproteina spike di Omicron. Tramite test in vitro, come ad esempio l'analisi su cellule Vero E6, entrambi i virus hanno mostrato rapporti di genoma virale RNA/PFU equivalenti, suggerendo infettivita' specifiche comparabili. I sieri sono stati testati a 2 o 4 settimane dopo la seconda dose, somministrata a 3 settimane dalla prima, e per quanto riguarda la terza dose, testati il giorno prima della stessa, 1 e 4 mesi dopo. A 2 o 4 settimane post seconda dose, i titoli medi geometrici di neutralizzazione (GMTs) contro il virus wild-type e il virus Omicron-spike erano rispettivamente 511 e 20; a 1 mese post terza dose, la neutralizzazione GMTs e' incrementata a</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)



1342 e 336; a 4 mesi dalla terza dose, i GMTs sono calati a 820 e 171.

A 2 o 4 settimane dopo la seconda dose, i GMT contro il virus Omicron-spike erano 25,6 volte più bassi che contro la variante wild-type, come già dimostrato in studi in letteratura.

A 1 mese dopo la terza dose, i GMTs sia contro variante wild-type che contro Omicron-spike sono aumentati di 2,6 e 16,8 volte rispetto ai corrispettivi dalle 2 alle 4 settimane post seconda dose, supportando dati preliminari che una terza dose di BNT162b2 aumenti la magnitudine e l'ampiezza della neutralizzazione già mostrata contro le varianti Delta e Beta. Da 1 a 4 mesi dopo la terza dose, i GMTs contro il virus wild-type e Omicron è diminuito di 1,6 e 2 volte, suggerendo una dinamica di decadimento anticorpale simile per entrambe le varianti, seppur sia necessario un campione più grande e osservazioni più lunghe per confermare il dato. Da ciò deriva il fatto che la terza dose di vaccino BNT162b2 possa ridurre l'impatto sulla salute della variante Omicron, specialmente sull'ospedalizzazione, come già dimostrato in altri studi.

L'utilizzo di varianti USA-WA1/2020 ingegnerizzate per esprimere la glicoproteina spike di Omicron rispetto alla variante Omicron naturale è giustificata dagli autori per la rapidità di analisi rispetto agli isolati clinici e perché il vaccino BNT162b2 colpisce solo la proteina spike (unica

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

		<p>differenza tra le due varianti in studio), eliminando tramite questa metodica le variazioni legate a mutazioni virali su altri bersagli non spike.</p> <p>LIMITAZIONI: non utilizzo di isolati clinici, non dati real-word, corto periodo di osservazione, piccolo campione, analisi solo umorale e non indagata immunita' cellulo-mediata.</p>
<p>Shinde V. et al.</p> <p>NEJM</p> <p>Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant</p> <p>DOI: 10.1056/NEJMoa2103055</p> <p>https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2103055?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed</p>	<p>BACKGROUND : The emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants threatens progress toward control of the coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic. In a phase 1–2 trial involving healthy adults, the NVX-CoV2373 nanoparticle vaccine had an acceptable safety profile and was associated with strong neutralizing-antibody and antigen-specific polyfunctional CD4+ T-cell responses. Evaluation of vaccine efficacy was needed in a setting of ongoing SARS-CoV-2 transmission. METHODS : In this phase 2a–b trial in South Africa, we randomly assigned human immunodeficiency virus (HIV)–negative adults between the ages of 18 and 84 years or medically stable HIV-positive participants between the ages of 18 and 64 years in a 1:1 ratio to receive two doses of either the NVX-CoV2373 vaccine (5 µg of recombinant spike protein with 50 µg of Matrix-M1 adjuvant) or placebo. The primary end points were safety and vaccine efficacy against laboratory-confirmed symptomatic Covid-19 at 7 days or more after the second dose among participants without previous SARS-CoV-2 infection. RESULTS : Of 6324 participants who underwent screening, 4387 received at least one injection of vaccine or placebo. Approximately 30% of the participants were seropositive for SARS-CoV-2 at</p>	<p>COMMENTO: studio clinico randomizzato controllato di fase 1-2 mirato a testare efficacia e sicurezza del vaccino NVX-CoV2373 vaccine (5 µg di proteina spike ricombinante e 50 µg di adiuvante Matrix-M1) verso placebo (rapporto 1 :1), studiato su partecipanti sani tra i 18 e gli 84 anni, seronegativi o HIV positivi con infezione controllata, in Sud Africa, arruolati tra agosto 2020 e novembre 2020. Dei 6324 partecipanti sottoposti a screening, 4387 hanno ricevuto almeno una iniezione di NVXCoV2373 o placebo (rispettivamente 2199 e 2188); 4332 partecipanti hanno ricevuto entrambe le iniezioni previste.</p> <p>Caratteristiche demografiche: l'eta' media di tutti i partecipanti era di 32.0 anni, 20% era obeso, 5.6% iperteso, 1.6% era affetto da diabete mellito. 30% circa era sieropositivo al baseline tramite valutazione degli anticorpi IgG antiSpike.</p> <p>Sicurezza: dopo la prima dose, l'evento avverso locale piu' frequente era dolore nel sito di iniezione, descritto nel 37% dei partecipanti sieronegativi e 39% dei sieropositivi nel</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

