



COVID•Contents

N. 7 del 20 maggio 2020

<https://doi.org/10.36170/COVIDCONT720>



COVID•Contents

N. 7 del 20 maggio 2020

<https://doi.org/10.36170/COVIDCONT720>

Aggiornamento bibliografico delle pubblicazioni internazionali su COVID-19

A cura del Gruppo di lavoro ISS
“Aggiornamento scientifico COVID-19”

Indice delle aree

Diagnosi	pag.	5
Epidemiologia	pag.	23
Comunicazione	pag.	29
Patologia e clinica	pag.	39
Preparedness	pag.	63
Salute mentale	pag.	81
Sanità pubblica veterinaria	pag.	91
Tecnologie a supporto	pag.	97
Telemedicina	pag.	105
Terapia	pag.	119
Vaccini	pag.	133
Altro	pag.	143

Appendice. Risultati del questionario di gradimento dei COVID Contents	pag.	151
---	-------------	------------

COVID•Contents Pubblicazione a cura del Gruppo di lavoro ISS – “Aggiornamento scientifico COVID 19”

Gruppo di Lavoro ISS “Aggiornamento scientifico COVID-19” (Decreto del Presidente ISS n. 71/2020)

Gianfranco Brambilla, (coordinatore), Segreteria scientifica di Presidenza, ISS
Paola De Castro, Antonio Mistretta, Patrizia Mochi, Servizio Comunicazione Scientifica, ISS
Annarita Barbaro, Donatella Gentili, Franco Toni, Servizio Conoscenza, Biblioteca, ISS
Antonella Rosi, Centro nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, ISS
Duilio Carusi, Segreteria scientifica di Presidenza, ISS
Luca Busani, Fabio Magurano, Dipartimento Malattie Infettive, ISS
Roberto Nisini, Dipartimento di Immunologia, ISS
Raffaella Bucciardini, Ernesto Costabile, Centro Nazionale Salute Globale, ISS
Susanna Caminada, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive - Sapienza Università di Roma
Aurora Angelozzi, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive - Sapienza Università di Roma

Hanno contribuito a questo numero: Eliana M. Coccia, Marilena Paola Etna, Vendetti Silvia, Donatella Negri, Mariarosaria Marinaro, Annapina Palmieri, Silvia Gioacchini, Melissa Baggieri, Marco Sgarbanti (Dipartimento Malattie Infettive, DMI ISS); Rosangela Duranti, Federica Magnani, Maria Grazia Dente, Alessandra Mallano, Ernesto Costabile (Centro Nazionale Salute Globale - CN SG, ISS); Domenica Taruscio, Amalia Egle Gentile, Marco Salvatore, Marina Ceccarini, (Centro Nazionale Malattie Rare, CN MR ISS); Laura Camoni, Emanuela Medda, Anna Maria Tartaglione (Centro di Riferimento Scienze Comportamentali e Salute Mentale - CR SCIC, ISS); Alessandro Giuliani, Federica Tommasi (Dipartimento Ambiente e Salute - DAMSA, ISS); Paola Sestili, Nunzia Sanarico, Roberto Delogu, Filomena Nappi, Eleonora Maria Rosaria Puggioni, Barbara Brunetto, Alessandro Ascione (Centro Nazionale Controllo e Valutazione Farmaci - CN CF, ISS); Michela Flego (Centro Nazionale Salute Globale - CN SG, ISS); Sandra Gessani (Centro di Riferimento Medicina di Genere - MEGE, ISS); Monica Boirivant, Maria Rosaria Domenici, Loredana Frasca, Fiorella Malchiodi Albedi (Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci - CN RVF, ISS); Carla Raggi, (Centro Nazionale Controllo e Valutazione Farmaci - CN CF, ISS); Domenico Genovese, (Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci, COFAR ISS); Sandra Morelli, Maria Antonella Tabocchini, Valentina Dini, Daniele Giansanti, Sveva Grande, Evaristo Cisbani, Alessandra Palma, Antonella Rosi (Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica - CN TISP, ISS); Antonio Ciaramella Sorsa (Servizio Tecnico Scientifico di Coordinamento e Supporto alla Ricerca - CORI ISS); Isabella De Magistris (Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Prodotti cosmetici e Protezione Consumatore - CN SC ISS); Valentina La Sorsa (Servizio Tecnico Scientifico di Coordinamento e Supporto alla Ricerca - CORI ISS); Federica Napolitani Sandra Salinetti, Cosimo Marino Curianò, Massimo Delle Femmine (Servizio Comunicazione Scientifica – COS, ISS); Luigi Bertinato (Segreteria scientifica di Presidenza, ISS).

Per informazioni su questo documento scrivere a: pubblicazioniconvid-19@iss.it

Citare questo documento come segue:

COVID Contents n. 7 del 20 maggio 2020. A cura del Gruppo di Studio ISS COVID-19 - Aggiornamento Scientifico.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica

© Istituto Superiore di Sanità 2020
viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma



L'IMMAGINE DELLA SETTIMANA

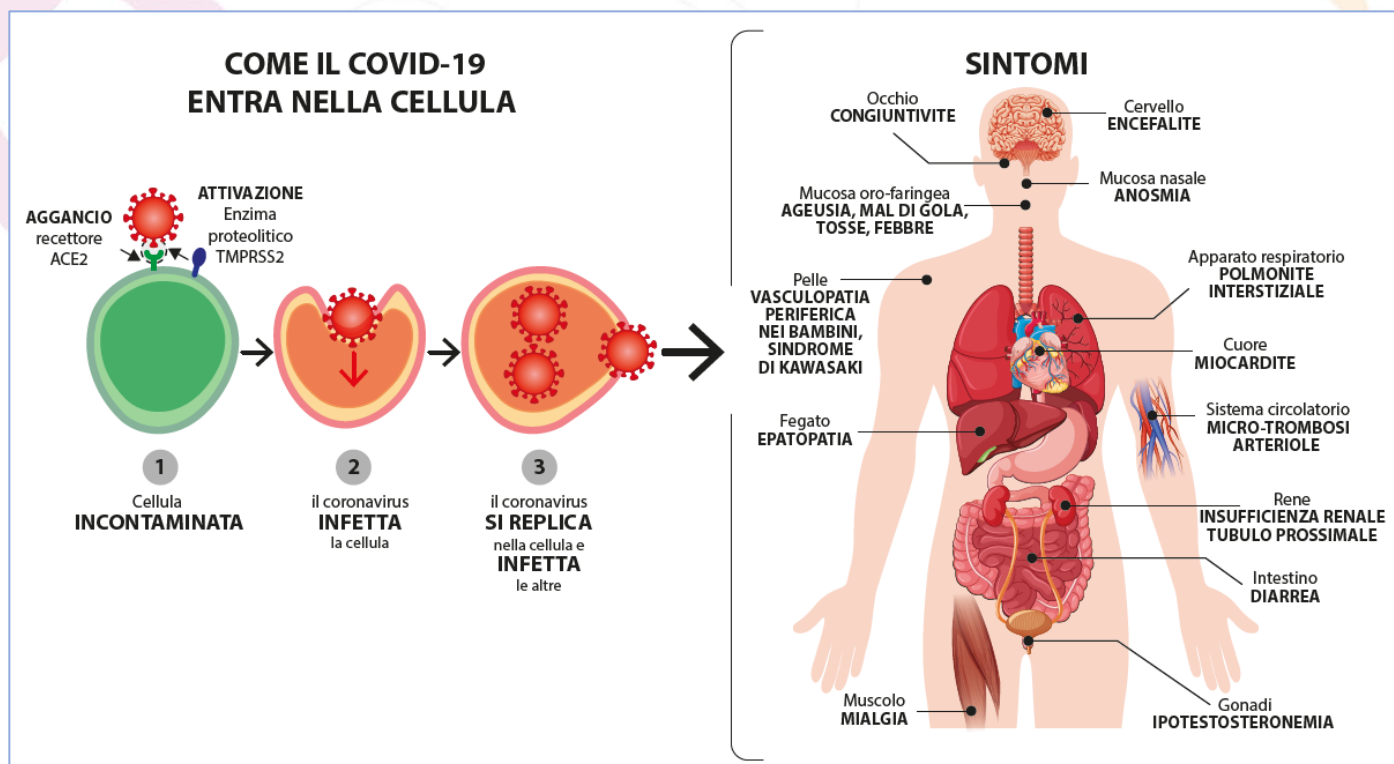
Patologia e morbilità multi-organo

La patologia e la morbilità multi-organo di COVID-19 è determinata dall'elevata espressione dei recettori ACE2 sulla membrana cellulare - sito di aggancio con la proteina Spike, del virus e dalla presenza di enzimi proteolitici di membrana, quale il TMPRSS2 o la Furina, in grado di attivare il meccanismo di entrata del virus nella cellula. Una maggiore espressione dei recettori ACE2 si osserva in corso di malattie quali obesità, ipertensione, diabete non insulina dipendente, insufficienza cardiaca congestizia e malattia coronarica. Le persone con tali morbilità risultano maggiormente suscettibili all'infezione e maggiormente a rischio di sviluppare una forma grave e multi-organo della infezione virale. È anche per questo motivo che la morbilità/mortalità di COVID-19 riguarda soprattutto le persone anziane, con malattie pregresse in corso. È invece oggetto di studio se alcune malattie a sfondo allergico/auto-immune, possano conferire una minore suscettibilità, legata ad una inferiore espressione del recettore ACE2 sulla membrana cellulare.

In appendice a questo numero riportiamo i risultati del questionario di gradimento dei Covid Contents, ringraziandovi per la collaborazione.

Buona lettura.

Gruppo di lavoro ISS
"Aggiornamento scientifico COVID-19"



Modificata ampiamente e tratta da:

ACE2 interaction networks in COVID-19: a physiological framework for prediction of outcome in patients with cardiovascular risk factors. Zofia Wicik et al., <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.094714v1.full.pdf>

The background features three stylized virus particles. One is a solid pink shape on the left, another is a solid orange shape on the right, and a third is a light green outline shape in the center. A horizontal blue line is positioned below the word 'area' and above the word 'DIAGNOSI'.

area

DIAGNOSI

Low-dose CT in COVID-19 outbreak: radiation safety, image wisely, and image gently pledge

<https://doi.org/10.1007/s10140-020-01784-3>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Evidenziare le potenzialità dell'impiego della TC effettuata con basse/bassissime dosi (low-dose CT, LDCT/ ultra-low-dose CT, ULDCT) sia dal punto di vista radioprotezionistico che della qualità delle immagini nella pandemia da COVID-19.

Metodologia

Analisi critica della letteratura.

Risultati

Partendo da una fotografia dell'attuale situazione della pandemia da SARS-CoV-2, il lavoro analizza l'impiego che è stato fatto della TC convenzionale (CCT), in particolare in condizioni di emergenza quando la disponibilità di kit diagnostici per RT-PCR era estremamente limitata e/o per vari motivi il test non era in grado di dare risultati attendibili e in tempi brevi. Vengono riportati i risultati del lavoro di Ai et al. sulla più ampia coorte cinese, mettendo in luce analogie e differenze temporali nella capacità diagnostica dei diversi metodi. Si sottolinea come in situazioni di emergenza possa esserci un aumento della richiesta di esami TC a causa della presenza di un'alta percentuale di individui infetti. Pazienti fortemente sintomatici sono spesso sottoposti ad un numero importante di esami TC durante il corso della malattia il che porta ad un significativo aumento della dose totale che questi pazienti ricevono durante la loro ospedalizzazione. Tenendo in mente il principio ALARA secondo cui la dose deve essere il più bassa possibile a fronte della giustificazione e dell'ottimizzazione dell'esame radiologico, dal punto di vista radioprotezionistico è fondamentale prendere in esame tutte le possibilità di riduzione della dose soprattutto nei confronti dei pazienti più radiosensibili, come bambini e donne incinte. Recentemente è stato proposto di sostituire l'esame CCT con LDCT e ULDCT. In particolare, l'LDCT associata a ricostruzione iterativa (IR) ha dimostrato di migliorare drasticamente la qualità dell'immagine (soprattutto nel caso delle opacità a vetro smerigliato) e di avere sensibilità, specificità, valore predittivo (sia in positivo che in negativo) e accuratezza pari circa al 90% nella diagnosi del COVID-19. Anche la ULCT, che da sola fornisce immagini di qualità nettamente inferiori, se associata alla IR è in grado di dare risultati confrontabili alla CCT. Con questi approcci la dose viene ridotta dai circa 7 mSv (CCT) a 1-1,5 mSv (LDCT) o 0,3 mSv (ULDCT). Il lavoro conclude dicendo che sarebbe necessario un confronto testa a testa dei protocolli convenzionali con quelli a basse dosi negli stadi precoci di malattia mentre in stadi intermedi o avanzati i protocolli di TC a basse dosi sono in grado di fornire una qualità delle immagini e accuratezza diagnostica adeguata.

