

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

VIROLOGIA E DIAGNOSTICA

ESTENSORE : DOTT. FRANCESCO TACCARI

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p data-bbox="123 805 347 837">Maher MC et al.</p> <p data-bbox="123 885 324 917">Sci Transl Med.</p> <p data-bbox="123 965 414 1109">Predicting the mutational drivers of future SARS-CoV-2 variants of concern.</p> <p data-bbox="123 1236 436 1348">https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/scitranslmed.abk3445</p>	<p data-bbox="456 774 593 805">Abstract</p> <p data-bbox="456 853 1310 1428">SARS-CoV-2 evolution threatens vaccine- and natural infection-derived immunity and the efficacy of therapeutic antibodies. To improve public health preparedness, we sought to predict which existing amino acid mutations in SARS-CoV-2 might contribute to future variants of concern. We tested the predictive value of features comprising epidemiology, evolution, immunology, and neural network-based protein sequence modeling and identified primary biological drivers of SARS-CoV-2 intrapandemic evolution. We found evidence that ACE2-mediated transmissibility and resistance to population-level host immunity has waxed and waned as a primary driver of SARS-CoV-2 evolution over time. We retroactively identified with high accuracy (area under the receiver operator characteristic curve = 0.92 to 0.97) mutations that will spread, at up to 4 months in advance, across different phases of the pandemic.</p>	<p data-bbox="1323 774 2074 1428">Una delle più grandi minacce del virus SARS-CoV-2 è rappresentata dalla sua capacità di evolvere e di conseguenza eludere la risposta immunitaria generata dalle precedenti esposizioni al virus o dai vaccini. In questo studio gli autori concepiscono e validano un modello per tentare di predire le future “variant of concern” del virus, attraverso l’analisi delle mutazioni degli aminoacidi di SARS-CoV-2. E’ stato testato il valore predittivo di caratteristiche epidemiologiche, evolutive, immunologiche, nonché modelli di sequenziamento di proteine basati su reti neurali per identificare i principali driver dell’evoluzione di SARS-CoV-2. Sono state identificate retrospettivamente con elevata accuratezza tutte le mutazioni che si sono susseguite nel corso delle varie fasi della pandemia ed è stato costruito un modello apparentemente in grado di predire le future mutazioni che si diffonderanno. Gli autori avrebbero</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

	<p>The behavior of the model was consistent with a plausible causal structure where epide-miological covariates combine the effects of diverse and shifting drivers of viral fitness. We applied our model to forecast mutations that will spread in the future and characterize how these mutations affect the binding of therapeutic antibodies. These findings demonstrate that it is possible to forecast the driver mutations that could appear in emerging SARS-CoV-2 variants of concern. We validated this result against Omicron, showing elevated predictive scores for its component mutations before emergence and rapid score increase across daily forecasts during emergence. This modeling approach may be applied to any rapidly evolving pathogens with sufficiently dense genomic surveillance data, such as influenza, and unknown future pandemic viruses.</p>	<p>validato tale modello nei confronti di Omicron, ottenendo un elevato score predittivo. Identificare con alcuni mesi di anticipo le future varianti virali circolanti potrebbe avere un enorme impatto sulla profilassi e terapia dell'infezione virale: sarebbe infatti possibile approntare in anticipo vaccini e farmaci, specialmente anticorpi monoclonali, il più possibile mirati.</p>
<p>Rosella LC et al. Sci Adv. Large-scale implementation of rapid antigen testing system for COVID-19 in workplaces. https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/sciadv.abm3608</p>	<p>Abstract</p> <p>The transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in workplaces has been a persistent issue throughout the pandemic. In response, a not-for-profit initiative emerged to mitigate COVID-19 workplace transmission in Canada. We report the process for establishing a workplace frequent rapid antigen test (RAT) program. The screening program identified 473 asymptomatic individuals who tested positive on the RAT and confirmed positive by a nasopharyngeal polymerase chain reaction (PCR) diagnostic test. One in 4300 RATs was presumptive positive but later tested PCR negative, and thus, false positives did not meaningfully disrupt workplace operations. Most employers rated the program highly and felt strongly that the program contributed to workplace and community safety. The findings describe a sustained and scalable implementation plan for establishing a frequent workplace testing program. High-frequency testing programs offer the</p>	<p>In questo studio condotto in Canada è stato approntato un programma di screening frequente (due volte a settimana) per l'infezione da SARS-CoV-2, mediante test antigenico rapido, sul luogo di lavoro. Degli oltre 300.000 test antigenici rapidi effettuati ne sono stati riscontrati 473 positivi (sebbene gli individui fossero asintomatici), confermati poi all'esame molecolare e 75 positivi non confermati dall'esame molecolare. Pertanto, la proporzione di falsi positivi riscontrata è stata di 1 ogni 4300 test antigenici rapidi effettuati. Ad una survey effettuata fra i lavoratori è stata riscontrata un'elevata percentuale di soddisfazione per lo screening effettuato. L'utilizzo di test antigenici dotati di buona accuratezza diagnostica come metodica di screening per i lavoratori potrebbe realmente ridurre la possibilità di sviluppo di epidemie interne ai luoghi di lavoro, generando nei lavoratori un maggior senso di sicurezza e protezione e riducendo le perdite economiche legate</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

	<p>potential to break chains of transmission and act as an extra layer of protection in a comprehensive public health response.</p>	<p>alle assenze prolungate e al calo della produttività.</p>
<p>Pekar, J E et al. Pre-print SARS-CoV-2 emergence very likely resulted from at least two zoonotic events https://zenodo.org/record/6291628#.YiE8_hPMLOQ</p>	<p>Abstract</p> <p>Understanding the circumstances that lead to pandemics is critical to their prevention. Here, we analyze the pattern and origin of genomic diversity of SARS-CoV-2 early in the COVID-19 pandemic. We show that the SARS-CoV-2 genomic diversity prior to February 2020 comprised only two distinct viral lineages—denoted A and B—with no transitional haplotypes. Novel phylodynamic rooting methods, coupled with epidemic simulations, indicate that these two lineages were the result of at least two separate cross-species transmission events into humans. The first zoonotic transmission likely involved lineage B viruses and occurred in late-November/early-December 2019 and no earlier than the beginning of November 2019, while the introduction of lineage A likely occurred within weeks of the first event. These findings define the narrow window between when SARS-CoV-2 first jumped into humans and when the first cases of COVID-19 were reported. Hence, as with SARS-CoV-1 in 2002 and 2003, SARS-CoV-2 emergence likely resulted from multiple zoonotic events.</p>	<p>Studio sulle possibili origini del virus SARS-CoV-2. Secondo gli autori prima di febbraio 2020 sarebbero esistiti soltanto due « lineage » virali, denominati A e B. I due « lineage » sarebbero emersi nell'uomo da due differenti salti di specie. La prima trasmissione zoonotica avrebbe coinvolto il « lineage » B (quella che poi si è diffusa maggiormente nel corso della pandemia) e si sarebbe verificata a fine novembre/inizio dicembre 2019 e non prima di inizio novembre 2019, mentre l'introduzione del « lineage » A si sarebbe verificata entro poche settimane dal primo evento (« lineage » per il quale sarebbe stato identificato nel pipistrello <i>Rhinolophus</i> il reservoir definitivo). Pertanto, secondo gli autori dello studio, lo spill-over di SARS-CoV-2 nell'uomo e i primi casi di COVID-19 si sarebbero verificati a breve distanza di tempo l'uno dall'altro. Tale studio sottolinea l'importanza di un apparato di sorveglianza intensiva nei confronti dei virus emergenti: tale apparato dovrebbe focalizzarsi non solo sulla rapida identificazione delle malattie umane ignote ma anche focalizzarsi sulle dinamiche degli animali selvatici, addomesticati e venduti, laddove il rischio di trasmissione di un patogeno all'uomo risulti consistente. La capacità di identificare rapidamente nuovi potenziali agenti patogeni e potenziali spill-over è infatti di fondamentale importanza per il contenimento dei patogeni con un potenziale pandemico.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