baseline. Among 2684 baseline seronegative participants (94% HIV-negative and 6% HIV-positive), predominantly mild-to-moderate Covid-19 developed in 15 participants in the vaccine group and in 29 in the placebo group (vaccine efficacy, 49.4%; 95% confidence interval [CI], 6.1 to 72.8). Vaccine efficacy among HIV-negative participants was 60.1% (95% CI, 19.9 to 80.1). Of 41 sequenced isolates, 38 (92.7%) were the B.1.351 variant. Post hoc vaccine efficacy against B.1.351 was 51.0% (95% CI, -0.6 to 76.2) among the HIV-negative participants. Preliminary local and systemic reactogenicity events were more common in the vaccine group; serious adverse events were rare in both groups. CONCLUSIONS : The NVX-CoV2373 vaccine was efficacious in preventing Covid-19, with higher vaccine efficacy observed among HIV-negative participants. Most infections were caused by the B.1.351 variant.

gruppo dei vaccinati e 15% e 16% nel gruppo placebo, rispettivamente. Dopo la seconda dose, il tasso di eventi avversi locali era simile, con una durata lievemente maggiore, comunque sotto ai 3 giorni. Nel gruppo vaccinato, l'evento avverso sistemico piu' comune dopo la prima dose e' stato cefalea (20-25%), mialgie (17-20%), astenia (12-16%), con una durata lievemente maggiore dopo la seconda dose, comunque sotto i 3 giorni. Eventi avversi di grado 3 sono stati infrequenti, con tassi simili nel gruppo placebo (13 vs. 6 eventi avversi con necessita' di intervento medico nel gruppo vaccinato vs placebo e 2 vs. 1 eventi avversi gravi rispettivamente).

Efficacia: dei 2684 partecipanti sieronegativi per SARS-CoV2 al baseline (94% HIV-negativi e 6% HIV-positivi) e che potessero essere valutati nell'analisi di efficacia dopo 28 giorni, si sono osservati 15 casi sintomatici COVID19 nel gruppo vaccino e 29 nel gruppo placebo, corrispondendo a una efficacia vaccinale di 49.4% (95% confidence interval [CI], 6.1 a 72.8), che incontra il criterio primario di efficacia nella valutazione di fase 2b. Tutti i casi di COVID nell'analisi per-protocol erano lievi-moderati, eccetto per un caso grave nel gruppo placebo. Tra i partecipanti HIV negativi, si sono osservati 11 casi COVID sintomatici nel gruppo vaccino e 27 nel placebo nei seronegativi per SARS-CoV2 al baseline, corrispondendo a un'efficacia vaccinale di 60,1%. Nei partecipanti HIV+, si sono osservati 4 casi sintomatici nel gruppo vaccino (sui 76 partecipanti) e 2 su 72 nel gruppo

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

		<p>placebo. Tra i partecipanti seronegativi per SARS-CoV2 al baseline, si sono osservati 44 casi sintomatici nei due gruppi tra il 23 novembre 2020 e il 30 dicembre 2020. Dei 41 campioni testati tramite whole-genome sequencing, 38 sono stati indentificati come attribuibili alla variante B.1.351, ampiamente diffusa nel territorio sudafricano in quel momento. L'efficacia vaccinale contro la variante B.1.351 era 51.0% (95% CI, -0.6 a 76.2) tra i partecipanti HIV negativi (11 nei vaccinati e 22 nei placebo) e 43.0% (95% CI, -9.8 a 70.4) nella popolazione combinata HIV negativa e positiva (14 e 24 rispettivamente). Pur se necessario la conferma con ulteriori studi, il vaccino NVX-CoV2373 sembra conferire un grado di cross-protezione contro varianti ad escape immune.</p> <p>LIMITAZIONI: risultati di efficacia preliminary (follow-up di 66 giorni dopo la prima dose e 45 dopo la seconda), piccolo campione per le analisi in sottogruppi, popolazione giovane e poco comorbida.</p>
<p>Ward H. et al. Nature Population antibody responses following COVID-19 vaccination in 212,102 individuals https://www.nature.co</p>	<p>Population antibody surveillance helps track immune responses to COVID-19 vaccinations at scale, and identify host factors that may affect antibody production. We analyse data from 212,102 vaccinated individuals within the REACT-2 programme in England, which uses selfadministered lateral flow antibody tests in sequential cross-sectional community samples; 71,923 (33.9%) received at least one dose of BNT162b2 vaccine and 139,067 (65.6%) received ChAdOx1. For both vaccines, antibody positivity peaks 4-5 weeks after first dose and then declines. At least</p>	<p>COMMENTO: Studio di prevalenza condotto nel Regno Unito (gennaio-maggio 2021) con lo scopo di valutare la risposta anticorpale di una popolazione vasta di 212.102 individui, ai quali veniva somministrata almeno una dose di vaccino per Sars-Cov2 (BNT162b2 e ChAdOx1). I dati venivano raccolti nell'ambito del programma REACT-2, che prevedeva l'utilizzo di un lateral flow antibody test autosomministrato, in soggetti vaccinati con almeno una dose dei composti sopracitati. Dei 212.102 vaccinati eleggibili (una dose entro le 12 settimane dall'inizio dello studio o vaccinati con due dosi), 71.923 (33.6%) avevano ricevuto BNT162b2, 139.067</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