Rilevanza

Il lavoro è interessante e merita di essere considerato con attenzione nell'ipotesi di poter utilizzare la LDCT e ULDCT associate a IR al posto della CCT per diminuire l'esposizione, in particolare di pazienti COVID-19 radiosensibili, a parità di capacità diagnostica.

Scheda redatta da: Maria Antonella Tabocchini, CN TISP ISS

il 15 maggio 2020

Obiettivo

Condividere l'esperienza cinese riportando suggerimenti e punti chiave evidenziati nella 7° versione delle raccomandazioni ufficiali per i protocolli di diagnosi e trattamento del COVID-19.

Metodologia

Domande cruciali e risposte sulla base dell'esperienza e della letteratura pertinente.

Risultati

Alla domanda se si dovrebbe utilizzare la TC per la diagnosi iniziale si sottolinea come il "gold standard" sia la RT-PCR. Esiste però una % importante di falsi negativi che rappresenta una criticità per la rapida individuazione ed isolamento dei casi sospetti. La TC manca di specificità ma è accurata. Nel caso in cui il paziente abbia una storia epidemiologica, caratteristiche cliniche e sospetta polmonite virale, anche se il tampone fosse 2 volte negativo si raccomanda che il paziente venga considerato infetto e sottoposto a *follow-up* con TC oltre ad essere testato ulteriormente, anche fino a 5 volte, con RT-PCR. La TC può essere considerata un test utile per mettere rapidamente in evidenza situazioni difficili. Riguardo al confronto tra RT-PCR e TC si sottolinea che sono state osservate discrepanze (casi positivi alla RT-PCR e negativi alla TC e viceversa). Si afferma che nel lavoro di Ai et al. sulla più ampia coorte cinese il ruolo della TC è stato sopravvalutato a causa della mancanza di analisi eziologica e prognostica in casi altamente probabili. È inoltre necessario uno studio più approfondito per arrivare a definire la stadiazione di malattia tramite TC rispetto al risultato clinico. Una valutazione quantitativa è richiesta nella 7° versione delle raccomandazioni ufficiali. Ci sono diversi tentativi in questo senso anche se non è stata ancora valutata la relazione con i diversi stadi clinici e la prognosi. Riguardo al *follow-up*, la TC è raccomandata rispetto alla radiografia per la maggiore risoluzione. Si raccomanda di effettuarla utilizzando un dosaggio standard per l'imaging iniziale e a basse dosi per il *follow-up*, in modo da ridurre la dose totale dovuta ad esposizioni ripetute. L'intervallo dell'imaging durante il *follow-up* dipende dalla severità del caso ed è guidato dal principio di ridurre la dose per quanto possibile. L'ultimo punto affrontato riguarda i criteri per la dimissione dei pazienti che per la Cina sono: scomparsa della febbre, significativo miglioramento della sintomatologia respiratoria e 2 RT-PCR negative, distanziate di almeno 24h. Alla luce delle evidenze questo intervallo potrebbe essere troppo breve, considerando anche la possibilità di falsi negativi. Data l'alta sensibilità, si raccomanda il *follow-up* con la TC durante la prima settimana dalla dimissione del paziente per valutare e poter gestire rapidamente la situazione in caso di ripresa di malattia. Si auspica l'impiego dell'imaging quantitativo e big data per combinare dati epidemiologici, clinici, di laboratorio e caratteristiche radiologiche ai fini del miglioramento dei criteri diagnostici, della valutazione terapeutica e della predizione dell'esito clinico.

Rilevanza

Utile la descrizione argomentata di quanto evidenziato nella 7° versione delle raccomandazioni ufficiali cinesi.

Scheda redatta da: Maria Antonella Tabocchini, CN TISP

il 13 maggio 2020

CT differential diagnosis of COVID-19 and non-COVID-19 in symptomatic suspects: a practical scoring method

<https://doi.org/10.1186/s12890-020-1170-6>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio si propone di sviluppare un metodo semplice e pratico per dividere i pazienti con polmonite da COVID-19 altamente sospetta da polmoniti sicuramente no COVID-19. Tale sistema evita ripetizioni in tempi diversi della RT-PCR per poter diagnosticare tali pazienti.

Metodologia

Lo studio include 73 pazienti divisi in 30 casi confermati di polmonite da COVID-19 e 43 casi con polmoniti di altra eziologia. Sono stati raccolti i dati clinici (età, sesso, storia di esposizione, parametri di laboratorio e diagnosi eziologica). Sono stati considerati 7 segni (la predilezione della parte posteriore del lobo inferiore, coinvolgimento bilaterale, GGO (Ground-Glass Opacity – opacità a vetro smerigliato) arrotondato, GGO a banda subpleurale, modello di crazy paving, distribuzione periferica e consolidamento GGO) come positivi e score 1 e 4 segni (solo il coinvolgimento di un lobo, solo distribuzione centrale, segno dell'“albero in fiore” e ispessimento della parete bronchiale) come negativi e con score -1. L'analisi è stata eseguita da due radiologi esperti. Tutti i risultati delle TC sono stati descritti secondo le raccomandazioni della Fleischner Society.

Risultati

Dei 7 segni positivi valutati nello studio, GGO con o senza consolidamento è stato il più comune, condiviso tra i due gruppi, ma con differenze non significative. Gli altri 6 segni sono risultati presenti in entrambi i gruppi ma con differenze significative. Il sistema di punteggio semplice e pratico dello studio assegnato alle caratteristiche tipiche dell'immagini della polmonite da COVID-19 e di altre polmoniti, ha raggiunto buone prestazioni di diagnosi con AUC = 0,854 (95%CI: 0,752-0,926). Utilizzando un punteggio complessivo > 4 come cut-off diagnostico, il sistema ha mostrato una specificità del 95,35% (95%CI: 84,2-99,4%); un punteggio > 4 è indicativo di paziente fortemente sospettato per COVID-19. Utilizzando un punteggio > 0, la sensibilità è stata del 100%; un punteggio >0 è indicativo di una bassa probabilità di essere COVID-19. I pazienti con punteggi compresi tra 0-4 sono classificati come sospetti COVID-19, messi in quarantena sotto sorveglianza medica e devono eseguire almeno due test RT-PCR, secondo i suggerimenti delle linee guida.

Rilevanza

La rilevanza è alta in quanto viene proposto un metodo di scoring semplice e pratico basato sulle caratteristiche evidenziate dalle immagini TC. Con questo sistema è possibile stratificare i pazienti sospetti ed effettuare una diagnosi gerarchica (COVID-19; non-COVID-19; sospetto COVID-19) adottando, a seconda dei casi, le procedure più opportune di gestione del paziente stesso.

Scheda redatta da:

Valentina Dini, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

COVID-19 pneumonia: CT findings of 122 patients and differentiation from influenza pneumonia

<https://doi.org/10.1007/s00330-020-06928-0>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Il lavoro confronta le immagini TC di pazienti con polmonite da COVID-19 con quelle di pazienti con polmonite da influenza (di tipo A e B) allo scopo di individuare delle caratteristiche radiologiche capaci di discriminare i due tipi di polmonite.

Metodologia

Lo studio è retrospettivo. 122 pazienti con COVID-19 e 48 pazienti con influenza (39 con influenza A e 9 con influenza B) sono ammessi allo studio. La diagnosi del COVID-19 e dell'influenza è stata basata sui risultati positivi da RT-PCR. Le anomalie parenchimali valutate nelle immagini CT sono: (1) opacità a vetro smerigliato (GGO); (2) GGO con consolidamento; (3) consolidamento senza GGO; (4) opacità arrotondate; (5) noduli; (6) segno dell'albero in fiore; (7) broncogramma d'aria; (8) ispessimento settale interlobulare; (9) ispessimento della parete bronchiolare; (10) schema di *crazy-paving*; (11) segno di alone, definito come GGO che circonda un nodulo polmonare o massa; (12) cavitazione; (13) effusione pleurica; (14) effusione pericardica; (15) linfadenopatia. Inoltre, il terzo esterno del polmone è stato definito come periferico e il resto è stato definito come centrale.

Risultati

Dal confronto delle immagini dei due tipi di polmonite risulta che nei pazienti COVID-19 le anomalie sono distribuite nelle regioni periferiche del polmone, mentre sono miste nei pazienti con influenza ($p=0,022$). Le caratteristiche TC più comuni ma non specifiche del gruppo COVID-19 sono state GGO (36%), GGO con consolidamento (51%), opacità arrotondate (35%), opacità lineari (64%), ispessimento della parete bronchiolare (49%) e ispessimento del setto interlobulare (66%). Rispetto al gruppo influenzale, il gruppo COVID-19 aveva opacità arrotondate (35% vs 17%, $p=0,048$) e ispessimento settale interlobulare (66% vs 43%, $p=0,014$), ma meno probabilità di avere noduli (28% vs 71%, $p=0,001$), segno dell'albero in fiore (9% vs 40%, $p=0,001$), e versamento pleurico (6% vs 31%, $p=0,001$). L'uso delle seguenti combinazioni è stato utile per differenziare il COVID-19 dall'influenza: (1) presenza di GGO puro e assenza di noduli (29% vs 11%, $p=0,001$); (2) presenza di GGO puro e ispessimento settale interlobulare (21% vs 6%, $p=0,042$); (3) opacità arrotondate e assenza di noduli (22% vs 0%, $p=0,002$); (4) presenza di ispessimento settale interlobulare e assenza di noduli (45% vs 6%, $p=0,001$); (5) presenza di opacità arrotondate, ispessimento settale interlobulare e assenza di versamento pleurico (19% vs 3%, $p=0,021$).

Rilevanza

La rilevanza è alta in quanto il lavoro individua, partendo dalle anomalie radiologiche comuni ma non specifiche da polmonite COVID-19, delle combinazioni che aiutano a differenziare i diversi tipi di polmonite e quindi aumentano la specificità della TC.

Scheda redatta da:

Valentina Dini, CN TISP ISS

il 12 maggio 2020

E.P- Huang, C-Wei Sung, C-Hsin Chen, C-Yi Fan, P-Chun Lai, Y-Ta Huang. *Critical Care* (2020) 24:193

Can computed tomography be a primary tool for COVID-19 detection? Evidence appraisal through meta-analysis

<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02908-4>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'American College of Radiology, in data 11 marzo 2020, ha raccomandato di non usare la CT come test di prima linea per diagnosticare COVID-19. Per convalidare questa raccomandazione, è stata eseguita una revisione sistematica con meta-analisi per valutare il valore diagnostico della TC toracica in COVID-19.

Metodologia

Due ricercatori hanno effettuato una ricerca indipendente con diversi mesh singoli o combinati su PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library e China Academic Journals Full-Database Database (CJFD) fino al 13 marzo 2020. Sono stati esclusi studi secondo i seguenti criteri: duplicazioni, argomenti irrilevanti, case report o serie, disponibilità di soli abstract e dati insufficienti. Due ricercatori hanno estratto in modo indipendente dati per stime aggregate di sensibilità, specificità e rapporto di probabilità positivo e negativo [LR(+) e LR(-)] con intervalli di confidenza al 95% (CI) calcolati dal comando midas in Stata 15 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA). L'eterogeneità tra gli studi è stata esaminata usando I². L'analisi del diagramma Nomogramma di Fagan è stata eseguita per confrontare la probabilità pretest, l'LR e la probabilità post-test

Risultati

I risultati indicano un'alta sensibilità della TC toracica per la rilevazione di COVID-19. Tuttavia, i risultati sui livelli di specificità risultati bassi e il rapporto di probabilità non autorizzano a supportare l'uso di routine della TC toracica per lo screening COVID-19 in pazienti sospetti. I risultati delle analisi Nomogram di Fagan hanno suggerito un valore diagnostico molto scarso dell'utilizzo della TC toracica come strumento principale per COVID-19. Quindi l'uso della TC toracica comporta una esposizione indebita a radiazioni. L'altra limite è che la scansione TC può aumentare il rischio di infezione nosocomiale a causa della potenziale contaminazione dell'ambiente. Inoltre, è stata riscontrata un'elevata eterogeneità di sensibilità e specificità, nonché un'ampia gamma di specificità. La certezza delle prove, se classificata, può essere molto bassa.