<p>Costantini VP et al.</p> <p>J Immunol.</p> <p>Development and Validation of an Enzyme Immunoassay for Detection and Quantification of SARS-CoV-2 Salivary IgA and IgG.</p> <p>https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/early/2022/02/28/jimmunol.2100934.full.pdf?casa_token=pmvU_xScn0EAAAAA:HzJK5uQB2560xCO-65HWbn42pQd5DBOt5meQN6PR1pzHAZn-6GOK_wT7NOMC_5YApII571wp0pFlg</p>	<p>Abstract</p> <p>Oral fluids offer a noninvasive sampling method for the detection of Abs. Quantification of IgA and IgG Abs in saliva allows studies of the mucosal and systemic immune response after natural infection or vaccination. We developed and validated an enzyme immunoassay (EIA) to detect and quantify salivary IgA and IgG Abs against the prefusion-stabilized form of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein expressed in suspension-adapted HEK-293 cells. Normalization against total Ab isotype was performed to account for specimen differences, such as collection time and sample volume. Saliva samples collected from 187 SARS-CoV-2 confirmed cases enrolled in 2 cohorts and 373 prepandemic saliva samples were tested. The sensitivity of both EIAs was high (IgA, 95.5%; IgG, 89.7%) without compromising specificity (IgA, 99%; IgG, 97%). No cross-reactivity with endemic coronaviruses was observed. The limit of detection for SARS-CoV-2 salivary IgA and IgG assays were 1.98 ng/ml and 0.30 ng/ml, respectively. Salivary IgA and IgG Abs were detected earlier in patients with mild COVID-19 symptoms than in severe cases. However, severe cases showed higher salivary Ab titers than those with a mild infection. Salivary IgA titers quickly decreased after 6 wk in mild cases but remained detectable until at least week 10 in severe cases. Salivary IgG titers remained high for all patients, regardless of disease severity. In conclusion, EIAs for both IgA and IgG had high specificity and sensitivity for the confirmation of current or recent SARS-CoV-2 infections and evaluation of the IgA and IgG immune response.</p>	<p>Studio sul valore diagnostico della rilevazione delle IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 salivare mediante test enzimatico EIA. Sono stati analizzati 187 campioni di saliva di pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e 373 campioni di saliva raccolti in epoca pre-pandemica. La sensibilità dei test in immunofluorescenza è risultata elevata (IgA 95.5%, IgG 89.7%), così come è risultata essere elevata la specificità (IgA 99%, IgG 97%). Non è stata riscontrata cross reattività con nessuno degli altri coronavirus endemici. Le IgA e le IgG salivari sono state riscontrate precocemente nei pazienti con COVID-19 lieve, rispetto ai casi severi, mentre nei casi severi sono stati riscontrati titoli anticorpali più elevati. Il titolo delle IgA tende a ridursi più rapidamente nei casi lievi, rispetto a quelli severi, mentre il titolo delle IgG tende a mantenersi stabilmente elevato a prescindere dalla gravità della COVID-19.</p> <p>La ricerca delle IgA e delle IgM su campioni di saliva può essere testata con un esame assolutamente non invasivo e potrebbe essere impiegata per screening di popolazioni e studi di trasmissione, così come per la valutazione della risposta ai vaccini, specialmente laddove la raccolta di un campione di sangue potrebbe essere difficoltosa o non fattibile.</p>
--	--	---

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

<p>Fragkou PC et al.</p> <p>Clin Microbiol Infect.</p> <p>ESCMID COVID-19 guidelines: diagnostic testing for SARS-CoV-2.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8863949/pdf/main.pdf</p>	<p>Abstract</p> <p>Scope: The objective of these guidelines is to identify the most appropriate diagnostic test and/or diagnostic approach for SARS-CoV-2. The recommendations are intended to provide guidance to clinicians, clinical microbiologists, other health care personnel, and decision makers.</p> <p>Methods: An ESCMID COVID-19 guidelines task force was established by the ESCMID Executive Committee. A small group was established, half appointed by the chair, and the remaining selected with an open call. Each panel met virtually once a week. For all decisions, a simple majority vote was used. A list of clinical questions using the PICO (population, intervention, comparison, outcome) format was developed at the beginning of the process. For each PICO, two panel members performed a literature search focusing on systematic reviews with a third panelist involved in case of inconsistent results. Quality of evidence assessment was based on the GRADE-ADOLOPMENT approach.</p> <p>Questions addressed by the guideline and recommendations: A total of 43 PICO questions were selected that involve the following types of populations: 1) patients with signs and symptoms of COVID-19; 2) travelers, healthcare workers, and other individuals at risk for exposure to SARS-CoV-2; 3) asymptomatic individuals and 4) close contacts of patients infected with SARS-CoV-2. The type of diagnostic test (commercial rapid nucleic acid amplification tests, and rapid antigen detection), biomaterial, time since onset of symptoms/contact with an infectious case, age, disease severity, and risk of developing severe disease are also taken into consideration.</p>	
---	---	--