<p>m/articles/s41467-022-28527-x.pdf</p>	<p>21 days after second dose of BNT162b2, close to 100% of respondents test positive, while for ChAdOx1, this is significantly reduced, particularly in the oldest age groups (72.7% [70.9–74.4] at ages 75 years and above). For both vaccines, antibody positivity decreases with age, and is higher in females and those with previous infection. Antibody positivity is lower in transplant recipients, obese individuals, smokers and those with specific comorbidities. These groups will benefit from additional vaccine doses.</p>	<p>(65.6%) ChAdox1 e lo 0.3% mRNA-1273. I dati ottenuti con i test sierologici hanno mostrato un picco di positività anticorpale a 4-5 settimane dalla prima dose, con un costante decremento nelle settimane successive. Dopo due dosi di BNT162b2 la positività anticorpale risultava superiore al 90%, fatta eccezione per la popolazione over75 (86.5%). Dopo due dosi di ChAdOx1 tale positività risultava essere molto più variabile, dal 90% in una popolazione giovane fino al 72.7% negli over70. Fattori favorenti un più elevato livello di risposta anticorpale: sesso femminile, precedente infezione da Sars-CoV2. Viceversa, una positività anticorpale minore veniva riscontrata nei pazienti trapiantati, nei fumatori, in diabetici, cardiopatici, epatopatici o con patologie neurologiche. Tali dati suggeriscono una riduzione della risposta anticorpale dopo 4-5 settimane dalla prima dose, dato importante se contestualizzato nella prima fase della campagna vaccinale del Regno Unito, ove il lasso di tempo consentito tra due dosi di vaccino raggiungeva le 12 settimane.</p>
<p>Tomalka J.A. et al. Nature Fighting the SARS-CoV-2 pandemic requires a global approach to</p>	<p>Host genetic and environmental factors including age, biological sex, diet, geographical location, microbiome composition and metabolites converge to influence innate and adaptive immune responses to vaccines. Failure to understand and account for these factors when investigating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine efficacy may impair the development of the next</p>	<p>COMMENTO: Focus di Nature sulla possibile evoluzione dell'approccio ai vaccini per Sars-CoV2, con una maggiore attenzione al ruolo svolto dall'immunità innata. L'attuale protezione vaccino-mediata si basa sulla risposta T-cell mediata e degli anticorpi neutralizzanti nei confronti della Spike protein del virus. In tale contesto il ruolo dell'immunità innata risulta ancora poco centrale e comincia ad essere esplorato con l'introduzione di nuovi adiuvanti. Tale punto</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

understanding the heterogeneity of vaccine responses

<https://www.nature.com/articles/s41590-022-01130-4.pdf>

generation of vaccines. Most studies aimed at identifying mechanisms of vaccine-mediated immune protection have focused on adaptive immune responses. It is well established, however, that mobilization of the innate immune response is essential to the development of effective cellular and humoral immunity. A comprehensive understanding of the innate immune response and environmental factors that contribute to the development of broad and durable cellular and humoral immune responses to SARS-CoV-2 and other vaccines requires a holistic and unbiased approach. Along with optimization of the immunogen and vectors, the development of adjuvants based on our evolving understanding of how the innate immune system shapes vaccine responses will be essential. Defining the innate immune mechanisms underlying the establishment of long-lived plasma cells and memory T cells could lead to a universal vaccine for coronaviruses, a key biomedical priority.