Rilevanza

I risultati di questa meta-analisi sono fortemente a supporto della posizione dell'American College of Radiology sul "non uso" della TC come strumento di screening di prima linea per il COVID-19, e deve rappresentare un forte warning per gli operatori sanitari del settore, rispetto alla eccessiva facilità di utilizzo della TC proposta nelle fasi iniziali della pandemia, soprattutto alla luce del rischio di conseguenze dovute ad esposizioni indebite a radiazioni.

Scheda redatta da:

Sveva Grande, CN TISP ISS

il 12 maggio 2020

Mujoomdar A, Graham T, Baerlocher MO, Soulez G. *Can Assoc Radiol J.* 2020 May 7

The Canadian Association for Interventional Radiology (CAIR) and Canadian Association of Radiologists (CAR) Guidelines for Interventional Radiology Procedures for Patients With Suspected or Confirmed COVID-19

<http://doi:10.1177/0846537120924310>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Questo documento tenta di rispondere a domande chiave per il radiologo: "Quando è appropriata la CXR in pazienti con sospetta o confermata infezione da COVID-19?", "Come dovrebbe un radiologo trattare i risultati accidentali di COVID-19 sulla TC del torace eseguita per altre indicazioni?" Questo articolo fornisce anche la struttura di segnalazione raccomandata per **CXR** e **CT**, aprendo, con cautela, alcune possibilità diagnostiche sia per **CXR** che per **CT** in 3 categorie: tipica, non specifica e negativa sulla base di risultati di imaging.

Metodologia

Questo "Consensus Statement" prende in esame le tecniche di imaging per la diagnosi di COVID-19, suggerendone l'uso quando il rapporto costo/beneficio è molto alto, in quanto **CXR**, **TC** e **LUS** presentano vantaggi, ma sicuramente anche molte controindicazioni.

Risultati

La **CXR** non è considerata una tecnica di diagnosi discriminante per il COVID-19, possono esserci situazioni in cui la **CXR** viene indicata, ma sono situazioni particolari non di routine. La **TC** è sicuramente superiore alla **CXR** per il rilevamento GGO, con algoritmi di ricostruzione iterativa per ridurre il rumore dell'immagine e mantenerne la qualità. La **TC** toracica è appropriata nella maggior parte dei pazienti, ma richiede il trasporto dei pazienti al reparto di imaging e quindi necessita di un'attenta pianificazione per mitigare il rischio di potenziale infezione degli operatori sanitari e di altri pazienti. La **TC** non deve essere utilizzata per screening routinario di pazienti COVID-19, ma ci sono dei casi in cui diventa discriminante: 1. diagnosi di complicanze intratoraciche; 2. pazienti immunosoppressi o ad alto rischio con sospetta infezione respiratoria e radiografia torace negativa; 3. risultato RT-PCR negativo iniziale, ma sospetto clinico elevato in corso o deterioramento clinico dopo una normale radiografia del torace. Ci sono anche significative possibilità di diagnosi di COVID-19 da **TC** toracica eseguita per altre indicazioni in pazienti asintomatici non esposti a COVID-19. Infine, l'ecografia polmonare non deve essere utilizzata per diagnosticare o escludere la polmonite COVID-19, qualsiasi uso di Ultrasuoni (**LUS**) in pazienti con COVID-19 dovrebbe essere fatto nel contesto di uno studio di ricerca controllata, con operatori in blind rispetto ad altri marcatori clinici di gravità.

Rilevanza

Un bel lavoro con una panoramica sulle tecniche di imaging ed indicazioni per il loro uso. Le tecniche che prevedono l'uso di radiazioni ionizzanti devono rispondere ai principi di giustificazione ed appropriatezza.

Scheda redatta da:

Alessandra Palma, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

Cuiping Bao, Xuehuan Liu, Han Zhang, Yiming Li, Jun Liu. *J. of American Coll. Radiology*

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis

<https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Questa revisione sistematica e meta-analisi, mira a sintetizzare quantitativamente i risultati degli studi pubblicati fino ad oggi per una stima più precisa del rilevamento di COVID-19 della TC toracica.

Metodologia

Titoli e abstract degli articoli sono stati vagliati utilizzando i seguenti criteri di inclusione: 1) le pubblicazioni erano articoli originali con testo completo; 2) l'età media della popolazione era superiore a 18 anni; 3) almeno uno dei risultati era rappresentato dalle caratteristiche di imaging toracico di COVID-19; 4) il numero di pazienti con corrispondenti caratteristiche di imaging è stato riportato nello studio. Sono stati estratti da ogni pubblicazione: il nome completo del primo autore, la dimensione del campione di studio, l'età media, la distribuzione di genere, l'applicazione della TC toracica in sezione, i risultati delle funzioni di imaging TC del torace e il numero di pazienti con ciascuna imaging corrispondente. Le funzionalità di imaging TC toracica registrate includevano: (1) modelli della lesione (GGO, consolidamento, consolidamento misto GGO, broncogramma aereo, ispessimento settale interlobulare, modello di pavimentazione pazza, bronchiectasie, ispessimento della pleura adiacente, versamento pleurico, versamento pericardico, linfadenopatia), (2) distribuzione della lesione (polmone bilaterale, periferico, centrale) e (3) distribuzione del lobo e il numero di lobi coinvolti. I dati sono stati uniti usando l'analisi a braccio singolo. Poiché alcune proporzioni estratte dai dati originali erano troppo alte o troppo basse, i dati sono stati trasformati usando il doppio metodo **arcsine** in una distribuzione normale. La meta-analisi è stata condotta utilizzando i dati trasformati.

Risultati

- Questa revisione sistematica e meta-analisi suggeriscono che la percentuale di sospetta COVID-19 rilevata dall'imaging CT del torace è elevata.
- La TC toracica a sezione sottile, svolge un ruolo centrale nella diagnosi precoce di COVID-19.
- Le caratteristiche CT più comuni nei pazienti affetti da COVID-19 includevano GGO, consolidamento, ispessimento del setto interlobulare, ispessimento della pleura adiacente e broncogrammi aerei.
- L'infezione riguarda più comunemente i polmoni bilaterali, in particolare i lobi inferiori bilaterali.
- Caratteristiche simili sono riscontrabili in altre infezioni, la diagnosi finale di COVID-19 dovrebbe ancora basarsi sul test della RT-PCR

Rilevanza

Un *bias* importante di questa ben condotta meta-analisi è che tra i criteri di esclusione non c'è quello legato alla distinzione tra pazienti clinicamente lievi, moderati e gravi e quello legato alla presenza di comorbidità.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 12 maggio 2020

CLUE: COVID-19 Lung Ultrasound in Emergency Department

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1742-6723.13546>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

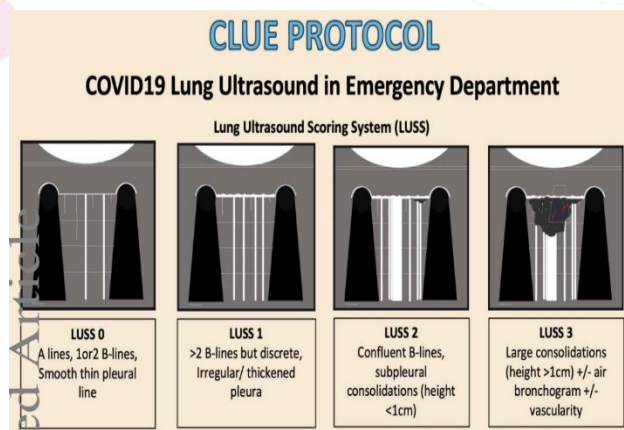
Obiettivo

L'ecografia ha un'ottima correlazione con la TC toracica e può essere un'alternativa all'imaging con radiazioni ionizzanti. Le prestazioni della Lung Ultrasound (LUS) al posto letto consentono l'esecuzione simultanea dell'esame clinico e dell'imaging polmonare da parte dello stesso clinico, accelerando il processo decisionale.

Metodologia

- DPI e doppi guanti.
- Eseguire gli ultrasuoni solo se necessario e preferibilmente insieme all'esame clinico.
- Dispositivo US portatile (coprire l'intero dispositivo) o dispositivo US Cartwheel (copertura in plastica trasparente e coperchio del trasduttore).
- Utilizzare piccoli pacchetti monouso di gel.
- Posizionare il paziente rivolto verso l'ecografo (se possibile).
- Scansione delle zone polmonari posteriori (R5, R6, L5, L6), quindi delle zone laterali (R3, R4, L3, L4) e infine delle zone anteriori (R1, R2, L1, L2).
- Acquisisci videoclip e predefiniti di etichette per ridurre al minimo la gestione della tastiera.
- Dopo la scansione, rimuovere il coperchio del trasduttore, il telo di plastica e il paio di guanti esterni.
- Indossando un paio di guanti interni, pulire l'intera macchina.
- Rimuovere i DPI, indossare nuovi guanti e pulire nuovamente l'intera macchina.

Risultati



Il protocollo CLUE (Figura 2) prevede un parametro anatomico, un sistema di valutazione degli ultrasuoni polmonari (LUSS) e un parametro fisiologico, il fabbisogno di ossigeno al momento dell'esame, per aiutare il medico di emergenza a prendere una decisione. LUSS è uno strumento valido per valutare l'aerazione polmonare regionale e globale nell'ARDS (10, 11) e può essere utilizzato nella polmonite COVID-19 con diverse caratteristiche ecografiche simili. In ciascuna zona, i punti LUSS vanno da 0 a 3, con punti più alti assegnati a gravi alterazioni polmonari (Figura

2). Sulla base del punteggio totale di 12 zone polmonari, la gravità è stata classificata come lieve (punteggio 1-5), moderata (>5-15) e grave (>15). Un polmone normale avrà un punteggio totale di 0.

Rilevanza

Il protocollo CLUE che incorpora il sistema di valutazione degli ultrasuoni polmonari e il fabbisogno supplementare di ossigeno al momento dell'esame, se eseguito da un medico di emergenza qualificato, può aiutare a stratificare il rischio sospetti pazienti COVID-19, accelerando le decisioni cliniche e riducendo la dipendenza dalla TC migliorando la pianificazione delle emergenze.

Scheda redatta da: Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 12 maggio 2020

The use of PET in COVID 19 cases

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086420302860>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

I “case report” sono documenti importanti in quanto pongono l'accento su singole specifiche situazioni che rischiano di essere fortemente impattanti in termini di interventi salva vita.

Metodologia

Paziente maschio di 73 anni sottoposto a resezione del lobo medio per NSCLC pT_{2a}N₀ nell'aprile 2016, senza somministrazione di terapie adiuvanti. Durante la TC di routine eseguita nel febbraio 2020, è stato trovato un nodulo centimetrico nel lobo superiore sinistro, sospettato di essere maligno. Il protocollo ha richiesto imaging funzionale con tomografia a emissione di positroni ¹⁸F-fluorodeossiglucosio (¹⁸F-FDG)/PET per valutare il metabolismo dei noduli. ¹⁸F-FDG PET/TC era programmato per il 18 marzo 2020, durante lo scoppio della pandemia da COVID-19 in Italia. Durante le procedure di triage necessarie, la temperatura corporea del paziente era inferiore a 37,5 C e non presentava né tosse, respiro sibilante né respiro corto. Il paziente non ha dichiarato esposizione a persone sospette infette ed era un non fumatore senza comorbidità cardiovascolari

Risultati

Il risultato PET / CT ¹⁸F-FDG ha rivelato la presenza di assorbimento FDG bilaterale, diffuso e intenso nei lobi inferiori (valore massimo assorbito standardizzato del lobo inferiore destro [SUVmax] ¼ 5,9; SUVmax del lobo inferiore sinistro ¼ 7,9; SUVmean del fegato ¼ 2,0) e assorbimento meno intenso nei lobi rimanenti. L'assorbimento di FDG corrispondeva a opacità del vetro smerigliato prevalentemente periferiche osservate nella TC a basso dosaggio senza somministrazione di mezzi di contrasto. È stato anche osservato un aumento dell'assorbimento di ¹⁸F-FDG nei linfonodi mediastinici (SUVmax ¼ 5,6 nel nodo paratracheale inferiore destro). Non è stato notato alcun versamento pleurico. Il nodulo solitario nel lobo superiore sinistro non ha rivelato un assorbimento rilevante del ¹⁸F-FDG. Il team di medicina nucleare ha interpretato i risultati della scansione PET come processi infiammatori attivi con un modello TC altamente indicativo di una polmonite COVID-19 in corso. Dopo una consultazione con la task force COVID-19, il paziente è stato testato con RT-PCR con risultato positivo e messo in quarantena. Tuttavia, l'ospedalizzazione in un'unità di terapia intensiva era necessaria 3 giorni dopo la scansione PET/ TC a causa della rapida progressione della malattia e della grave sindrome da distress respiratorio.