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

VACCINI

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Olson S. M. et al. NEJM Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Critical Covid-19 in Adolescents https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2117995</p>	<p>BACKGROUND: The increasing incidence of pediatric hospitalizations associated with coronavirus disease 2019 (Covid-19) caused by the B.1.617.2 (delta) variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the United States has offered an opportunity to assess the real-world effectiveness of the BNT162b2 messenger RNA vaccine in adolescents between 12 and 18 years of age. METHODS: We used a case–control, test-negative design to assess vaccine effectiveness against Covid-19 resulting in hospitalization, admission to an intensive care unit (ICU), the use of life-supporting interventions (mechanical ventilation, vasopressors, and extracorporeal membrane oxygenation), or death. Between July 1 and October 25, 2021, we screened admission logs for eligible case patients with laboratory-</p>	<p>COMMENTO : studio caso controllo, a design test-negativo per valutare l'efficacia della vaccinazione contro SARS-coV2 nella popolazione adolescente su ospedalizzazione, ammissione in rianimazione e procedure di supporto vitale valutando gli odds di precedente vaccinazione nei casi confermati da laboratorio e controlli ospedalizzati senza COVID19. Sono stati screenati adolescenti tra i 12 e i 18 anni ospedalizzati nel CVC-funded Overcoming COVID19 Network nel periodo tra maggio e ottobre 2021. Sono stati comparati 445 casi vs 777 controlli. Nonostante l'eleggibilità per vaccinazione, il 96% di coloro ospedalizzati per COVID e 99% di quelli che hanno ricevuto supporto vitale non sono stati vaccinati. La vaccinazione con due dosi di BNT162b2 ha ridotto il rischio di ospedalizzazione del 94% negli adolescenti. Dei 13 adolescenti che hanno ricevuto ECMO e 7 che sono deceduti, nessuno era vaccinato. I dati sono</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

confirmed Covid-19 at 31 hospitals in 23 states. We estimated vaccine effectiveness by comparing the odds of antecedent full vaccination (two doses of BNT162b2) in case patients as compared with two hospital-based control groups: patients who had Covid-19–like symptoms but negative results on testing for SARS-CoV-2 (test-negative) and patients who did not have Covid-19–like symptoms (syndrome-negative). RESULTS: A total of 445 case patients and 777 controls were enrolled. Overall, 17 case patients (4%) and 282 controls (36%) had been fully vaccinated. Of the case patients, 180 (40%) were admitted to the ICU, and 127 (29%) required life support; only 2 patients in the ICU had been fully vaccinated. The overall effectiveness of the BNT162b2 vaccine against hospitalization for Covid-19 was 94% (95% confidence interval [CI], 90 to 96); the effectiveness was 95% (95% CI, 91 to 97) among test-negative controls and 94% (95% CI, 89 to 96) among syndrome-negative controls. The effectiveness was 98% against ICU admission and 98% against Covid-19 resulting in the receipt of life support. All 7 deaths occurred in patients who were unvaccinated. CONCLUSIONS: Among hospitalized adolescent patients, two doses of the BNT162b2 vaccine were highly effective against Covid-19–related hospitalization and ICU admission or the receipt of life support.

quindi compatibili con una riduzione del rischio del 94% in questa coorte di ospedalizzazione per COVID19 e del 98% per rianimazione, nonostante le differenze con gli adolescenti vaccinati nei trial regolatori (maggiore prevalenza di obesità e condizioni mediche sottostanti nella coorte in studio) e un periodo di follow-up dello studio maggiore (90 giorni). Solo il 39% dei controlli erano vaccinati. LIMITAZIONI: non disponibili dati di sequenziamento, anche se la maggior parte delle varianti circolanti nel periodo di arruolamento era delta (96%); multicentrico ma non facilmente generalizzabile a contesti non urbani; 56% proveniente dal sud degli USA, dove la circolazione del virus era molto alta nel periodo in studio; non analizzata la protezione derivante da una sola dose vaccinale o da altri tipi di schedula vaccinale; non analizzabile la durata di protezione.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

<p>Taytard J. et Al.</p> <p>Leibowitz R. et Al</p> <p>Walter E. B. et al.</p> <p>NEJM</p> <p>More on BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age</p> <p>Correspondence</p> <p>https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2201556</p>	<p>Non disponibile</p>	<p>In risposta allo studio pubblicato in gennaio di Walter et al, che riporta l'efficacia e sicurezza della vaccinazione nei bambini tra i 5 e gli 11 anni, Taytard et al presenta i dati proveniente dall'unità pneumologica in cui lavora, in cui i bambini ospedalizzati per COVID sono raddoppiati nel passaggio temporale tra prevalenza delta a prevalenza omicron, con caratteristiche diverse: i bambini attualmente ricoverati presentano meno comorbidità e presentazione clinica differente (riduzione della dispnea, maggiore coriza, febbre e deterioramento delle condizioni cliniche generali). Nessuno dei bambini ricoverati attualmente è stato sottoposto a un ciclo vaccinale completo.</p> <p>Leibowitz R. et al. contestano il fatto che Walter et al. non abbiano riportato gli effetti avversi noti sottomessi presso la FDA, specialmente gli effetti avversi non severi, con dei cutoff al follow-up a un mese dalla seconda dose e non a settembre 2021, come il resto dei dati. Questo, sottolineano, porterà a una maggiore difficoltà nel creare metanalisi a partire da quei dati. I dati sembrano suggerire infatti un'incidenza dello 0.2% di effetti non seri nei bimbi vaccinati, che può avere importanti conseguenze nel momento di una campagna vaccinale di massa in questa popolazione.</p> <p>Walter E. B. et al. rispondono che i dati di sicurezza sono stati presentati come da endpoint definiti da protocollo, ossia la valutazione dalla prima dose a dopo un mese dalla seconda dose per gli effetti avversi e dalla prima dose a 6</p>
--	------------------------	---

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

		<p>mesi dopo la somministrazione della seconda per gli effetti avversi severi (un periodo maggiore di quello del documento FDA riportato).</p>
<p>Bar-On Y. M. et al. Preprint not peer reviewed Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.01.22270232v1</p>	<p>BACKGROUND: On January 2, 2022, Israel began administering a fourth dose of BNT162b2 vaccine (Pfizer-BioNTech) to people aged over 60 years and at-risk populations, who had received a third dose of vaccine at least 4 months earlier. The effect of the fourth dose on confirmed coronavirus 2019 disease (Covid-19) and severe illness are still unclear.</p> <p>METHODS: We extracted data for the Omicron-dominated period January 15 through January 27, 2022, from the Israeli Ministry of Health database regarding 1,138,681 persons aged over 60 years and eligible for the fourth dose. We compared the rate of confirmed Covid-19 and severe illness between those who had received a fourth dose at least 12 days earlier, those who had received only three doses, and those 3 to 7 days after receiving the fourth dose. We used Poisson regression after adjusting for possible confounding factors.</p> <p>RESULTS : The rate of confirmed infection was lower in people 12 or more days after their fourth dose than among those who received only three doses and those 3 to 7 days after vaccination by factors of 2.0 (95% confidence interval [CI], 2.0 to 2.1) and 1.9 (95% CI, 1.8 to 2.0), respectively. The rate of severe illness was lower by factors of 4.3 (95% CI, 2.4</p>	<p>COMMENTO : analisi condotta in Israele su partecipanti dai 60 anni in su che abbiano ricevuto 3 dosi di vaccino BNT162b2 da almeno 4 prima dell'inizio dello studio nel periodo tra il 15 e il 27 gennaio 2022 (periodo a prevalenza omicron) per indagare infezione da SARS-CoV2 e patologia severa, studiando stato vaccinale, variabili demografiche e area di residenza. Sui 1 138 681 soggetti studiati, si e' effettuata una regressione di Poisson per calcolare i tassi di infezione e patologia severa per 100 000 persone-giorni di rischio in ogni gruppo (3 gruppi : individui eleggibili per non abbiano ricevuto la quarta dose, individui a 3-7 giorni dalla quarta dose, individui a 12 giorni o piu' dalla quarta dose).</p> <p>Il tasso di infezione confermata nel gruppo vaccinato da 12 giorni o piu' era piu' basso di 2 volte (95% confidence interval [CI], 2.0 a 2.1) rispetto al gruppo eleggibile non vaccinato e di 1,9 (95% CI, 1.8 a 1.9) rispetto a coloro che avevano ricevuto la quarta dose 3-7 giorni prima. Le differenze aggiustate dei tassi erano 279 (95% CI, 271 a 287) e 234 (95% CI, 219 a 247) casi per 100,000 persone-giorni a rischio tra il gruppo di trattamento e gli altri due gruppi. Il tasso di patologia severa nel gruppo di persone che avevano ricevuto la quarta dose 12 o piu' giorni prima era piu' basso di 4.3 (95% CI 2.4 a 7.6) rispetto al gruppo vaccinato con 3</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