risulta fondamentale per una futura definizione di un composto vaccinale efficace (così come gli attuali) ma che possa garantire un'immunità più longeva rispetto ai composti ad m-RNA attuali. In tale contesto, inoltre, un ruolo fondamentale nel regolare l'immunità innata ed adattativa è svolto dalla genetica del singolo individuo, da fattori come l'età, il sesso ed il microbioma. Nell'articolo viene esplorato e discusso inoltre un possibile approccio per ottimizzare l'uso dei vaccini e la loro efficacia nei pazienti immunodepressi. Anche in tale contesto appare prioritario approfondire l'azione e il modo di elicitare la risposta immunitaria innata, al fine di promuovere l'azione delle cellule B della memoria, plasma cells della memoria e cellule T staminali, al fine di migliorare l'efficacia e ridurre le dosi booster dei vaccini. In conclusione, tutti questi fattori impattano sulla diversa risposta immunitaria al vaccino nei singoli individui, con un ruolo importante svolto dal microbioma e dal metaboloma nel favorire una risposta immunitaria innata nelle fasi iniziale dell'infezione da Sars-CoV2 e riducendone la disseminazione. In conclusione, definire i meccanismi sottostanti l'immunità innata e la produzione di T cell della memoria e delle long-lived plasma cells potrà in futuro portare a un vaccino universale per il coronavirus.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 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>Nalbandian A et al</p> <p>Nature Medicine</p> <p>Post-acute COVID-19 syndrome</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z</p>	<p>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the pathogen responsible for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, which has resulted in global healthcare crises and strained health resources. As the population of patients recovering from COVID-19 grows, it is paramount to establish an understanding of the healthcare issues surrounding them. COVID-19 is now recognized as a multi-organ disease with a broad spectrum of manifestations. Similarly to post-acute viral syndromes described in survivors of other virulent coronavirus epidemics, there are increasing reports of persistent and prolonged effects after acute COVID-19. Patient advocacy groups, many members of which identify themselves as long haulers, have helped contribute to the recognition of post-acute COVID-19, a syndrome characterized by persistent symptoms and/or delayed or long-term complications beyond 4 weeks from the onset of symptoms. Here, we provide a comprehensive review of the current literature on post-acute COVID-19, its pathophysiology</p>	<p>Revisione delle caratteristiche cliniche, della fisiopatologia e dei fattori di rischio del cosiddetto « long COVID », qui definita come COVID-19 « post acuta ».</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

	<p>and its organ-specific sequelae. Finally, we discuss relevant considerations for the multidisciplinary care of COVID-19 survivors and propose a framework for the identification of those at high risk for post-acute COVID-19 and their coordinated management through dedicated COVID-19 clinics.</p>	
<p>Hassler L et al</p> <p>Nature Reviews</p> <p>Potential SARS-CoV-2 kidney infection and paths to injury</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41581-022-00551-6</p>	<p>Although direct kidney infection by SARS-CoV-2 remains controversial, a study based largely on autopsies shows increased tubulointerstitial fibrosis in patients with COVID-19 and suggests direct kidney infection. Moreover, in human kidney organoids, SARS-CoV-2 infection upregulates several pro-fibrotic and pro-inflammatory pathways.</p>	<p>Commento a uno studio basato sullo studio anatomopatologico, perlopiù autoptico, degli effetti di SARS-CoV-2 sul parenchima renale.</p>
<p>Encinosa W et al</p> <p>JAMA</p> <p>Severity of Hospitalizations from SARS-CoV-2 vs Influenza and Respiratory Syncytial Virus Infection in Children Aged 5 to 11 Years in 11 US States</p> <p>https://jamanetwork.com/</p>	<p>In October 2021, the US Food and Drug Administration granted emergency use authorization for the BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) COVID-19 vaccine to be used in children aged 5 to 11 years to reduce costly hospitalizations. By that time, for children in this age group, there had been 1.8 million people diagnosed with SARS-CoV-2 infection and 143 deaths, with more than 8000 hospitalizations. However, very little is known about the severity of these hospitalizations relative to the most common childhood viruses, the influenza virus and respiratory syncytial virus (RSV), which resemble the SARS-CoV-2 virus. In this study, we compared the January through March 2021 hospitalizations of children aged 5 to 11 years who were diagnosed with SARS-CoV-2 infection and</p>	<p>Confronto fra le ospedalizzazioni infantili (5-11 anni) per MIS-C nel periodo gennaio-maggio 2021 per SARS-CoV-2 e quelle per MIS-C da influenza e virus respiratorio sinciziale in un periodo precedente: su quasi 3000 bambini osservati si è verificato 1 caso di MIS-C ogni 100 ricoveri per SARS-CoV-2 circa, il che rende questa complicanza meno rara di quanto inizialmente stimato.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

<p>ournals/jamapediatrics/fullarticle/2789353</p>	<p>multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C; a sequela of COVID-19 disease)² with those hospitalizations of children aged 5 to 11 years infected with influenza and RSV.</p>	
<p>Lim SCL et al</p> <p>JAMA</p> <p>Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities</p> <p>The I-TECH Randomized Clinical Trial</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2789362</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>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.</p>	<p>Trial clinico su 490 pazienti adulti di età superiore a 50 anni condotto in Malesia, in cui si somministrava l'antiparassitario ivermectina oppure un placebo, oltre alle terapie standard, nella prima settimana dall'esordio di COVID-19 lieve-moderata : l'ivermectina non riduce significativamente il rischio di progressione verso la malattia grave e dunque non appare indicata come trattamento nelle fasi precoci di COVID-19.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

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).