Rilevanza

Sebbene non vi siano prove definitive, i pazienti asintomatici che presentano tipici schemi radiologici TC e assorbimento di FDG positivo in un esame PET/TC devono essere prontamente testati e monitorati rigorosamente per un probabile ed improvviso peggioramento delle condizioni cliniche.

Scheda redatta da: Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 12 maggio 2020

Guglielmi G. *Nature* 10/5/2020

First CRISPR Test for the Coronavirus Approved in the United States

<http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01402-9>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Preprint

Obiettivo

L'ente regolatore americano ha concesso la sua prima approvazione con la clausola "per uso emergenziale" per un nuovo test sul coronavirus basato sulla tecnologia di gene-editing di CRISPR.

Metodologia

Il nuovo test diagnostico è basato su un approccio co-sviluppato dal pioniere della tecnologia CRISPR, Feng Zhang, al Broad Institute dell'MIT, e Harvard a Cambridge, Massachusetts. Il kit, sviluppato dalla Sherlock Biosciences, utilizza la capacità della *machinery* di CRISPR di dirigersi su determinate sequenze geniche per individuare frammenti di SARS-CoV-2 in tamponi da naso, faringe o bocca, o in fluidi polmonari. Se il virus è presente, CRISPR genera un segnale fluorescente. Secondo la company, il risultato può essere ottenuto in un'ora.

Risultati

Il test sarà utilizzato per testare SARS-CoV-2 in laboratori certificati per fornire risultati dei test clinici. La base razionale di questo tipo di approccio è già stata descritta da Zang e Collins nel 2017. Nel 2018 un team composto dagli stessi scienziati ha mostrato come fosse in grado di individuare bassi livelli virali di Zika e Dengue. Altri laboratori stanno sviluppando test diagnostici per SARS-CoV-2 basati sulla tecnologia CRISPR, e un gruppo di San Francisco dichiara di poter ottenere risultati in 40 minuti. La Sherlock Bioscience sta lavorando a creare una cartuccia che potrebbe essere utilizzata anche a casa, una volta validata e autorizzata dalla FDA. Al momento, nonostante sulla spinta dell'emergenza siano stati autorizzati oltre 60 test, nessuno di questi ha ricevuto il nulla osta per essere usato e processato interamente a casa.

Rilevanza

Il nuovo test potrà essere d'aiuto nell'aumentare la capacità di testing, ma bisognerà valutare come funzionerà in condizioni reali, come negli ospedali, in confronto ai test standard.

Scheda redatta da: Marina Ceccarini, CN MR ISS

il 12 maggio 2020

Amanat, F. et al.

A Serological Assay to Detect SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0913-5.pdf>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

I test molecolari che rilevano il genoma dell'RNA SARS-CoV-2 sono largamente impiegati per diagnosticare la patologia COVID-19. Tuttavia, rimane la necessità di saggi che misurino le risposte anticorpali e determinino la sierconversione. I saggi sierologici infatti permettono di studiare la risposta immunitaria al SARS-CoV-2 in modo qualitativo e quantitativo e sono necessari per identificare le risposte anticorpali che correlano con la protezione. Infine consentono l'identificazione di individui che avendo mostrato forti risposte anticorpali potrebbero fungere da donatori per terapie con siero o plasma.

Metodologia

Messa a punto di un saggio ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) diretto verso la proteina S (spike) di superficie del virus SARS-CoV-2.

Risultati

Lo studio descrive un saggio immunoenzimatico ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) che può rilevare diversi tipi di anticorpi (IgG1 e G3, IgM and IgA) nel siero e nel plasma dei pazienti infettati da SARS-CoV-2 e che fornisce risultati in forte correlazione con i saggi di neutralizzazione. Il test permette di distinguere sieri di pazienti con COVID-19 da campioni di siero raccolti prima della pandemia e mostra che negli individui testati è assente o trascurabile la reattività incrociata dovuta all'esposizione ad altri coronavirus umani. Risultati simili sono stati riportati in uno studio recente in cui i sieri di controllo da individui negativi hanno reagito positivamente verso proteine spike da coronavirus umano, ma non verso la proteina spike di SARS-CoV-2. Questo sembrerebbe indicare che gli esseri umani sono sierologicamente naive agli antigeni di SARS-CoV-2.

Rilevanza

L'utilizzo di metodologie ELISA, specificamente ottimizzate, si rivela molto utile per indagini sierologiche volte a determinare il tasso di infezione reale ed il tasso di mortalità in diverse popolazioni, e per mappare la cinetica della risposta anticorpale alla SARS-CoV-2. Resta da considerare che, sebbene si riscontri sierconversione nei casi gravi, lievi e asintomatici, è possibile che alcuni individui non sierconvertano o che i titoli anticorpali diminuiscano entro brevi periodi di tempo.

Scheda redatta da: Valentina La Sorsa, CORI ISS

il 17 maggio 2020

Liao M et al., *Nature Medicine*, 2020 May 12

Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0901-9>

DOI: 10.1038/s41591-020-0901-9

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La patologia denominata COVID19 può manifestarsi con sintomi di diversa gravità che variano dalle forme più lievi a quelle più gravi, accompagnate da sindrome respiratoria acuta grave e tempesta citochinica. Al momento, rimangono da chiarire i meccanismi alla base della risposta immunitaria in presenza della sindrome respiratoria acuta grave. Gli autori sono andati a studiare la composizione del microambiente polmonare in termini di popolazioni cellulari del sistema immunitario e delle citochine infiammatorie e chemochine, presenti nel liquido di lavaggio broncoalveolare di pazienti con diverso grado di sintomatologia e severità della malattia.

Metodologia

I fluidi di lavaggio broncoalveolare (BALF) ottenuto da 13 pazienti COVID-19 (6 pazienti con sintomi gravi, 3 pazienti con sintomi lievi e 4 controlli) e raccolti presso lo Shenzhen Third People's Hospital nel periodo gennaio-febbraio 2020, sono stati caratterizzati mediante analisi RNA-seq a singola cellula combinata con sequenziamento dei recettori TCR (scTCR-seq), per caratterizzare possibili distribuzioni di clonalità dei linfociti T. Sono stati inoltre misurati i livelli di citochine e chemochine presenti nei differenti BALF. I dati sono stati analizzati mediante software specifici.

Risultati

Gli autori dimostrano, in questo studio, che nei pazienti con sintomi più gravi è possibile osservare una modulazione dei macrofagi alveolari normalmente presenti nei tessuti e un aumento di macrofagi infiammatori derivanti da monociti. Inoltre, nei pazienti con sintomi più gravi, sono stati riscontrati espansioni clonali più basse di cellule T CD8+ con caratteristiche fenotipiche eterogenee, rispetto ai pazienti con infezione moderata. In questi ultimi, una elevata rappresentanza di cellule T CD8+ esprimevano livelli più elevati dei marker di residenza tissutale con up-regolazione dei geni coinvolti nell'attivazione, migrazione e *pathways* attivati da citochine.

Rilevanza

Lo studio fornisce una visione più dettagliata a livello di espressione genica, dei meccanismi immunitari alla base della progressione della malattia da Sars-Cov2. Sebbene si basi su un numero limitato di pazienti eterogenei e non sia stato possibile analizzare la risposta dei linfociti B a causa del basso numero di cellule, appare rilevante il ruolo svolto dai macrofagi broncoalveolari e della disregolazione della risposta delle cellule T nell'immunopatogenesi in pazienti COVID-19. Lo studio conferma infatti, che macrofagi infiammatori possono contribuire a provocare la sindrome respiratoria acuta grave, attraverso la produzione di citochine infiammatorie e chemochine. L'aumentata espansione clonale di cellule T CD8+ in pazienti con sintomi più lievi può invece spiegare la maggiore clearance virale dovuta all'induzione di cellule T citotossiche specifiche per virus, come si riscontra anche nell'infezione da virus influenzale.

Scheda redatta da:

Filomena Nappi, CN CF ISS

il 17 maggio 2020

Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00879/full>

DOI: 10.3389/fimmu.2020.00879.

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

A partire dal dicembre 2019, l'infezione da SARS-CoV-2 ha guadagnato particolari attenzioni a causa della sua elevata trasmissibilità che ha portato ad una epidemia che ha interessato tutto il mondo. Nel giro di 4 mesi sono stati sviluppati diversi test sierologici al fine di caratterizzare la risposta umorale all'infezione, in termini di qualità e andamento temporale, e identificare anticorpi potenzialmente neutralizzanti. L'obiettivo della review è di fornire un breve confronto tra i saggi sviluppati fino ad ora, evidenziandone vantaggi, limiti e possibili applicazioni.

Metodologia

Gli autori analizzano una serie di studi, focalizzandosi su tre aspetti principali:

1. Profilo della risposta umorale all'infezione da SARS-CoV-2 in termini di sottotipo Ig rilevato e andamento temporale
2. Sensibilità e specificità dei test sierologici attualmente descritti, in relazione all'antigene e al sottotipo Ig rilevati
3. rilevanti ricerche riguardanti epitopi condivisi tra anticorpi anti SARS-CoV e SARS-CoV-2, che potrebbero essere coinvolti nella neutralizzazione dell'infezione virale.

Risultati

- 1a. Non c'è un ordine cronologico specifico per la sieroconversione di IgM o IgG specifiche per SARS-CoV-2 (entrambe possono essere rilevate dai 3/4 giorni dall'inizio dei sintomi, con un picco tra le 2/3 settimane) pertanto sarebbe utile testare entrambi i sottotipi per confermare l'infezione.
- 1b. Non c'è correlazione tra il tasso di sieroconversione e l'età, il genere o l'ospedalizzazione, ma il titolo anticorpale elevato correla con una maggiore severità della malattia.
- 2a. È stata osservata una cross-reattività di IgG e IgM di pazienti SARS-CoV-2 principalmente contro SARS-CoV e, in misura minore, MERS.
- 2b. Le IgA sembrano essere meno specifiche e cross-reagire anche con altri coronavirus.
- 2c. I saggi che usano la proteina N sembrano essere più sensibili.
3. Dei due anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV S1 che cross-reagiscono con SARS-CoV-2, solo uno sembra conservare il suo potenziale neutralizzante. Tuttavia sono stati individuati epitopi di cellule B contro la proteina S2 di SARS-CoV che potrebbero permettere la cross-neutralizzazione di SARS-CoV-2.

Rilevanza

La review ha il merito di sottolineare le problematiche e le limitazioni degli attuali test sierologici per SARS-CoV-2 come le possibili cross-reattività con altri coronavirus o la diversa sensibilità a seconda dell'antigene usato o la tempistica del prelievo, ma anche di suggerirne possibili applicazioni, ad esempio:

- supportare la RT-PCR per la diagnosi dell'infezione, magari sviluppando anche point-of care tests decentralizzati, rapidi e sensibili;
- studi di sieroprevalenza a livello di comunità;
- identificare il time-point più adatto per il prelievo di siero o plasma e cellule B;
- guidare lo sviluppo di nuovi vaccini e per velocizzare i tempi per lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti, identificando gli epitopi riconosciuti dai cloni di cellule B dei pazienti infetti ed eventualmente condivisi con anticorpi noti anti SARS-CoV.

Jääskeläinen AJ, Kekäläinen E, Kallio-Kokko H, et al., *Euro surveillance* 25 (18), 2020

Evaluation of Commercial and Automated SARS-CoV-2 IgG and IgA ELISAs Using Coronavirus Disease (COVID-19) Patient Samples

<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000603>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli Autori descrivono la specificità di due test sierologici immunoenzimatici (di tipo ELISA) per l'accertamento diagnostico indiretto dell'infezione da SARS-CoV-2.