	<p>to 7.6) and 4.0 (95% CI, 2.2 to 7.5).</p> <p>CONCLUSIONS: Rates of confirmed Covid-19 and severe illness were lower following a fourth dose compared to only three doses.</p>	<p>dosi e di 4.0 volte (95% CI 2.2 a 7.5) rispetto a coloro che avevano ricevuto la quarta dose 3-7 giorni prima. Le differenze aggiustate dei tassi erano di 3.8 (95% CI, 2.8 a 4.8) e 3.5 (95% CI, 2.1 a 5.1) casi per 100,000 persone-giorni di rischio rispetto ai due gruppi di controllo, rispettivamente. Il rapporto di incidenza durante I primi 3-7 giorni dopo la vaccinazione e' circa 1, aumentando di 2-3 volte 2 settimane dopo la vaccinazione.</p> <p>I dati dimostrano che una quarta dose ad almeno 4 mesi dalla terza puo' aumentare la protezione verso la patologia severa, specialmente in popolazioni a rischio.</p> <p>LIMITAZIONI: differenze di comorbidita' nei gruppi non analizzate in quanto dati non disponibili; non analizzate differenze comportamentali (richiesta di supporto medico ecc); modifica delle linee guida nazionali per il testing nello stesso periodo che puo' sovra o sottostimare l'effetto osservato nello studio.</p>
<p>Shiv Pillai Cell, Trends in Immunology SARS-CoV-2 Vaccination Washes Away Original Antigenic</p>	<p>Vaccination generates antibody breadth, whereas SARS-CoV-2 infection does not. Vaccination results in germinal center B cell responses and generates immunological breadth, with antibodies that bind viral variants. COVID-19 from SARS-CoV-2infection does not induce germinal centers, sustains immune imprinting, also known as "original antigenic sin", and this results in limited immunological breadth.</p>	<p>COMMENTO : Commento del recente articolo del gruppo di Roltgen et al. (Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination,link:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867422000769?via%3Dihub) , finalizzato ad analizzare la risposta immunitaria elicitata dai vaccini autorizzati per Sars-Cov2 rispetto all'infezione naturale. In tale contesto è stata riscontrata una maggiore ampiezza</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

<p>Sin</p> <p>https://www.cell.com/trends/immunology/pdf/S1471-4906(22)00048-5.pdf</p>		<p>della risposta anticorpale vaccino-indotta, con una capacità di legare le Spike proteins di diverse varianti del virus, a differenza di quanto riscontrato nell'infezione naturale. Una delle maggiori differenze evidenziate è legata al riscontro nell'infezione naturale di una incapacità di formare un centro germinativo dovuta all'assenza dell'espressione da parte delle T cell CD4+ helper follicolari di Bcl-6. In contrasto, in numerosi studi, sono stati riscontrati su linfonodi analizzati post vaccinazione a mRNA, dei robusti centri germinativi per almeno due mesi post-iniezione. Nello studio sopracitato è stata inoltre evidenziata la presenza della Spike protein in tali centri germinativi anche oltre i due mesi dalla vaccinazione, ponendo l'accento su un possibile ruolo di una persistente traduzione dell'mRNA della Spike alla base della lunga presenza dei centri germinativi. In tal modo la vaccinazione porta a superare il concetto di "original antigenic sin", ovvero che gli anticorpi prodotti dopo la prima esposizione ad un antigene tendono a essere predominanti anche dopo l'esposizione ad antigeni che differiscono molto poco rispetto al primo.</p>
<p>Andrews N. et al. The NEJM Covid-19 Vaccine</p>	<p>BACKGROUND A rapid increase in coronavirus disease 2019 (Covid-19) cases due to the omicron (B.1.1.529) variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in highly vaccinated populations has aroused concerns about the effectiveness of current vaccines. METHODS We used a test-</p>	<p>CONTENUTO : studio caso controllo, a design test-negativo per valutare l'efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica dovuta alle varianti delta ed omicron nel Regno Unito (novembre 2021-gennaio2022). Tale efficacia è stata valutata dopo due dosi di BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), o mRNA-1273 (Moderna)</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2119451?articleTools=true>

negative case-control design to estimate vaccine effectiveness against symptomatic disease caused by the omicron and delta (B.1.617.2) variants in England. Vaccine effectiveness was calculated after primary immunization with two doses of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), or mRNA-1273 (Moderna) vaccine and after a booster dose of BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, or mRNA-1273. RESULTS Between November 27, 2021, and January 12, 2022, a total of 886,774 eligible persons infected with the omicron variant, 204,154 eligible persons infected with the delta variant, and 1,572,621 eligible test-negative controls were identified. At all time points investigated and for all combinations of primary course and booster vaccines, vaccine effectiveness against symptomatic disease was higher for the delta variant than for the omicron variant. No effect against the omicron variant was noted from 20 weeks after two ChAdOx1 nCoV-19 doses, whereas vaccine effectiveness after two BNT162b2 doses was 65.5% (95% confidence interval [CI], 63.9 to 67.0) at 2 to 4 weeks, dropping to 8.8% (95% CI, 7.0 to 10.5) at 25 or more weeks. Among ChAdOx1 nCoV-19 primary course recipients, vaccine effectiveness increased to 62.4% (95% CI, 61.8 to 63.0) at 2 to 4 weeks after a BNT162b2 booster before decreasing to 39.6% (95% CI, 38.0 to 41.1) at 10 or more weeks. Among BNT162b2 primary course recipients, vaccine effectiveness increased to 67.2% (95% CI, 66.5 to 67.8) at 2 to 4 weeks after a BNT162b2 booster before declining to 45.7% (95% CI, 44.7 to 46.7) at 10 or more weeks. Vaccine effectiveness