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.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

<p>Komagamine J et al</p> <p>JAMA</p> <p>Evaluation of Antimicrobial Drug Use and Concurrent Infections During Hospitalization of Patients With COVID-19 in Japan</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2789175</p>	<p>A recent meta-analysis^{1,2} and a prospective study³ reported that bacterial coinfection and secondary infection among patients with COVID-19 infection are uncommon. However, in these studies, antimicrobial drugs were prescribed for approximately 70% of patients with the disease.² Therefore, data are needed on patients with COVID-19 infection who do not routinely receive an antimicrobial drug prescription, to identify the true rate of concurrent infection in this patient population. At the National Hospital Organization Tochigi Medical Center in Utsunomiya, Tochigi, Japan, since the beginning of the COVID-19 pandemic, antimicrobial drugs have not been prescribed for patients with COVID-19 infection unless their symptoms are suggestive of another infectious disease. Therefore, we investigated the prevalence of antimicrobial drug use and concurrent infections among patients with COVID-19 during hospitalization.</p>	<p>Studio retrospettivo cross-sectional condotto in Giappone su oltre 1000 pazienti ricoverati per COVID-19 in un centro privo di Rianimazione. La metà dei pazienti aveva polmonite, solo 1.7% ha ricevuto antibiotici durante l'ospedalizzazione. Le sovrainfezioni batteriche sono state solo 7, in meno dell'1% dei ricoverati in questo gruppo di pazienti</p>
<p>Madhi SA et al</p> <p>NEJM</p> <p>Population Immunity and Covid-19 Severity with Omicron Variant in South Africa</p> <p>https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2119658?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed</p>	<p>BACKGROUND</p> <p>The B.1.1.529 (omicron) variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was first identified on November 25, 2021, in Gauteng province, South Africa. Data regarding the seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG in Gauteng before the fourth wave of coronavirus disease 2019 (Covid-19), in which the omicron variant was dominant, are needed.</p> <p>METHODS</p> <p>We conducted a seroepidemiologic survey from October 22 to December 9, 2021, in Gauteng to determine the seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG. Households included in a previous seroepidemiologic survey (conducted from November 2020 to January 2021) were contacted; to account for changes in the survey population, there was a 10% increase in the households</p>	<p>Sieroprevalenza di IgG per SARSCoV-2 in Sudafrica su circa 7000 partecipanti, di cui oltre 1300 vaccinati, nel periodo novembre 2020-gennaio 2021 (prima della diffusione della variante omicron : elevata presenza di IgG. Il rapido aumento di incidenza di infezione da SARS-CoV-2 durante la « quarta » ondata non è andato di pari passo con un aumento di ospedalizzazioni e morti, verosimilmente grazie alla diffusione della vaccinazione.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

contacted, with the use of the same sampling framework. Dried-blood-spot samples were tested for IgG against SARS-CoV-2 spike protein and nucleocapsid protein with the use of quantitative assays. We also evaluated Covid-19 epidemiologic trends in Gauteng, including cases, hospitalizations, recorded deaths, and excess deaths from the start of the pandemic through January 12, 2022.

RESULTS

Samples were obtained from 7010 participants, of whom 1319 (18.8%) had received a Covid-19 vaccine. The seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG ranged from 56.2% (95% confidence interval [CI], 52.6 to 59.7) among children younger than 12 years of age to 79.7% (95% CI, 77.6 to 81.5) among adults older than 50 years of age. Vaccinated participants were more likely to be seropositive for SARS-CoV-2 than unvaccinated participants (93.1% vs. 68.4%). Epidemiologic data showed that the incidence of SARS-CoV-2 infection increased and subsequently declined more rapidly during the fourth wave than it had during the three previous waves. The incidence of infection was decoupled from the incidences of hospitalization, recorded death, and excess death during the fourth wave, as compared with the proportions seen during previous waves.

CONCLUSIONS

Widespread underlying SARS-CoV-2 seropositivity was observed in Gauteng before the omicron-dominant wave of Covid-19. Epidemiologic data showed a decoupling of hospitalizations and