Metodologia

Il sistema automatizzato EUROLabWorkstation ELISA è stato utilizzato per l'esecuzione di due test sierologici anti SARS-CoV-2: uno per la misurazione delle IgG anti-proteina S1 e l'altro per misurazione delle IgA anti-proteina S1 (Euroimmun, Germania). Tra i requisiti dell'efficienza diagnostica è stata valutata la specificità di entrambi i test. Lo studio è stato condotto in Finlandia su un numero limitato di campioni. Sono stati analizzati 39 sieri provenienti da pazienti affetti da COVID-19, positivi al test RT-qPCR per la ricerca dell'acido nucleico virale nei tamponi nasofaringei, così distribuiti: a) 26 maschi e 13 femmine; b) età mediana 56 anni (range 24-77 anni); c) stato clinico lieve (n=9), moderato (n=15), grave (n=13) non noto (n=2). Sono stati analizzati 37 sieri prelevati da soggetti sani, cioè negativi al SARS-CoV-2, così distribuiti: a) 15 maschi e 22 femmine; b) età mediana 53 anni (range 5-87 anni); c) 11 soggetti con infezioni respiratorie causate da altri Coronavirus umani (n=7), da Rhinovirus e Adenovirus (n=1), da Adenovirus (n=1) da RSV (n=2); d) 26 soggetti con anticorpi sierici di tipo IgG diretti contro altri virus quali Influenzavirus, Adenovirus, RSV, Parainfluenzavirus.

Risultati

La specificità è stata calcolata sottoponendo i sieri dei 37 soggetti sani (negativi al SARS-CoV-2) ai test ELISA in esame ed è risultata essere del 91,9% per le IgG (34 sieri negativi al test su 37 sieri totali) mentre è risultata essere del 73% per le IgA (27 sieri negativi al test su 37 sieri totali). Il siero di un soggetto che presentava un'infezione da Coronavirus umano OC43, è risultato positivo sia nel test ELISA IgG sia nel test ELISA IgA; l'analisi di un numero più elevato di sieri potrebbe chiarire in futuro il significato e la natura di tale cross-reazione. Per quanto riguarda la cinetica della comparsa degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 nei 39 pazienti affetti da COVID-19, si è osservato che le IgG e le IgA sieriche anti-proteina S1 compaiono 11-12 giorni dopo la comparsa dei sintomi e non vi è alcuna associazione fra i livelli di IgG/IgA e la gravità della malattia.

Rilevanza

L'impiego di test sierologici altamente specifici è un requisito fondamentale per una corretta diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 e l'utilizzo di sistemi automatizzati può consentire un rapido screening di un numero elevato di campioni. Nell'infezione da SARS-CoV-2, la ricerca dell'acido nucleico virale nei tamponi nasofaringei rimane il test diagnostico d'elezione per lo screening iniziale ma tale test può essere coadiuvato dalla ricerca delle IgG sieriche anti-SARS-CoV-2.

Scheda redatta da: Mariarosaria Marinaro, DMI ISS

il 18 maggio 2020

Peiyan Zhang, et al., *BMC Infectious Diseases*. Published, 30 April 2020

The novel coronavirus (COVID-19) pneumonia with negative detection of viral ribonucleic acid from nasopharyngeal swabs: a case report

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05045-z>

DOI: 10.1186/s12879-020-05045-z

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Questo report descrive un caso di polmonite COVID-19 che si è verificato durante i primi periodi dell'epidemia, quando le conoscenze sul virus SARS-COV-2 e sull'infezione erano ancora molto scarse.

Metodologia

Il paziente descritto, residente nella provincia di Xinjiang (Cina), era stato a contatto con una persona di Wuhan che aveva viaggiato nei giorni precedenti. Il paziente ha avuto un esordio della malattia caratterizzato da febbre bassa con tosse secca, dolori muscolari e affaticamento (12 gennaio). Dopo qualche giorno, ha manifestato senso di costrizione toracica ed emottisi (18 gennaio). Il paziente è stato ricoverato e monitorato periodicamente tramite tomografia computerizzata (TC) dei polmoni, analisi dei parametri ematici ed emogas. Sono stati effettuati test per identificare una eventuale infezione da virus influenza A/B, Epstein-Barr, Cytomegalovirus, Virus respiratorio sinciziale, Mycoplasma pneumoniae, Cryptococcus haemolyticus, Aspergillus, Legionella, Pneumocystis carinii, acid-fast Bacilli, Mycobacterium tuberculosis, chlamydia. Inoltre, sono stati effettuati test molecolari per la ricerca dell'RNA virale di SARS-COV-2 su campioni di tampone nasofaringeo (tratto respiratorio superiore) e fluido broncoalveolare (BALF, tratto respiratorio inferiore).

Risultati

La TC ha evidenziato uno stato di polmonite grave caratterizzata da lesioni multiple e linfonodi ingrossati in entrambi i polmoni. Il test molecolare per SARS-COV-2 sui tamponi nasofaringei è risultato negativo, così come tutti gli altri agenti patogeni investigati. La presenza di genoma virale SARS-COV-2 è stata successivamente riscontrata su un campione di BALF. Si è quindi ipotizzato che il virus fosse migrato dal tratto respiratorio superiore al tratto respiratorio inferiore man mano che l'infezione progrediva, il che potrebbe spiegare i risultati negativi sui tamponi nasofaringei prelevati nella fase avanzata della malattia. Risultato in accordo con quanto presente in letteratura rispetto a casi di polmonite COVID-19 in pazienti in condizioni critiche, in cui l'RNA di SARS-COV-2 è stato rilevato in campioni BALF ma non in campioni del tratto respiratorio superiore.

Rilevanza

L'aspetto non convenzionale di questo caso è che i campioni di tampone nasofaringeo sono risultati ripetutamente negativi ai test molecolari per SARS-COV-2, mentre il campione BALF è risultato positivo. Ciò sottolinea quanto la diagnosi precoce sia fondamentale per evitare risultati falsi negativi ottenuti da tampone nasofaringeo. Inoltre, evidenzia la grande importanza dei campioni BALF per la ricerca del genoma virale per confermare casi simili a quello descritto in questo paper.

Scheda redatta da:

Melissa Baggieri, DMI ISS

il 15 maggio 2020

The background features three stylized virus particles. One is a solid pink shape on the left with several rounded protrusions. Another is a solid orange shape on the right, also with rounded protrusions. A third is a light blue outline shape in the center, with a more complex, irregular outline. A thin blue horizontal line is positioned below the word 'area' and above the word 'EPIDEMIOLOGIA'.

area

EPIDEMIOLOGIA

Verdoni L. et al., *The Lancet*, Maggio 2020

An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31103-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31103-X/fulltext)

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio vuole valutare l'incidenza e le caratteristiche di pazienti con la sindrome di Kawasaki diagnosticata durante l'epidemia di SARS-CoV-2 a Bergamo. La città di Bergamo ha infatti il più alto tasso di infezioni e morti in Italia per COVID. La sindrome di Kawasaki è una vasculite acuta che colpisce principalmente i bambini la cui causa rimane sconosciuta. Studi recenti hanno dimostrato che il danno tissutale nei pazienti COVID può essere dovuto ad una sindrome da attivazione dei macrofagi, e lo stesso si riscontra nei pazienti con la sindrome di Kawasaki.

Metodologia

Lo studio si basa su pazienti ricoverati tra il 1 gennaio del 2015 e il 20 aprile 2020 con la sindrome di Kawasaki e con sintomi quali febbre per più di 5 giorni, congiuntivite e rash. I pazienti sono divisi in due gruppi: il primo gruppo con i soggetti ricoverati tra il 2015 e il 17 febbraio 2020, il secondo gruppo con i soggetti ricoverati dal 18 febbraio al 20 aprile 2020. Sono raccolti dati demografici e parametri clinici come conta delle cellule sanguigne, ferritina, fibrinogeno e attività delle NK cells. I casi di SARS-CoV-2 sono confermati tramite Real-time RT-PCR. A tutti i pazienti sono somministrate immunoglobuline endovena, aspirina e metilprednisolone.

Risultati

Nel secondo gruppo a 10 pazienti viene diagnosticata la sindrome di Kawasaki, 5 di questi nella classica forma, 5 in una forma cosiddetta incompleta. Viene effettuato il test sierologico a tutti questi pazienti e otto su dieci risultano positivi alle IgG (tre positivi anche alle IgM). Tutti i pazienti del gruppo 2 sono dimessi con un *follow-up* basato su ecocardiogrammi a 8 settimane. Nel primo gruppo a tutti i pazienti (19) viene diagnosticata la Kawasaki (13 con la forma completa, 6 con quella incompleta). Anche i pazienti di questo gruppo sono guariti completamente. Ai 19 pazienti del gruppo 1 la Kawasaki viene diagnosticata in 5 anni mentre ai soggetti del gruppo 2 viene diagnosticata in un mese. Questi dati supportano l'ipotesi che l'attivazione della risposta immunitaria contro il SARS-CoV-2 può essere responsabile dell'insorgenza della malattia di Kawasaki nei pazienti suscettibili.

Rilevanza

In base ai dati dello studio si inizia a dare credito alle ipotesi che volevano la sindrome di Kawasaki fortemente associata all'infezione da SARS-CoV-2 e questo può essere un valido aiuto nelle diagnosi della sindrome nei bambini in questo periodo epidemico.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 18 maggio 2020

Giraud-Gatineau A, Colson P, Jimeno MT et al., *International Journal Of Infectious Diseases* (2020)

Comparison of mortality associated with respiratory viral infections between December 2019 and March 2020 with that of the previous year, Southeastern France

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.001>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Confrontare la mortalità associata a diagnosi di infezioni da virus respiratori durante i mesi più freddi del 2018-2019 e del 2019-2020 (settimana 47 – settimana 14), utilizzando i dati di sorveglianza in tempo reale per le malattie respiratorie ed i decessi associati raccolti negli ospedali pubblici di Marsiglia, Francia sud-orientale.

Periodo considerato: fino al 5 aprile 2020, Area geografica: Francia

Metodologia

Sono stati raccolti i dati di diagnostica per tutte le infezioni negli ospedali pubblici di Marsiglia, Francia sud-orientale, includendo i decessi associati. Sono stati confrontati i dati di mortalità associati a diagnosi di virus respiratori durante il periodo compreso tra la settimana 47 e la settimana 14 del 2018-2019 e del 2019-2020. Per la diagnosi sono stati utilizzati kit di diagnosi rapida molecolare.

Risultati

Un totale di 105 pazienti sono deceduti con diagnosi di infezione da virus respiratorio durante il periodo 2019-2020 rispetto a 73 del periodo 2018-2019 (+ 44%). Il numero complessivo di decessi (per qualsiasi causa) tra i ricoverati negli ospedali pubblici di Marsiglia (1.115 morti nel 2019-2020 rispetto a 1.137 nel 2018-2019), o nella popolazione della Francia metropolitana (175.384 decessi nel 2019-2020 contro 173.923 nel 2018-2019) è risultato simile nei due periodi. Si è invece osservata una diminuzione significativa dei decessi per influenza nel 2019-2020 rispetto a 2018-2019.

Rilevanza

Nel periodo dicembre 2019 e marzo 2020 il numero di decessi associati ad infezioni virali respiratorie, incluso SARS-CoV-2, è risultato simile a quello dei decessi associati ad altre infezioni virali respiratorie tra dicembre 2018 e marzo 2019 nell'area di Marsiglia. Nel complesso, questi risultati mettono in prospettiva l'impatto della mortalità causata dalle infezioni da SARS-CoV-2.

Scheda redatta da: Luca Busani, DMI ISS

il 17 maggio 2020

Fauver et al., *Cell* 2020, 181, 1–7, May 28

Coast-to-Coast Spread of SARS-CoV-2 during the Early Epidemic in the United States

[https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(20\)30484-](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30484-0.pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420304840%3Fshowall%3Dtrue)

[0.pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420304840%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30484-0.pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420304840%3Fshowall%3Dtrue)

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

A gennaio 2020, il SARS-CoV-2 è stato rilevato per la prima volta nello stato di Washington, nella parte nord-occidentale degli Stati Uniti. In meno di due mesi, focolai di COVID-19 sono stati segnalati in tutti gli USA, passando da 74 a 13677 casi. Lo scopo di questo studio è quello di comprendere quali siano state le dinamiche di diffusione del SARS-CoV-2 negli Stati Uniti attraverso l'analisi degli spostamenti aerei nazionali e internazionali.