e dopo una dose booster di BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, o mRNA-1273. La popolazione di studio contava 886.774 persone con variante omicron, 204.154 con variante delta e 1.572.621 controlli test-negativi. I risultati hanno mostrato, in ogni momento dello studio, una superiorità della protezione vaccinale nei confronti della malattia sintomatica contro la variante delta rispetto alla omicron. A 20 settimane dalle due dosi di ChAdOx1 nCoV-19 non sono stati evidenziati effetti contro Omicron, mentre per BNT162b2 la protezione risultava del 65.5% fino a 4 settimane dalla seconda dose vs. 8.8% oltre le 25 settimane. Nei pazienti vaccinati con ChAdOx1 nCoV19 e ricevuti il booster BNT162b2 si oscillava tra il 62.4% dopo 2-4 settimane fino al 39.6% oltre le 10 settimane. In pazienti con ciclo vaccinale omologo con BNT162b2 si riscontrava il 67.2% di protezione nel primo periodo per poi decrescere fino al 45.7% oltre le 10 settimane. Quando la dose booster considerata era mRNA-1273 nei pazienti con ciclo primario con Astrazeneca la protezione risultava maggiore, del 70.1% dopo 2-4 settimane per poi ridursi al 60.9% fino alla nona settimana dalla somministrazione booster. La combinazione con i migliori dati di protezione risulta essere quella con ciclo iniziale Pfizer e booster Moderna (73.9% nelle prime 4 settimana e 64.4% fino a 9 settimane dal booster). Lo studio evidenzia come il ciclo vaccinale con due dosi, indipendentemente dal composto ricevuto, non garantisce una immunizzazione efficace nei confronti della variante omicron ed inoltre che anche la protezione garantita da una

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

	<p>after a ChAdOx1 nCoV-19 primary course increased to 70.1% (95% CI, 69.5 to 70.7) at 2 to 4 weeks after an mRNA-1273 booster and decreased to 60.9% (95% CI, 59.7 to 62.1) at 5 to 9 weeks. After a BNT162b2 primary course, the mRNA-1273 booster increased vaccine effectiveness to 73.9% (95% CI, 73.1 to 74.6) at 2 to 4 weeks; vaccine effectiveness fell to 64.4% (95% CI, 62.6 to 66.1) at 5 to 9 weeks. CONCLUSIONS Primary immunization with two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 vaccine provided limited protection against symptomatic disease caused by the omicron variant. A BNT162b2 or mRNA-1273 booster after either the ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 primary course substantially increased protection, but that protection waned over time. (Funded by the U.K. Health Security Agency.)</p>	<p>dose booster decresce significativamente con il passare del tempo.</p>
<p>Ehmsen S. et al. Cancer Cell Antibody responses following third mRNA COVID-19 vaccination in patients with cancer and potential timing of a fourth vaccination https://ars.els-cdn.com/content/imag</p>	<p>Non disponibile</p>	<p>CONTENUTO : Studio di coorte monocentrico, osservazionale analitico, della risposta immunitaria dopo il ciclo vaccinale a mRNA con due/tre dosi per Sars-Cov2 in pazienti oncologici (tumori solidi o ematologici). Un totale di 590 pazienti sono risultati eleggibili nello studio, di questi 539 hanno ricevuto almeno due dosi di vaccino e 536 anche la dose booster. Sono stati analizzati i titoli delle IgG anti-S della popolazione oggetto di studio, con il riscontro di una mancata sierconversione anche dopo il booster nei pazienti trattati con anti-CD20 nei sei mesi precedenti e più in generale una scarsa sierconversione nei pazienti ematologici. Maggiore invece è risultato essere il beneficio della terza dose nei pazienti con tumori solidi, ove 1/5 del totale non aveva sviluppato anticorpi dopo le prime due dosi mentre solo un</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

[e/1-s2.0-S1535610822000630-mmc3.pdf](#)

paziente della coorte è risultato negativo a tre mesi dal booster. La sieroconversione tra la seconda e la terza dose è risultata più spiccata in pazienti con neoplasie polmonari e gastrointestinali. Mediante una valutazione della rapidità di decadimento del titolo anticorpale gli autori dello studio hanno stimato che nei pazienti ematologici già a due mesi dalle prime due dosi la maggior parte della popolazione risulta essere sieronegativa, ponendo l'accento su una possibile riduzione del lasso di tempo che intercorre attualmente tra la seconda e la terza dose, soprattutto in pazienti fragili. Mediante gli stessi calcoli sono arrivati a stimare che i pazienti riceventi inibitori di BTK e chemioterapia avrebbero già dovuto ricevere una quarta dose di vaccino, a 3-5 mesi di distanza dal booster, al fine di garantire una adeguata protezione. Viceversa, nei pazienti non in trattamento attivo tale intervallo può estendersi fino ad un anno. La limitazione principale dello studio sicuramente risulta essere legata alla sola valutazione delle IgG anti-S, che spesso, ma non sempre, sono correlate alla neutralizzazione del virus e sono predittive di una protezione immunitaria.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 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>Shytaj I L et al</p> <p>The FDA-Approved Drug Cobicistat Synergizes with Remdesivir To Inhibit SARS-CoV-2 Replication <i>In Vitro</i> and Decreases Viral Titers and Disease Progression in Syrian Hamsters</p> <p>Virology https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mbio.03705-21</p>	<p>Combinations of direct-acting antivirals are needed to minimize drug resistance mutations and stably suppress replication of RNA viruses. Currently, there are limited therapeutic options against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and testing of a number of drug regimens has led to conflicting results. Here, we show that cobicistat, which is an FDA-approved drug booster that blocks the activity of the drug-metabolizing proteins cytochrome P450-3As (CYP3As) and P-glycoprotein (P-gp), inhibits SARS-CoV-2 replication. Two independent cell-to-cell membrane fusion assays showed that the antiviral effect of cobicistat is exerted through inhibition of spike protein-mediated membrane fusion. In line with this, incubation with low-micromolar concentrations of cobicistat decreased viral replication in three different cell lines including cells of lung and gut origin. When cobicistat was used in combination with remdesivir, a synergistic effect on</p>	<p>Secondo lo studio, il cobicistat (questo e' il nome del farmaco) potrebbe inibire la moltiplicazione del virus SARS-CoV-2 con un meccanismo diverso da quello dei farmaci ad ora utilizzati, ovvero bloccandone la fusione alle cellule bersaglio. Inoltre, lo studio dimostra che il cobicistat può attenuare la progressione della malattia nel modello animale di criceto, potenziando in tal senso anche l'effetto di un altro farmaco anti-COVID, ovvero il remdesivir.</p> <p>Finora i tentativi di usare farmaci antiretrovirali contro il SARS-CoV-2 non avevano portato risultati significativi. Come spiegano gli autori dello studio, uno dei motivi principali sono i dosaggi necessari per ottenere un effetto inibitorio contro la replicazione del virus. Lo studio infatti dimostra che il cobicistat inibisce efficacemente la moltiplicazione del virus SARS-CoV-2 a livelli circa quattro volte superiori a quelli somministrati nelle sperimentazioni cliniche iniziali.</p> <p>L'aspetto più importante dello studio è la dimostrazione che</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

the inhibition of viral replication was observed in cell lines and in a primary human colon organoid. This was consistent with the effects of cobicistat on two of its known targets, CYP3A4 and P-gp, the silencing of which boosted the *in vitro* antiviral activity of remdesivir in a cobicistat-like manner. When administered *in vivo* to Syrian hamsters at a high dose, cobicistat decreased viral load and mitigated clinical progression. These data highlight cobicistat as a therapeutic candidate for treating SARS-CoV-2 infection and as a potential building block of combination therapies for COVID-19.