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

	deaths from infections while omicron was circulating.	
<p>Saad M et al</p> <p>Critical Care Medicine</p> <p>Long-Term Acute Care Hospital Outcomes of Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019</p> <p>https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2022/02000/Long_Term_Acute_Care_Hospital_Outcomes_of.10.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=3</p>	<p>OBJECTIVES: To describe the clinical characteristics and outcomes of adult patients with coronavirus disease 2019 requiring weaning from prolonged mechanical ventilation.</p> <p>DESIGN: Observational cohort study of patients admitted to two long-term acute care hospitals from April 1, 2020, to March 31, 2021.</p> <p>SETTING: Two long-term acute care hospitals specialized in weaning from prolonged mechanical ventilation in the Chicagoland area, Illinois, United States.</p> <p>PATIENTS: Adult (≥ 18 yr old) ICU survivors of respiratory failure caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia receiving prolonged mechanical ventilation.</p> <p>INTERVENTIONS: None.</p> <p>MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: During the study period, 158 consecutive patients were transferred to the long-term acute care hospitals for weaning from prolonged ventilation. Demographic, clinical, and laboratory data were collected and analyzed. Final date of follow-up was June 1, 2021. Prior to long-term acute care hospital transfer, median length of stay at the acute care hospital was 41.0 days and median</p>	<p>Studio osservazionale su 158 pazienti ricoverati in post-acuzione dopo essere stati sottoposti a prolungata ventilazione meccanica per COVID-19 nel periodo aprile 2020 – maggio 2021 : lo svezzamento da ventilazione meccanica è stato efficace nel 70% dei casi, in un tempo mediano di 8 giorni.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

	<p>number of ventilator days was 35. Median age was 60.0 years, 34.8% of patients were women, 91.8% had a least one comorbidity, most commonly hypertension (65.8%) and diabetes (53.2%). The percentage of weaning success was 70.9%. The median duration of successful weaning was 8 days. Mortality was 9.6%. As of June 1, 2021, 19.0% of patients had been discharged home, 70.3% had been discharged to other facilities, and 1.3% were still in the long-term acute care hospitals.</p> <p>CONCLUSIONS: Most patients with coronavirus disease 2019 transferred to two Chicago-area long-term acute care hospitals successfully weaned from prolonged mechanical ventilation.</p>	
<p>Xie Y et al</p> <p>BMJ</p> <p>Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study</p> <p>https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-068993</p>	<p>Abstract</p> <p>Objective To estimate the risks of incident mental health disorders in survivors of the acute phase of covid-19.</p> <p>Design Cohort study.</p> <p>Setting US Department of Veterans Affairs.</p> <p>Participants Cohort comprising 153848 people who survived the first 30 days of SARS-CoV-2 infection, and two control groups: a contemporary group (n=5637840) with no evidence of SARS-CoV-2, and a historical control group (n=5859251) that predated the covid-19 pandemic.</p> <p>Main outcomes measures Risks of prespecified incident mental health outcomes, calculated as hazard ratio and absolute risk</p>	<p>Studio di coorte su oltre 150.000 pazienti sopravvissuti a infezione da SARS-CoV-2 (almeno 30 giorni) a confronto con un gruppo di pazienti senza storia di infezione e a una coorte storica, precedente il periodo pandemico : aumentato rischio di disturbo d'ansia, depressione, disturbi dell'adattamento e utilizzo di psicofarmaci nella coorte COVID-19.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

difference per 1000 people at one year, with corresponding 95% confidence intervals. Predefined covariates and algorithmically selected high dimensional covariates were used to balance the covid-19 and control groups through inverse weighting.

Results The covid-19 group showed an increased risk of incident anxiety disorders (hazard ratio 1.35 (95% confidence interval 1.30 to 1.39); risk difference 11.06 (95% confidence interval 9.64 to 12.53) per 1000 people at one year), depressive disorders (1.39 (1.34 to 1.43); 15.12 (13.38 to 16.91) per 1000 people at one year), stress and adjustment disorders (1.38 (1.34 to 1.43); 13.29 (11.71 to 14.92) per 1000 people at one year), and use of antidepressants (1.55 (1.50 to 1.60); 21.59 (19.63 to 23.60) per 1000 people at one year) and benzodiazepines (1.65 (1.58 to 1.72); 10.46 (9.37 to 11.61) per 1000 people at one year). The risk of incident opioid prescriptions also increased (1.76 (1.71 to 1.81); 35.90 (33.61 to 38.25) per 1000 people at one year), opioid use disorders (1.34 (1.21 to 1.48); 0.96 (0.59 to 1.37) per 1000 people at one year), and other (non-opioid) substance use disorders (1.20 (1.15 to 1.26); 4.34 (3.22 to 5.51) per 1000 people at one year). The covid-19 group also showed an increased risk of incident neurocognitive decline (1.80 (1.72 to 1.89); 10.75 (9.65 to 11.91) per 1000 people at one year) and sleep disorders (1.41 (1.38 to 1.45); 23.80 (21.65 to 26.00) per 1000 people at one year). The risk of any incident mental health diagnosis or prescription was increased (1.60 (1.55 to 1.66); 64.38 (58.90 to 70.01) per 1000 people at one year). The risks of examined outcomes were increased even among people who were not admitted to hospital

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

and were highest among those who were admitted to hospital during the acute phase of covid-19. Results were consistent with those in the historical control group. The risk of incident mental health disorders was consistently higher in the covid-19 group in comparisons of people with covid-19 not admitted to hospital versus those not admitted to hospital for seasonal influenza, admitted to hospital with covid-19 versus admitted to hospital with seasonal influenza, and admitted to hospital with covid-19 versus admitted to hospital for any other cause.