Metodologia

Allo scopo di analizzare la dinamica di diffusione di SARS-CoV-2 negli Stati Uniti, calcolando il rischio di importazione del virus, si è proceduto:

- effettuando l'analisi filogenetica di 9 campioni biologici provenienti dai primissimi casi di COVID-19 identificati nel Connecticut, nessuno dei quali associato a viaggi internazionali. Questi sono stati confrontati con altri 159 campioni rappresentativi di SARS-CoV-2, ottenuti da banche dati mondiali;
- raccogliendo le segnalazioni dei casi di COVID-19 nazionali e internazionali provenienti dalla *Johns Hopkins University* e dall'*European Centre for Disease Prevention and Control*;
- analizzando il volume degli spostamenti aerei attraverso le informazioni di vendita dei biglietti ottenute dalla *International Air Transport Association*.

Risultati

L'analisi di tutti i dati raccolti ha evidenziato che l'epidemia di COVID-19 descritta nel Connecticut è il risultato di molteplici introduzioni nazionali del virus e che la diffusione si è mossa da ovest a est degli Stati Uniti. Il modello matematico messo a punto dagli autori ha evidenziato che, già a partire marzo, il rischio di introduzione di SARS-CoV-2 nel Connecticut da parte del trasporto aereo interno aveva superato quello legato ai voli internazionali. Per finire, è risultato che le restrizioni sui voli internazionali non hanno modificato in modo significativo le stime del rischio.

Rilevanza

La combinazione dei dati di genomica con le informazioni del traffico aereo, ha messo in luce che la diffusione del SARS-CoV-2 negli Stati Uniti è stata una conseguenza degli spostamenti nazionali più che di quelli internazionali. Gli autori avvertono che, se non ci sarà una strategia di sorveglianza unificata, gli Stati Uniti potrebbero difficilmente contenere COVID-19. Per questo motivo, sollecitano una sensibilità politica maggiore, sia a livello locale che nazionale, nella gestione di questa emergenza.

Scheda redatta da: Antonio Ciaramella, CORI ISS

il 18 maggio 2020

Vinay Kumar, Reddy Chimmula, Lei Zhang Chaos, Solitons and Fractals (2020)

Time series forecasting of COVID-19 transmission in Canada using LSTM networks

<https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.109864>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Prevedere l'andamento dell'epidemia di COVID-19 sulla base dei dati disponibili, verificandone la coerenza e considerando il tasso di guarigione, attraverso un modello di reti LSTM (Long short-term memory). LSTM è un tipo particolare di rete neurale ricorrente (RNN) in grado di tenere conto di dipendenze a lungo termine tra le informazioni, facendone un uso più efficace nella stima delle condizioni future.

Periodo considerato: fino al 31 marzo 2020

Area geografica: Canada - Italia

Metodologia

I dati COVID-19 utilizzati sono i casi confermati al 31 marzo dalla Johns Hopkins University e dall'autorità sanitaria canadese. Il set di dati ha incluso anche il numero di decessi e guarigioni giornaliere ed è stato strutturato come serie temporale. Si è quindi sviluppato un modello basato sulle reti LSTM (Long short-term memory) ricorrenti, che hanno la capacità di affrontare le limitazioni delle tradizionali tecniche di previsione delle serie temporali adattando le non linearità di un determinato set di dati. I metodi utilizzati in questo studio si basano su approcci guidati dai dati e sono completamente diversi dagli studi precedenti.

Risultati

Il primo modello LSTM-1 ha utilizzato il set di dati canadese ed ha previsto una crescita lineare, in continuità con la dinamica della trasmissione osservata fino al 16 marzo. Un secondo modello LSTM-2 basato su un set di dati italiani ha previsto per il Canada una crescita esponenziale dei casi di COVID-19.

Rilevanza

Gli autori hanno evidenziato le difficoltà nel prevedere la dinamica della trasmissione di COVID-19 basandosi su un piccolo set di dati. Il modello LSTM è diverso dai metodi statistici, si adatta ai dati in tempo reale e senza ipotesi durante la selezione di iperparametri. È stato in grado di superare le ipotesi sui parametri utilizzando la validazione incrociata e ha ottenuto prestazioni migliori riducendo l'incertezza. L'accuratezza delle stime è comunque limitata da molti fattori esterni, quali tempi di notifica e sotto-notifica dei casi, che anche se corretti con metodi statistici, possono aver deviato i risultati della stima. Studi di *follow-up* possono aiutare ad essere più precisi sulla dinamica di questa nuova malattia infettiva. Nota del redattore: al 28.04 il modello basato sui dati canadesi (LSTM-1) ha stimato circa 25000 casi, mentre i dati ufficiali ne riportano oltre 50000. Questo è probabilmente dovuto ad un improvviso aumento dei casi poco dopo il periodo di studio, quindi non considerato nel modello.

Scheda redatta da:

Luca Busani, DMI ISS

il 17 maggio 2020

The background features several stylized, virus-like shapes. On the left, there is a solid pink shape with multiple protrusions. On the right, there is a solid orange shape with similar protrusions. In the center, there are several light green outlines of similar shapes, some overlapping the others.

area

COMUNICAZIONE

The use of internet analytics by a Canadian provincial chiropractic regulator to monitor, evaluate and remediate misleading claims regarding specific health conditions, pregnancy and COVID-19

<https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

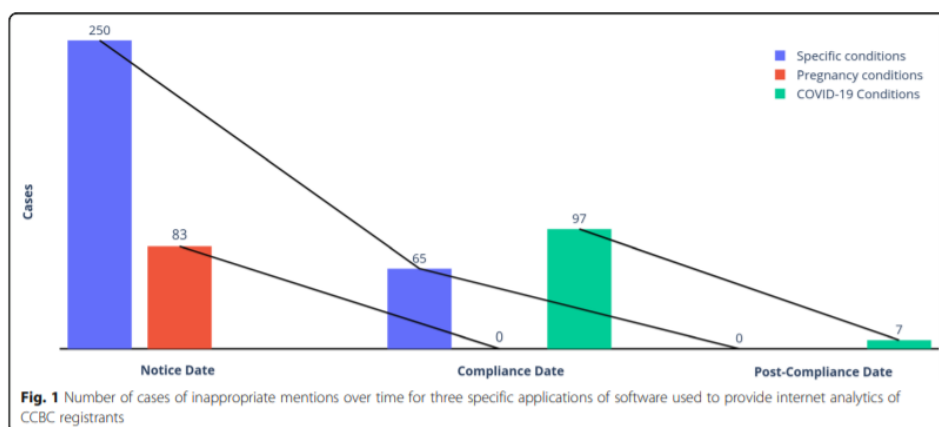
Obiettivo

In questo documento, viene riportata un'analisi di Internet da parte del College of Chiropractors of British Columbia CCBC per monitorare, valutare e porre rimedio alle indicazioni sulla salute potenzialmente fuorvianti in tre periodi di tempo: 1. quando le analisi di Internet sono state impiegate per la prima volta dalla CCBC nel 2018 per identificare indicazioni inadeguate relative a condizioni di salute specifiche, 2. nel 2019 per affermazioni specifiche relative alle cure in gravidanza e, 3. nel 2020 per identificare suggerimenti inappropriati durante la pandemia di COVID-19.

Metodologia

Questo lavoro prende in esame gli eventi legati ai tre periodi di tempo elencati, ma vogliamo concentrarci sul punto 3. Identificazione suggerimenti inappropriati relativi al COVID-19. Il PCH afferma: "La prevenzione e il trattamento delle malattie infettive non rientrano nell'ambito della pratica chiropratica. Il CCBC ha anche pubblicato un annuncio per il pubblico secondo cui le affermazioni sulla promozione del trattamento o degli integratori per migliorare l'immunità erano inadeguate. (<https://www.chirobc.com/novel-coronavirus-covid-19/>). Il 18 marzo 2020 è stata eseguita una scansione di sorveglianza per parole come COVID, corona e parole immunitarie e derivate. I casi non conformi sono stati notificati per intraprendere azioni correttive immediate.

Risultati



Circa 750 siti Web e 650 pagine di social media di circa 1.250 registranti CCBC sono stati esaminati con MRT risultando in 250 comunicazioni inadeguate e fuorvianti. È stata quindi condotta una scansione sulla scadenza di conformità che ha identificato 65 dichiaranti come non conformi. Sono state quindi eseguite scansioni successive che hanno dimostrato che tutti i casi non conformi sono stati risolti ad eccezione di 2 che sono rimasti in sospeso e successivamente risolti attraverso il comitato d'inchiesta.

Rilevanza

La rilevanza di questo lavoro va oltre il contenuto. In un momento in cui le persone cercano disperatamente un qualunque modo per far fronte alla pandemia, è importante che le associazioni scientifiche di tecniche di medicina alternativa prendano posizione rispetto a notizie fuorvianti presenti in Internet.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 12 maggio 2020

Glasziou P. and Hoffmann T. *BMJ* 2020;369:m1847(Published 12 May 2020)

Waste in COVID-19 research. A deluge of poor quality research is sabotaging an effective evidence based response

<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1847>

DOI: 10.1136/bmj.m1847

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'editoriale lamenta la scarsa qualità (in termini dei criteri di Evidence Based Medicine, EBM) dei trial clinici dovuta all'emergenza COVID che porta a un eccesso di "mmondizia" (waste) molto superiore al già inquietante 85% dei tempi di pace stimato dagli autori nel campo dei trial clinici. Si perora la causa di organismi collaborativi che indirizzino la ricerca secondo linee guida coordinate e verificate.

Metodologia

Rassegna delle principali non conformità ai criteri EBM dei trial clinici apparsi in questo periodo di epidemia.

Risultati

La presenza (e la relativa copertura mediatica) di trial clinici condotti in maniera selvaggia piuttosto che avvicinare l'obiettivo di una cura lo allontana e diffonde false informazioni nel pubblico.

Rilevanza

La crisi di efficacia della ricerca farmacologica dura da ormai trenta anni: solo una piccola percentuale dei trial clinici controllati esita in un farmaco registrato. Lo sviluppo della epidemia ha portato i medici a riscoprire il loro spirito empirista cercando di trovare soluzioni rapide e necessariamente al di fuori dei criteri EBM per salvare vite (scopo precipuo del medico). Globalmente (come si può constatare dall'aumento esponenziale di guariti rispetto ai casi fatali) questa risposta empirica ha bene o male funzionato ma in termini di prova rigorosa di efficacia dei singoli trattamenti la situazione è catastrofica. La condizione di emergenza ha impedito di immaginare studi rigorosi e la gran parte dei lavori (quasi sempre pre-print) riportano esperienze spurie con trattamenti fuori controllo e variabili nel tempo con conseguente abbandono di linee guida rigorose. Gli autori perorano la fine di questa sperimentazione selvaggia e quindi un ritorno al rigore EBM anche in vista di una prossima pandemia. Gli autori sono "rappresentanti ufficiali del pensiero EBM" e non possono che osservare sconsolati l'arrivo dei barbari, se invece si riuscisse a salvare il buono del caos empirista e farlo convivere con l'insostenibile (in condizioni di emergenza) rigore EBM questi tempi di guerra potrebbero avere un effetto vivificante sulla farmacologia del futuro.

Scheda redatta da: Alessandro Giuliani, DAMSA ISS

il 14 maggio 2020

Siropaides CH, Sulistio MS, Reimold SC, *Circulation*, ahead of print

Effective health communication - a key factor in fighting the COVID-19 pandemic

<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047374>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Preprint

Obiettivo

Il contributo si concentra sull'ottimizzazione della comunicazione ai pazienti con malattie cardiovascolari (CVD) durante la pandemia COVID-19. Discutere con il paziente gli obiettivi della cura, inclusi la discussione sul rischio o come comunicare con pazienti sintomatici con diversi livelli di gravità dell'infezione può aiutare a guidare i piani di trattamento sia per i pazienti già positivi al COVID che per quelli non colpiti.

Metodologia

Viene fortemente caldeggiata l'evoluzione verso sistemi di visita dei pazienti basati sulla telemedicina, adottando strumenti già collaudati basati sull'evidenza clinica (come REMAP di Vital Talk o la Guida alla conversazione per malattie gravi di Ariadne Lab) che consentano ai pazienti e ai loro familiari di valutare gli esiti cronici e potenziali di una malattia acuta come COVID. Tali strumenti forniscono poi un valido supporto per il medico in merito alle iniziative da prendere per i diversi soggetti.