IMPORTANCE The lack of effective antiviral treatments against SARS-CoV-2 is a significant limitation in the fight against the COVID-19 pandemic. Single-drug regimens have so far yielded limited results, indicating that combinations of antivirals might be required, as previously seen for other RNA viruses. Our work introduces the drug booster cobicistat, which is approved by the FDA and typically used to potentiate the effect of anti-HIV protease inhibitors, as a candidate inhibitor of SARS-CoV-2 replication. Beyond its direct activity as an antiviral, we show that cobicistat can enhance the effect of remdesivir, which was one of the first drugs proposed for treatment of SARS-CoV-2. Overall, the dual action of cobicistat as a direct antiviral and a drug booster can provide a new approach to design combination therapies and rescue the activity of compounds that are only partially effective in monotherapy.

un composto che coadiuva l'azione di altri farmaci possa anche avere un effetto antivirale *in vivo*. Questo doppio effetto consente di testare una vasta gamma di combinazioni farmacologiche per arrivare ad un cocktail ottimale che possa inibire completamente la replicazione del virus.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

Albuquerque AM et al

Mortality Rates Among Hospitalized Patients With COVID-19 Infection Treated With Tocilizumab and Corticosteroids: A Bayesian Reanalysis of a Previous Meta-analysis

JAMA Network Open

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2789444>

Importance A World Health Organization (WHO) meta-analysis found that tocilizumab was associated with reduced mortality in hospitalized patients with COVID-19. However, uncertainty remains concerning the magnitude of tocilizumab's benefits and whether its association with mortality benefit is similar across respiratory subgroups.

Objective To use bayesian methods to assess the magnitude of mortality benefit associated with tocilizumab and the differences between respiratory support subgroups in hospitalized patients with COVID-19.

Design, Setting, and Participants A bayesian hierarchical reanalysis of the WHO meta-analysis of tocilizumab studies published in 2020 and 2021 was performed. Main results were estimated using weakly informative priors to exert little influence on the observed data. The robustness of these results was evaluated using vague and informative priors. The studies featured in the meta-analysis were randomized clinical tocilizumab trials of hospitalized patients with COVID-19. Only patients receiving corticosteroids were included.

Interventions Usual care plus tocilizumab in comparison with usual care or placebo.

Main Outcomes and Measures All-cause mortality at 28 days after randomization.

Results Among the 5339 patients included in this analysis, most were men, with mean ages between 56 and 66 years. There were 2117 patients receiving simple oxygen only, 2505 receiving noninvasive ventilation (NIV), and 717 receiving invasive mechanical ventilation (IMV) in 15 studies

Re-analisi di una metanalisi su 15 trial clinic randomizzati, per un totale di 5339 pazienti ospedalizzati e trattati con tocilizumab e steroidi per COVID-19: il beneficio del tocilizumab sulla mortalità, già dimostrato in una metanalisi precedente, sarebbe confermato per i pazienti trattati con ossigenoterapia convenzionale o ventilazione non invasiva, ma non per i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva. Il ruolo di tocilizumab nel trattamento di COVID-19 merita ulteriore studio.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

from multiple countries and continents. Assuming weakly informative priors, the overall odds ratios (ORs) for survival were 0.70 (95% credible interval [CrI], 0.50-0.91) for patients receiving simple oxygen only, 0.81 (95% CrI, 0.63-1.03) for patients receiving NIV, and 0.89 (95% CrI, 0.61-1.22) for patients receiving IMV, respectively. The posterior probabilities of any benefit (OR <1) were notably different between patients receiving simple oxygen only (98.9%), NIV (95.5%), and IMV (75.4%). The posterior probabilities of a clinically meaningful association (absolute mortality risk difference >1%) were greater than 95% in patients receiving simple oxygen only and greater than 90% in patients receiving NIV. In contrast, the posterior probability of this clinically meaningful association was only approximately 67% in patients receiving IMV. The probabilities of tocilizumab superiority in the simple oxygen only subgroup compared with the NIV and IMV subgroups were 85% and 90%, respectively. Predictive intervals highlighted that only 72.1% of future tocilizumab IMV studies would show benefit. The conclusions did not change with different prior distributions.

Conclusions and Relevance In this bayesian reanalysis of a previous meta-analysis of 15 studies of hospitalized patients with COVID-19 treated with tocilizumab and corticosteroids, use of simple oxygen only and NIV was associated with a probability of a clinically meaningful mortality benefit from tocilizumab. Future research should clarify whether patients receiving IMV also benefit from tocilizumab.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

<p>Broman N et al</p> <p>Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM – A prospective, randomized, single center, open label study</p> <p>Clinical Microbiology and Infection</p> <p>https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(22)00104-5/fulltext</p>	<p>Objectives</p> <p>Severe COVID-19 is associated with an imbalanced immune response. We hypothesized that patients with enhanced inflammation, as demonstrated by increased levels of certain inflammatory biomarkers, would benefit from IL-6 blockage.</p> <p>Methods</p> <p>Hospitalized COVID-19 patients with hypoxemia and at least 2 out of 4 markedly elevated markers of inflammation (interleukin-6, CRP, ferritin and/or D-dimer) were randomized for tocilizumab plus standard of care or standard of care alone. Primary endpoint was clinical status at day 28 assessed using a 7-category ordinal scale and secondary endpoints included ICU admission, respiratory support, and duration of hospital admission.</p> <p>Results</p> <p>Clinical status at day 28 was significantly better in patients who received tocilizumab in addition to standard of care in comparison to those who received standard of care alone (p=0.037). By then, 93% (53/57) patients who received tocilizumab and 86% (25/29) of control patients were discharged from the hospital. 47% (27/57) of tocilizumab patients and 24% (7/29) of control patients had resumed normal daily activities. The median hospitalization was 9 (quartiles 7-12) days in the tocilizumab group and 12 (quartiles 9-15) days in the control group (p=0.014).</p> <p>Conclusion</p> <p>In hospitalized COVID-19 patients with hypoxemia and elevated inflammation markers, administration of</p>	<p>Studio prospettico randomizzato monocentrico open-label su soli 57 pazienti, in cui sono stati inclusi adulti ospedalizzati per ipossiemia e COVID-19, con almeno due marker infiammatori elevati fra PCR, ferritina, D-dimero e interleukina-6: l'aggiunta di tocilizumab alla terapia standard è associata in questa casistica a una migliore condizione clinica (scala WHO) a 28 giorni e a una minore durata di ospedalizzazione.</p>
--	---	--