Conclusions The findings suggest that people who survive the acute phase of covid-19 are at increased risk of an array of incident mental health disorders. Tackling mental health disorders among survivors of covid-19 should be a priority.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO
<p>Bhattacharyya, R.P.; Hanage W.P. NEJM Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp2119682?articleTools=true</p>	<p><i>No abstract available.</i></p>	<p>Questo articolo sottolinea come anche altre variabili, differenti dall'intrinseca propensione di una variante di SARS-CoV-2 a dare forme severe di malattia, possano influenzare gli outcome clinici. Le differenze nell'immunità a livello di popolazione e nella propensione a infettare le persone con un'immunità preesistente infatti, confondono i confronti diretti del tasso di mortalità per infezione tra le varianti delta e omicron di SARS-CoV-2. I dati di questo lavoro provengono dal Sud Africa: la variante delta ha attraversato il Sud Africa da giugno ad agosto 2021, quando l'immunità della popolazione era inferiore rispetto ad oggi. Al contrario, la variante</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

		<p>omicron a novembre e dicembre 2021, ha incontrato una popolazione con un minor numero di persone non immuni a causa sia dell'infezione precedente (compresa quella da variante delta) che della vaccinazione, e sappiamo che omicron può infettare più facilmente le persone con immunità preesistente. Omicron quindi dovrebbe infettare molte più persone a basso rischio di esiti gravi a causa dell'immunità preesistente, il che ridurrà il tasso di mortalità per infezione osservato indipendentemente dalla gravità intrinseca della variante.</p>
<p>Lewis, H.C.; et al. Medrxiv.org SARS-CoV-2 infection in Africa: A systematic review and meta-analysis of standardized seroprevalence studies, from January 2020 to December 2021. https://www.medrxiv.org/content/101/2022.02.14.22270934v1.full.pdf</p>	<p>Introduction: Estimating COVID-19 cumulative incidence in Africa remains problematic due to challenges in contact tracing, routine surveillance systems and laboratory testing capacities and strategies. We undertook a meta-analysis of population-based seroprevalence studies to estimate SARS-CoV-2 seroprevalence in Africa to inform evidence-based decision making on Public Health and Social Measures (PHSM) and vaccine strategy. Methods: We searched for seroprevalence studies conducted in Africa published 01-01-2020 to 30-12-2021 in Medline, Embase, Web of Science, and Europe PMC (preprints), grey literature, media releases and early results from WHO Unity studies. All studies were screened, extracted, assessed for risk of bias and evaluated</p>	<p>Questa meta-analisi (ancora non peer reviewed) stima che la sieroprevalenza complessiva sia ora elevata in Africa (65,1% [56,3-73,0%] nel terzo trimestre 2021), notevolmente aumentato nel tempo (dal 3,0% nel secondo trimestre 2020) e caratterizzato da forti incrementi dopo la comparsa delle varianti Beta e Delta. La sieroprevalenza è altamente eterogenea tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aree urbane e rurali (minore sieroprevalenza per le aree geografiche rurali) ; - bambini e adulti (i bambini tra 0-9 anni hanno avuto la sieroprevalenza più bassa); - paesi e subregioni africane (orientale, occidentale, e regioni dell'Africa centrale associate a una maggiore sieroprevalenza). <p>Compatibilmente con i numerosi limiti metodologici dello studio (ad esempio molti studi sono condotti a livello locale e dunque non rappresentativi di interi stati, ridotta numerosità di dati da alcune aree geografiche), si evidenzia un incremento della sieroprevalenza per SARS-CoV-2 in Africa. La grande eterogeneità presente tra le</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

for alignment with the WHO Unity protocol for seroepidemiological investigations. We conducted descriptive analyses of seroprevalence and meta-analysed seroprevalence differences by demographic groups, place and time. We estimated the extent of undetected infections by comparing seroprevalence and cumulative incidence of confirmed cases reported to WHO. PROSPERO: CRD42020183634.