Risultati

I pazienti già affetti da patologie cardiovascolari hanno un aumentato rischio di esito avverso o fatale, anche se potrebbero non essere coscienti degli effetti e di quanto l'infezione possa avere un impatto significativo sulla loro qualità di vita anche in caso di sopravvivenza. Per altro verso, la circolazione di notizie può sviluppare preoccupazioni e stati emotivi rischiosi e per questo assume molta importanza l'adozione da parte del medico di raccomandazioni orientate in base alla conoscenza del singolo paziente. Lo studio è corredato da una tabella che mostra le diverse casistiche che si possono avere e le relative strategie da adottare e i consigli che i medici possono dare ai loro assistiti.

Rilevanza

Si tratta di uno studio preliminare teso soprattutto ad evidenziare l'impatto che il COVID-19 ha sulle malattie cardiovascolari, non solo relativamente alle ricadute pratiche derivanti da una positività alla malattia ma anche per quanto riguarda le precauzioni da adottare preventivamente e gli aspetti psicologici da non sottovalutare.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 12 maggio 2020

Bento A I, et al., *PNAS* first published May 4, 2020

Evidence from internet search data shows information-seeking responses to news of local COVID-19 cases

<https://doi.org/10.1073/pnas.2005335117>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Studiare gli effetti e il livello di attenzione e interesse collettivo che l'annuncio dello scoppio dell'epidemia ha avuto negli Stati Uniti, attraverso l'esame del numero di ricerche in internet di informazioni sul coronavirus a seguito del primo annuncio pubblico di un caso COVID-19 verificatosi in ciascuno degli stati dell'Unione.

Metodologia

Il primo caso accertato negli Stati Uniti si è verificato nello stato di Washington il 21 gennaio 2020. Da allora, il virus si è diffuso in tutto il paese. Vengono analizzati sia i dati relativi alle richieste di informazioni sulla malattia (modalità di trasmissione, sintomi, profilassi) che quelli relativi ai provvedimenti di tipo politico adottati e delle conseguenze comportamentali che ne conseguono (quarantena, chiusure, test). Viene anche evidenziato che i risultati dello studio sono rappresentativi del periodo relativamente precoce dell'epidemia, nel quale molti dei provvedimenti politici non erano ancora stati elaborati e che quindi necessitano di un'ulteriore analisi in grado di tracciare modelli evolutivi delle risposte relative ai flussi successivi di informazioni.

Risultati

L'analisi mostra che la comparsa della notizia del primo caso su base locale aumenta immediatamente l'attenzione collettiva sulla crisi. Tuttavia, questo fenomeno ha vita breve. In particolare, le ricerche del termine "coronavirus" sono aumentate di circa il 36% (IC 95%: dal 27 al 44%) il giorno immediatamente dopo l'annuncio del primo caso, ma sono tornate al livello di base in meno di una settimana o due. La ricerca di informazioni riguardanti le politiche a livello di comunità o strategie riguardanti la salute personale (quarantena, maschere, consegna di generi alimentari, ecc.) non sembra avere un riscontro immediato all'annuncio del primo caso. I risultati suggeriscono che i primi annunci di casi COVID-19 mostrano un aumento diffuso di ricerche di informazioni sull'epidemia. In particolare il maggiore effetto si ha sulle informazioni di base sul virus e sui suoi sintomi, evidenziando il tentativo delle persone di acquisire conoscenze sul COVID-19 e sui suoi effetti.

Rilevanza

Interessante studio sugli effetti provocati dal manifestarsi dei primi casi di COVID negli Stati Uniti a livello locale e dei riflessi che ne sono derivati nell'acquisizione di informazioni tramite internet da parte della popolazione.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 13 maggio 2020

Hu D, et al., *Journal of Global Health* 2020 Jun; 10(1)

More effective strategies are required to strengthen public awareness of COVID-19: Evidence from Google Trends

<http://www.jogh.org/documents/issue202001/jogh-10-011003.pdf>

DOI: <https://dx.doi.org/10.71/jogh.10.011003>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio si propone di esaminare la consapevolezza pubblica globale del COVID-19 utilizzando i dati forniti da Google Trends.

Metodologia

Tramite l'uso di Google Trends, sono stati recuperati i dati delle query pubbliche per i termini di "2019-nCoV + SARS-CoV-2 + nuovo coronavirus + nuovo coronavirus + COVID-19 + Corona Virus Disease 2019" tra il 31 dicembre 2019 e il 24 febbraio 2020 nei sei principali Paesi di lingua inglese (Stati Uniti, Regno Unito, Canada, Irlanda, Australia e Nuova Zelanda). I dati sono stati normalizzati per eliminare le ricerche ripetitive e relativizzati attraverso il metodo RSV (Relative Search Volume). L'analisi delle serie dinamiche ha fornito diversi indicatori statistici, tra cui lo sviluppo giornaliero e il tasso di incremento. I dati ottenuti sono stati sottoposti ad una ulteriore sotto divisione su base regionale per singolo paese. È stata analizzata anche la correlazione tra i volumi di ricerca giornalieri sull'argomento e il numero giornaliero di persone infette da SARS-CoV-2.

Risultati

La tendenza generale delle ricerche effettuate sul COVID-19 è aumentata durante il primo periodo di osservazione e ha raggiunto il primo apice il 31 gennaio 2020; un secondo picco si è avuto il 12 febbraio, con una parziale decrescita fino al 19 e una ripresa dopo tale data. Un tempo di reattività più immediato nella percezione del fenomeno e una durata più lunga dell'attenzione pubblica sono stati osservati negli Stati Uniti, Regno Unito, Australia e Canada, rispetto a quelli registrati in Irlanda e Nuova Zelanda. È stata osservata una correlazione lievemente positiva tra il RSV giornaliero sul COVID-19 e il numero giornaliero di casi confermati ($P < 0,05$). Tutti i Paesi hanno manifestato un interesse sul COVID-19, anche se i dati relativi al livello di consapevolezza pubblica mostrano notevoli differenze nelle varie sottoregioni all'interno dei diversi Paesi.

Rilevanza

Lo studio fornisce una serie di dati molto precisi e dettagliati e costituisce una buona base di partenza per ulteriori analisi che mostrino le variazioni e l'evoluzione nel tempo di questo fenomeno.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 14 maggio 2020

Jo Walter et al., *medRxiv* preprint (2020)

“Immunity Passports” for SARS-CoV-2: an online experimental study of the impact of antibody test terminology on perceived risk and behaviour

<https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20093401>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Preprint

Obiettivo

Verificare con un vasto studio osservazionale le differenze comportamentali dichiarate e il rischio di contagio percepito associato all'uso della parola “immunità” piuttosto che “anticorpo” e “passaporto” piuttosto che “test”. Quantificare l'importanza della retorica (ora si chiama comunicazione) nell'affrontare problemi sanitari.

Metodologia

Un totale di 1.024 adulti inglesi sono stati sottoposti a un questionario sul rischio percepito di contagio e sulle conseguenti abitudini comportamentali a fronte di diverse definizioni della stessa procedura di test sierologico che poteva essere definita alternativamente usando il termine “anticorpo” o “immunità” e “test” oppure “passaporto/certificato”.

Risultati

La parola “immunità” era (come da attendersi) decisamente più *icastica* di “anticorpo” portando la stima di assenza di rischio di contagio dopo le analisi sierologiche dal 9,8% al 19,1% (raddoppiando insomma la sensazione di sicurezza). Conseguente quindi il rilassamento delle precauzioni come il lavaggio delle mani. L'effetto della sostituzione della parola “test” con “passaporto” o “certificato” era invece sostanzialmente irrilevante. Questa assenza di effetto è a mio parere da ascrivere alla diversa ampiezza semantica della parola test nella lingua inglese (molto ampia tale da sovrapporsi a passaporto o certificato come segno di verità patente e com'unitariamente approvata), laddove in Italiano la valenza di passaporto e certificato è sicuramente più cogente di test in quanto implica un “salvacondotto” di libertà che garantisce da arbitri dei potenti.

Rilevanza

Coerentemente con l'inesausta ricerca di senso che ci fa umani, a parte una piccola proporzione di popolazione che coglie l'equivalenza tra anticorpo e immunità, gran parte delle persone percepisce la differenza che intercorre tra una “capacità acquisita” (“immunità” che va ben oltre il puro aspetto biologico degli anticorpi visto che una frase come ‘sono immune da questi desideri’ ha perfettamente senso) e un semplice reperto biologico “anticorpi”. La considerazione di questi aspetti è importante per valutare i messaggi veicolati dalle informazioni sulla malattia COVID-19 in questi mesi.

Scheda redatta da: Alessandro Giuliani, DAMSA ISS

il 12 maggio 2020

Lea Škorić, Anton Glasnović, Jelka Petrak, *Croat Med J.* 2020;61:79-81

A publishing pandemic during the COVID-19 pandemic: how challenging can it become?

<https://doi.org/10.3325/cmj.2020.61.79>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La mobilitazione della comunità scientifica in risposta alla pandemia di COVID-19 è stata senza precedenti. Un'infinità di ricerche sono state condotte e moltissime risorse si sono rese disponibili per fare luce sulle caratteristiche del virus, sui suoi meccanismi di trasmissione, sugli aspetti clinici e sulle strategie di prevenzione e gestione dell'emergenza. Tutto ciò ha portato a quella che gli autori definiscono una vera e propria "pandemia di pubblicazioni", anche questa, senza precedenti.

Metodologia

Gli autori hanno analizzato il numero di nuove pubblicazioni inserite su base settimanale (da gennaio ad aprile 2020) all'interno di LitCovid, il database della National Library of Medicine che funge da *hub* per informazioni scientifiche aggiornate sull'argomento. Hanno anche evidenziato su quali riviste questi articoli siano stati pubblicati, all'interno di questo arco temporale.

Risultati

L'aumento del numero di nuove pubblicazioni incluse nel database ha tracciato una curva che è simile a quella dell'aumento dei contagi. Gli autori hanno poi rilevato come la maggior parte degli articoli citati su LitCovid siano stati pubblicati su quelle che sono tradizionalmente considerate le maggiori riviste scientifiche a livello internazionale: *The BMJ*, *The Lancet*, *Nature*, *The New England Journal of Medicine*, *JAMA* ecc. Si tratta di articoli soprattutto di informazione generale, o su temi di prevenzione e controllo, mentre il *Journal of Medical Virology* ha ospitato la maggior parte dei contributi dedicati allo studio dei meccanismi di trasmissione, diagnosi e cura della malattia.

Rilevanza

Si tratta di un articolo interessante che analizza quali cambiamenti questa "pandemia" di nuove pubblicazioni abbia apportato ai normali meccanismi di disseminazione dell'attività di ricerca scientifica.

Scheda redatta da:

Federica Napolitani, COS ISS

il 17 maggio 2020

The background features several stylized virus particles. On the left, there is a large, solid pink virus with multiple protrusions. On the right, there is a large, solid orange virus with similar protrusions. In the center, there are several light green, outlined virus particles of various shapes and sizes, some with long, thin protrusions.

area

PATOLOGIA E CLINICA

Wen W, Su W, Tang H et al., *Cell discovery* (2020) 6:31

Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing

<http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0168-9>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'intento degli autori è di caratterizzare i cambiamenti trascrizionali nelle cellule mononucleate del sangue periferico prelevato dai pazienti COVID-19, durante la fase di recupero iniziale (ERS) e tardiva (LRS) dalla malattia. La necessità di un'analisi così approfondita nasce dalla dimostrazione che le sottopopolazioni di cellule immunitarie, maggiormente espresse durante i diversi stadi di COVID-19 riscontrati nei pazienti, subiscono delle variazioni e pertanto la loro caratterizzazione può aiutare a comprendere le molteplici fasi della malattia.

Metodologia

Lo studio è stato effettuato mediante tecnica di sequenziamento dell'RNA a singola cellula ed ha previsto le seguenti fasi operative: la definizione dei pazienti ERS e LRS (secondo i parametri riportati nell'articolo); conferma dell'infezione da SARS-CoV-2 mediante qRT-PCR; Single-cell collection e scRNA-seq delle cellule mononucleate isolate da sangue periferico (PBMCs) da pazienti ERS e LRS e da donatori sani; Allineamento e aggregazione dei campioni; Dimensionalità ed analisi differenziale dei Cluster; Funzionalità dei profili genici; Sequenziamento ed analisi della ricombinazione dei recettori T e B linfocitari (TCR/BCR V(D)J); Analisi dell'interazione "cellula-cellula".