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

	<p>tocilizumab in addition to standard of care was associated with significantly better clinical recovery by day 28 and a shorter hospitalization compared to standard of care alone.</p>	
<p>Sandmann FG et al</p> <p>Long-term health-related quality of life in non-hospitalised COVID-19 cases with confirmed SARS-CoV-2 infection in England: Longitudinal analysis and cross-sectional comparison with controls</p> <p><i>Clinical Infectious Diseases</i></p> <p>https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciac151/6542727</p>	<p>Background</p> <p>We aimed to quantify the unknown losses in health-related quality of life of COVID-19 cases using quality-adjusted life days (QALDs) and the recommended EQ-5D instrument in England.</p> <p>Methods</p> <p>Prospective cohort study of non-hospitalised, PCR-confirmed SARSCoV2(+) cases aged 12-85 years and followed up for six months from 01 December 2020, with cross-sectional comparison to SARSCoV2() controls. Main outcomes were QALD losses; physical symptoms; and COVID-19-related private expenditures. We analysed results using multivariable regressions with post-hoc weighting by age and sex, and conditional logistic regressions for the association of each symptom and EQ-5D limitation on cases and controls.</p> <p>Results</p> <p>Of 548 cases (mean age 41.1 years; 61.5% female), 16.8% reported physical symptoms at month 6 (most frequently extreme tiredness, headache, loss of taste and/or smell, and shortness of breath). Cases reported more limitations with doing usual activities than controls. Almost half of cases spent a mean of £18.1 on non-prescription drugs (median: £10.0), and 52.7% missed work or school for a mean of 12</p>	<p>Studio di coorte prospettico condotto in Inghilterra su 548 adulti con storia di infezione da SAR-SCoV-2 ma non ospedalizzati, seguiti a partire dal 1 dicembre 2020 per sei mesi. Lo studio della qualità di vita in termini di QALDs (quality-adjusted life days), dei sintomi residui dopo la fase acuta e delle spese mediche restituisce un quadro di significative conseguenze sulla salute, soprattutto negli anziani, con un paziente su sei che lamenta sintomi persistenti a sei mesi dall'esordio e uno su dieci che riferisce un generico peggioramento del proprio stato di salute dopo la malattia.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

	<p>days (median: 10). On average, all cases lost 13.7 (95%-CI: 9.7, 17.7) QALDs, while those reporting symptoms at month 6 lost 32.9 (24.5, 37.6) QALDs. Losses also increased with older age. Cumulatively, the health loss from morbidity contributes at least 18% of the total COVID-19-related disease burden in England.</p> <p>Conclusions</p> <p>One in 6 cases report ongoing symptoms at 6 months, and 10% report prolonged loss of function compared to pre-COVID-19 baselines. A marked health burden was observed among older COVID-19 cases and those with persistent physical symptoms.</p>	
<p><u>Pérez-González A et al</u></p> <p>Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study</p> <p>Scientific Reports https://www.nature.com/articles/s41598-022-07414-x#auth-Alexandre-Perez-Gonzalez</p>	<p>Survivors to COVID-19 have described long-term symptoms after acute disease. These signs constitute a heterogeneous group named <i>long COVID</i> or <i>persistent COVID</i>. The aim of this study is to describe persisting symptoms 6 months after COVID-19 diagnosis in a prospective cohort in the Northwest Spain. This is a prospective cohort study performed in the COHVID-GS. This cohort includes patients in clinical follow-up in a health area of 569,534 inhabitants after SARS-CoV-2/COVID-19 diagnosis. Clinical and epidemiological characteristics were collected during the follow up. A total of 248 patients completed 6 months follow-up, 176 (69.4%) required hospitalization and 29 (10.2%) of them needed critical care. At 6 months, 119 (48.0%) patients described one or more persisting symptoms. The most prevalent were: extra-thoracic symptoms (39.1%), chest symptoms (27%), dyspnoea (20.6%), and fatigue (16.1%). These symptoms</p>	<p>Studio prospettico di coorte condotto nel nord-ovest della Spagna con l'obiettivo di descrivere i sintomi persistenti 6 mesi dopo la diagnosi di COVID-19, generalmente definiti come « long COVID » o « persistent COVID ».</p> <p>Lo studio include 248 pazienti che hanno completato il follow-up a 6 mesi, di cui il 48% ha riportato uno o più sintomi persistenti a 6 mesi, tra cui sintomi toracici, extra-toracici, dispnea e astenia. Questi sintomi erano più comuni nei pazienti ospedalizzati e nelle donne. L'analisi multivariata ha identificato la broncopneumopatia cronica ostruttiva, il genere femminile e il consumo di tabacco come fattori di rischio per il long COVID, suggerendo la necessità di proseguire un follow-up clinico dopo la dimissione in queste categorie di pazienti.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

	<p>were more common in hospitalized patients (52.3% vs. 38.2%) and in women (59.0% vs. 40.5%). The multivariate analysis identified COPD, women gender and tobacco consumption as risk factors for long COVID. Persisting symptoms are common after COVID-19 especially in hospitalized patients compared to outpatients (52.3% vs. 38.2%). Based on these findings, special attention and clinical follow-up after acute SARS-CoV-2 infection should be provided for hospitalized patients with previous lung diseases, tobacco consumption, and women.</p>	
<p>Kotiloglu-Karaa E et al</p> <p>SARS-CoV-2 placental infection is associated with massive perivillous fibrin deposition at the maternal-fetal interface: a preliminary study</p> <p><i>Clinical Infectious Diseases</i></p> <p>https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciac173/6540910</p>	<p>We observed an increased frequency of massive perivillous fibrin deposition (MPFD) ,during the second COVID-19 pandemic wave dominated by the alpha variant of SARS-CoV-2. MPFD associated with 100% RT-PCR positivity for SARS-CoV-2 and detection by immunohistochemistry. The alpha variant was identified in all placentas with MPFD that could be sequenced.</p>	<p>In questo studio gli autori hanno osservato un'aumentata frequenza di deposizione massiva di fibrina perivillare (MPFD) nella placenta durante la seconda ondata pandemica di COVID-19 dominata dalla variante alfa. Hanno quindi ricercato tramite RT-PCR la variante alfa in tutti i campioni di placenta che potevano essere sequenziati, trovando un'associazione del 100% tra MPFD e positività della RT-PCR per la variante alfa di SARS-CoV-2.</p> <p>Questi risultati suggeriscono che SARS-CoV-2 possa causare MPFD, ed in particolar modo la variante alfa determini un aumentato rischio di MPFD. Sono tuttavia necessari ulteriori studi che includano dei campioni di controllo da pazienti SARS-CoV-2 negative e campioni di placenta da pazienti infettate con diverse varianti del virus.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

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

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO
Madhi SA, et al. NEJM Population Immunity and Covid-19 Severity with Omicron Variant in South Africa	BACKGROUND 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	Grosso studio condotto in Sud Africa confrontando i dati di sieropravalenza, stato vaccinale, incidenza di COVID-19, ospedalizzazioni e mortalità nella provincia di Gauteng, in due diverse finestre temporali: prima della comparsa della variante omicron (da novembre 2020 a gennaio 2021) e durante l'ondata Omicron (descritta per la prima volta a novembre 2021).