Results: We identified 54 full texts or early results, reporting 151 distinct seroprevalence studies in Africa. Of these, 95 (63%) were low/moderate risk of bias studies. SARS-CoV-2 seroprevalence rose from 3.0% [95% CI: 1.0-9.2%] in Q2 2020 to 65.1% [95% CI: 56.3-73.0%] in Q3 2021. The ratios of seroprevalence from infection to cumulative incidence of confirmed cases was large (overall: 97:1, ranging from 10:1 to 958:1) and steady over time. Seroprevalence was highly heterogeneous both within countries - urban vs.

rural (lower seroprevalence for rural geographic areas), children vs. adults (children aged 0-9 years had the lowest seroprevalence) - and between

varie regioni africane giustificerebbe interventi mirati in termini di vaccinazione nelle aree a minor sieroprevalenza.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

	<p>countries and African sub-regions (Middle, Western and Eastern Africa associated with higher seroprevalence). Conclusion: We report high seroprevalence in Africa suggesting greater population exposure to SARSCoV-2 and protection against COVID-19 disease than indicated by surveillance data. As seroprevalence was heterogeneous, targeted PHSM and vaccination strategies need to be tailored to local epidemiological situations.</p>	
<p>Bhaskaran, K.; et al. PLOS Medicine Overall and cause-specific hospitalisation and death after COVID-19 hospitalisation in England: A cohort study using linked primary care, secondary care, and death registration data in the OpenSAFELY platform. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8789178/pdf/pmed.1003871.pdf</p>	<p>Background: There is concern about medium to long-term adverse outcomes following acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) but little relevant evidence exists. We aimed to investigate whether risks of hospital admission and death, overall and by specific cause, are raised following discharge from a COVID-19 hospitalisation. Methods and findings: With the approval of NHS-England, we conducted a cohort study, using linked primary care and hospital data in OpenSAFELY to compare risks of hospital admission and death, overall</p>	<p>Questo studio di coorte è stato condotto in Inghilterra per confrontare i rischi di ricovero e morte, nel complesso e per una serie di cause specifiche, tra: ricoverati per COVID-19, persone con caratteristiche demografiche simili nella popolazione generale nel 2019 e pazienti ricoverati per influenza tra il 2017-2019. Rispetto alle popolazione generale, coloro che avevano una storia di ricovero per COVID-19 avevano più del doppio delle probabilità di essere riospedalizzate o di morire più di una settimana dopo la dimissione, con rischi complessivi più elevati e per una serie di cause specifiche. Rispetto ai pazienti con influenza i pazienti con COVID-19 presentavano un rischio sostanzialmente simile o inferiore di diversi esiti, ma il rischio di morte in generale, riammissioni o morte a causa dell'infezione iniziale, morte per demenza, ma anche rischio di altri problemi mentali (come nevrosi, disturbi somatoformi e disturbi</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

and by specific cause, between people discharged from COVID-19 hospitalisation (February to December 2020) and surviving at least 1 week, and (i) demographically matched controls from the 2019 general population; and (ii) people discharged from influenza hospitalisation in 2017 to 2019. We used Cox regression adjusted for age, sex, ethnicity, obesity, smoking status, deprivation, and comorbidities considered potential risk factors for severe COVID-19 outcomes. We included 24,673 postdischarge COVID-19 patients, 123,362 general population controls, and 16,058 influenza controls, followed for ≤ 315 days. COVID-19 patients had median age of 66 years, 13,733 (56%) were male, and 19,061 (77%) were of white ethnicity. Overall risk of hospitalisation or death (30,968 events) was higher in the COVID-19 group than general population controls (fully adjusted hazard ratio [aHR] 2.22, 2.14 to 2.30, $p < 0.001$) but slightly lower than the influenza group (aHR 0.95, 0.91 to 0.98, $p = 0.004$). All-cause mortality (7,439 events) was highest in

dell'umore) erano più elevati nei pazienti con COVID-19. Dati gli alti tassi d'infezione in molti paesi, questa situazione rappresenta una preoccupazione significativa per la salute pubblica.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

the COVID-19 group (aHR 4.82, 4.48 to 5.19 versus general population controls [$p < 0.001$] and 1.74, 1.61 to 1.88 versus influenza controls [$p < 0.001$]). Risks for cause-specific outcomes were higher in COVID-19 survivors than in general population controls and largely similar or lower in COVID-19 compared with influenza patients. However, COVID-19 patients were more likely than influenza patients to be readmitted or die due to their initial infection or other lower respiratory tract infection (aHR 1.37, 1.22 to 1.54, $p < 0.001$) and to experience mental health or cognitive-related admission or death (aHR 1.37, 1.02 to 1.84, $p = 0.039$); in particular, COVID-19 survivors with preexisting dementia had higher risk of dementia hospitalisation or death (age- and sex-adjusted HR 2.47, 1.37 to 4.44, $p = 0.002$). Limitations of our study were that reasons for hospitalization or death may have been misclassified in some cases due to inconsistent use of codes, and we did not have data to distinguish COVID-19 variants.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 28 FEBBRAIO-6 MARZO 2022)

	<p>Conclusions: In this study, we observed that people discharged from a COVID-19 hospital admission had markedly higher risks for rehospitalisation and death than the general population, suggesting a substantial extra burden on healthcare. Most risks were similar to those observed after influenza hospitalisations, but COVID-19 patients had higher risks of all-cause mortality, readmission or death due to the initial infection, and dementia death, highlighting the importance of postdischarge monitoring.</p>	
--	---	--