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119658>

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.

METHODS

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 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.

Dall'analisi dei dati ottenuti da più di settemila partecipanti, la sieroprevalenza di IgG anti-SARS COV2 è risultata significativamente più alta per gli individui con più di 50 anni di età, vaccinati ma, soprattutto, è emerso che durante l'ondata Omicron si è assistito a una più rapida e ampia diffusione dell'infezione. Inoltre, nel corso di questa ondata si è assistito ad un disaccoppiamento dei tassi di incidenza di infezione con i tassi di incidenza dei ricoveri e delle morti.

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 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

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

	<p>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 deaths from infections while omicron was circulating.</p>	
<p>Kedzierska K.; et al. Cell Report Medicine Count on us: T-cells in SARS-CoV-2 infection and vaccination https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379122000696</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 partially escape the</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 7-13 MARZO 2022)

	<p>neutralizing activity of plasma antibodies.</p>	
<p>Lui AB.; et al.</p> <p>JAMA</p> <p>Association of COVID-19 Quarantine Duration and Postquarantine Transmission Risk in 4 University Cohorts</p> <p>https://jamanetwork.com/journal/s/jamanetworkopen/fullarticle/2789427</p>	<p>Importance</p> <p>Optimal quarantine length for COVID-19 infection is unclear, in part owing to limited empirical data.</p> <p>Objective</p> <p>To assess postquarantine transmission risk for various quarantine lengths and potential associations between quarantine strictness and transmission risk.</p> <p>Design, Setting, and Participants</p> <p>Retrospective cohort study in 4 US universities from September 2020 to February 2021, including 3641 university students and staff who were identified as close contacts to individuals who tested positive for SARS-CoV-2 infection. Individuals were tested throughout the 10 to 14-day quarantine, and follow-up testing continued at least weekly throughout the 2020-2021 academic year.</p> <p>Exposures</p>	<p>Studio di coorte retrospettiva condotto in 4 università statunitensi, esaminante il rischio di trasmissione post-quarantena a seconda della durata della stessa.</p> <p>Su un totale di 3641 partecipanti sottoposti a quarantena, 301 sono risultati positivi, e i tassi di positivizzazione sono risultati significativamente minori negli individui sottoposti a una quarantena più rigida (consegnando pasti a domicilio e assicurandosi che non ci siano contatti). In totale, tra gli individui positivi, il 13,7% è risultato negativo al settimo giorno. Sulla base di questi dati, gli autori dello studio suggeriscono che, per mantenere un rischio di trasmissione al di sotto del 5%, sia necessaria una quarantena di 10 giorni, o una più rigida di 8 giorni.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

Strict quarantine, including designated housing with a private room, private bathroom, and meal delivery, vs nonstrict, which potentially included interactions with household members.

Main Outcomes and Measures

Dates of last known exposure, last negative test result, and first positive test result during quarantine.

Results

This study included 301 quarantined university students and staff who tested SARS-CoV-2–positive (of 3641 quarantined total). These 301 individuals had a median (IQR) age of 22.0 (20.0-25.0) years; 131 (43.5%) identified as female; and 20 (6.6%) were staff. Of the 287 self-reporting race and ethnicity according to university-defined classifications, 21 (7.3%) were African American or Black, 60 (20.9%) Asian, 17 (5.9%) Hispanic or Latinx, 174 (60.6%) White, and 15 (5.2%) other (including multiracial and/or multiethnic). Of the 301 participants, 40 (13.3%; 95% CI, 9.9%-17.6%) had negative test results and were asymptomatic on day 7 compared

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

	<p>with 15 (4.9%; 95% CI, 3.0%-8.1%) and 4 (1.4%; 95% CI, 0.4%-3.5%) on days 10 and 14, respectively. Individuals in strict quarantine tested positive less frequently than those in nonstrict quarantine (10% vs 12%; P=.04).</p> <p>Conclusions and Relevance To maintain the 5% transmission risk used as the basis for US Centers for Disease Control and Prevention's 7-day test-based quarantine guidance, our data suggest that quarantine with quantitative polymerase chain reaction testing 1 day before intended release should be 10 days for nonstrict quarantine and 8 days for strict quarantine, as ongoing exposure during quarantine may be associated with the higher rate of positive test results following nonstrict quarantine.</p>	
<p>Stegger M, et al. MedRxiv Occurrence and significance of Omicron BA.1 infection followed by BA.2 reinfection</p>	<p>The newly found Omicron SARS-CoV-2 variant of concern has rapidly spread worldwide. Omicron carries numerous mutations in key regions and is associated with increased transmissibility and immune escape. The variant has recently been divided into four subvariants with substantial genomic differences, in</p>	<p>Grosso studio danese (non ancora peer-reviewed) condotto sui dati raccolti da diversi registri nazionali tra il 22 novembre 2021 e il 11 febbraio 2022. In questo lasso di tempo, su un totale di 1,8 milioni di casi di infezione, 187 individui hanno sviluppato reinfezione (definita come il riscontro di due tamponi positivi a distanza di minimo 20 - 60 giorni l'uno dall'altro) e, tra questi, 47 sono stati reinfettati dalla sottovariante BA.2 dopo infezione da BA.1.</p>

REPORT COVID-19 (SETTIMANA 7-13 MARZO 2022)

[https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.19.22271112v](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.19.22271112v1)

1

particular between Omicron BA.1 and BA.2. With the surge of Omicron subvariants BA.1 and BA.2, a large number of reinfections from earlier cases has been observed, raising the question of whether BA.2 specifically can escape the natural immunity acquired shortly after a BA.1 infection.

To investigate this, we selected a subset of samples from more than 1,8 million cases of infections in the period from November 22, 2021, until February 11, 2022. Here, individuals with two positive samples, more than 20 and less than 60 days apart, were selected. From a total of 187 reinfection cases, we identified 47 instances of BA.2 reinfections shortly after a BA.1 infection, mostly in young unvaccinated individuals with mild disease not resulting in hospitalization or death.

In conclusion, we provide evidence that Omicron BA.2 reinfections do occur shortly after BA.1 infections but are rare.

Tale studio conferma la possibilità di re-infezione precoce da BA.2 in seguito a infezione da BA.1. Inoltre, lo studio mette in risalto come la popolazione di re-infetti fosse costituita principalmente da soggetti giovani non vaccinati, e come nessuna di queste reinfezioni sia evoluta verso ricovero o malattia severa.