Risultati

L'articolo riporta dettagliatamente, attraverso modelli e figure molto articolate, la caratterizzazione delle cellule immuni presenti nei pazienti convalescenti (NK, linfociti T e B, cellule mieloidi) ed i meccanismi di interazione cellula-cellula. Si riscontra che i linfociti T (sia CD4 che CD8) diminuiscono mentre i monociti aumentano nei pazienti nella fase iniziale di recupero (ERS) di COVID-19, e sia i linfociti che i monociti esprimono alti livelli dei geni appartenenti ai pattern infiammatori. I linfociti B e le plasmacellule aumentano notevolmente, mentre i linfociti B naive diminuiscono. Inoltre gli autori identificano nuovi cambiamenti del BCR (IGHV3-23 e IGHV3-7 e gli isotipi IGHV3-15, IGHV3-30 e IGKV3-11) confermando quelli precedentemente utilizzati per lo sviluppo del vaccino virale, ed affermando che l'abbinamento IGHV3-23-IGHJ4 indichi uno stato monoclonale associato in maniera specifica al SARS-CoV-2.

Rilevanza

Lo studio fornisce un quadro analitico dell'interazione cellula-cellula, presentando una panoramica molto dettagliata dello stadio infiammatorio dei pazienti COVID-19 durante la fase di recupero iniziale (ERS). L'identificazione di nuovi segnali BCR potrebbe portare allo sviluppo di nuove strategie di terapia (vaccinazione o immunizzazione passiva con anticorpi) per il trattamento di COVID-19.

Scheda redatta da:

Paola Sestili, CN CF ISS

il 13 maggio 2020

Wei Zhao, Zheng Zhong, Xingzhi Xie, Qizhi Yu, Jun Liu, *Cardiopulmonary Imaging*

Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study

<http://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo scopo di questo studio è di chiarire le caratteristiche della TC toracica nei casi confermati di laboratorio di COVID-19 per aiutare i medici a selezionare i casi sospetti di COVID-19 e valutare i casi confermati.

Metodologia

I pazienti sono stati divisi in gruppi di non emergenza (tipi lievi e moderati) e di emergenza (tipi gravi e letali) [linee guida su COVID-19 della China National Health Commission]. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC dopo il ricovero. L'intervallo medio tra l'ammissione e l'esame TC era di 1 giorno (intervallo, 0–7 giorni; mediana, 1 giorno). Tutti i dati di imaging sono stati ricostruiti utilizzando un algoritmo di ricostruzione di media nitidezza con uno spessore della fetta di 0,625–5 mm. Le immagini TC sono state acquisite a piena ispirazione con il paziente in posizione supina. Abbiamo descritto quattro distribuzioni per l'interpretazione delle immagini: craniocaudale, trasversale, regione polmonare e dispersa. È stato utilizzato un sistema di punteggio TC per valutare l'estensione della malattia. Le analisi statistiche sono state eseguite con il software SPSS (24,0, IBM).

Risultati

Tra i 101 pazienti inclusi, 87 (48 uomini, 39 donne) erano nel gruppo di non emergenza e 14 (otto uomini, sei donne) erano nel gruppo di emergenza. Il 70,2% dei pazienti aveva 21–50 anni. Tra i diciassette (16,8%) pazienti 12 avevano una storia di esposizione a pazienti con malattia confermata e cinque hanno negato qualsiasi diretta o indiretta esposizione a pazienti con malattia confermata. Cinque (5,0%) pazienti avevano una malattia associata a un focolaio familiare (più di due casi confermati in una famiglia). La febbre è stata il sintomo di insorgenza per il 78,2% dei pazienti. Le percentuali di altri sintomi di insorgenza - tosse, mialgia o affaticamento, mal di gola, dispnea, diarrea, nausea e vomito. Due pazienti non presentavano sintomi di insorgenza. I pazienti nel gruppo di emergenza erano più anziani di quelli nel gruppo di non emergenza; 9 (64,3%) pazienti nel gruppo di emergenza avevano più di 50 anni. Per quanto riguarda la malattia di base, nessuna differenza significativa è stata trovata tra i due gruppi. Quattro caratteristiche di imaging - distorsione architettonica, bronchiectasie da trazione, ingrossamento dei linfonodi intratoracici ed effusioni pleuriche - erano più probabili nel gruppo di emergenza ($p < 0,05$). Le distribuzioni cranio-caudali, trasversali e polmonari non erano significativamente differenti tra i due gruppi, ma le lesioni diffuse erano più comuni (78,6%) nel gruppo di emergenza.

Rilevanza

Questo lavoro è una meta-analisi che si colloca all'interno della diatriba TC Sì/No per diagnosi di infezione, progressione e *follow-up* del COVID-19. La sua rilevanza è nell'analisi parallela dei parametri clinici e TC.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 15 maggio 2020

Merad M, Martin JC, *Nature reviews. Immunology*, peer reviewed

Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages

<http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La risposta infiammatoria indotta da SARS-CoV-2 è la causa principale della severità della malattia nei pazienti infettati. I monociti/macrofagi sono cellule dell'immunità innata che avvertono la presenza di agenti patogeni e rispondono producendo molecole infiammatorie. Inoltre, essi sono coinvolti nell'eliminazione dei patogeni e nel riparo dei danni tissutali. La risposta dis-regolata dei macrofagi può essere dannosa per l'ospite come nel caso della sindrome di attivazione dei macrofagi indotta da diverse infezioni inclusa quella con il virus SARS-CoV. In questo lavoro gli Autori discutono la natura delle risposte infiammatorie ed in particolare sottolineano il ruolo dei monociti/macrofagi nella patologia di COVID-19.

Metodologia

Sono descritte le condizioni dei pazienti che presentano la patologia COVID-19 in condizione severa. In particolare, alla luce della letteratura recente sono riportati i dati relativi al profilo delle citochine pro-infiammatorie e alla presenza di linfopenia nei soggetti infettati. È descritta la presenza sostanziale di fagociti mononucleati (MNP) di tipo infiammatorio a livello polmonare e una significativa espansione di monociti pro-infiammatori nel sangue periferico di pazienti in terapia intensiva.

Risultati

Il profilo delle citochine osservato nei pazienti con malattia COVID-19 in condizioni severe è simile a quello osservato nella sindrome da rilascio di citochine come la sindrome di attivazione macrofagica. È stato osservato un aumento di IL-6, IL-17, TNF e chemochine infiammatorie come CCL2, CCL3, e CXCL10. In base a queste osservazioni si ipotizza una dis-regolazione dell'attivazione delle cellule fagocitiche mononucleate. Inoltre, a supporto di questa ipotesi è anche la presenza di fagociti mononucleati (MNP) di tipo infiammatorio riscontrata a livello polmonare e la significativa espansione di monociti pro-infiammatori nel sangue periferico di pazienti in terapia intensiva. Tuttavia, tali ipotesi e le cause che determinano la patologia a livello polmonare dovranno essere adeguatamente testate. Tra le possibili cause sono elencate l'elevata replicazione virale che determina morte cellulare e rilascio di citochine pro-infiammatorie, la produzione ritardata di interferoni a causa dei meccanismi di evasione messi in atto dal virus o il ruolo svolto da ACE-2 nell'infezione. Inoltre, la produzione del fattore tissutale di coagulazione (fattore III) prodotto dalle cellule mononucleate in risposta a stimoli pro-infiammatori potrebbe contribuire alla propagazione della coagulazione associata con una cattiva prognosi nei pazienti affetti da COVID-19 e spesso causa di morte.

Rilevanza

Dagli studi riassunti in questo lavoro è chiaro che le elevate risposte pro-infiammatorie e la patologia indotta da eccessiva coagulazione contribuiscono alla severità della malattia nei pazienti infettati da SARS-CoV2. Capire quali siano i meccanismi che inducono le risposte infiammatorie incontrollate sono alla base delle strategie terapeutiche impiegate. Sono necessari studi longitudinali per capire come le risposte sono regolate/dis-regolate nel corso della malattia per permettere di applicare terapie diverse che sono attualmente in corso di studio in numerosi trials clinici.

Scheda redatta da:

Vendetti Silvia, DMI ISS

il 14 maggio 2020

Panigrahy D., Gilligan MM., Huang S., Gartung A., Cortes-Puch I., Sime PJ., Phipps RP., Serhan CN, Hammock BD., *Cancer Metastasis Review*

Inflammation resolution: a dual pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1007/s10555-020-09889-4>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

Gli autori intendono portare l'attenzione su un nuovo approccio terapeutico che potrebbe risultare efficace nella lotta contro il COVID-19. Gli studi clinici in corso hanno come obiettivo principale la messa a punto di strategie anti-virali o anti-infiammatorie mentre non considerano la possibilità che la stimolazione del processo fisiologico di risoluzione dell'infiammazione potrebbe portare benefici importanti ai pazienti con COVID-19.

Metodologia

L'infiammazione è un processo finemente controllato in tutte le sue fasi che si conclude mediante un processo biochimico attivo denominato "risoluzione dell'infiammazione". Tale processo coinvolge fattori lipidici pro-risoluzione specializzati quali le resolvine, le lipossine e le protectine che stimolano i macrofagi a fagocitare i detriti cellulari conseguenti alla morte cellulare, contrastano il rilascio di citochine e chemochine pro-infiammatorie e promuovono l'attività antivirale dei linfociti B. L'attivazione di questo processo è stata osservata nelle fasi finali di infezioni virali come ad esempio l'influenza. Lo stato di iper-infiammazione osservato nel COVID-19 suggerisce che difetti del processo di risoluzione dell'infiammazione possano contribuire al danno polmonare e alla severità di questa patologia.

Risultati

L'infiammazione polmonare osservata nei pazienti con COVID-19 è determinata da una serie di eventi che includono: i) la tempesta citochimica che coinvolge il rilascio di numerosi fattori pro-infiammatori; ii) la morte cellulare massiva con accumulo di detriti cellulari; iii) l'attivazione degli inflammasomi; iv) la tempesta di ecosanoidi, una miscela di mediatori lipidici pro-infiammatori, quali i leucotrieni e le prostaglandine, che acuiscono l'infiammazione. Alcuni dei mediatori coinvolti nella risoluzione dell'infiammazione, in particolare quelli derivati dall'acido arachidonico, sono rapidamente metabolizzati dall'enzima epossido-idrolasi. La loro stabilizzazione mediante inibitori specifici dell'eossido-idrolasi (EH), così come l'associazione di questi ultimi con farmaci in grado di inibire l'enzima ciclo-ossigenasi 2 (COX-2) e ridurre quindi la produzione di prostaglandine, potrebbero offrire interessanti opportunità terapeutiche per il COVID-19. È interessante inoltre che sia i fattori pro-risoluzione che gli inibitori della eossido-idrolasi attenuano i fenomeni trombotici, eventi patogenetici chiave nel COVID-19, e promuovono la rimozione del coagulo.

Rilevanza

Gli autori ritengono che terapie mirate ad inibire singole citochine pro-infiammatorie potrebbero non essere sufficienti a prevenire la progressione del COVID-19. L'uso di precursori di fattori lipidici specializzati pro-risoluzione, già identificati come promettenti adiuvanti nella vaccinazione anti-influenzale, potrebbero quindi rappresentare, se utilizzati in combinazione con vaccini specifici per il SARS-CoV-2, un valido approccio per contrastare il COVID-19. Gli autori fanno risaltare inoltre che, a differenza di altri farmaci anti-infiammatori, i fattori pro-risoluzione e gli inibitori dell'eossido-idrolasi agiscono a basse dosi e non hanno attività immunosoppressiva. Studi clinici che coinvolgono questi fattori sono attualmente in corso per altre patologie infiammatorie e potrebbero essere rapidamente trasferiti alla gestione clinica del COVID-19.

Scheda redatta da:

Sandra Gessani, MEGE ISS

il 13 maggio 2020

Kass DA et al., *Lancet* May 04, 2020

Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2)

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Preprint

Obiettivo

Esaminare la correlazione tra indice di massa corporea (BMI) e età in pazienti con COVID-19.

Metodologia

In 265 pazienti (58% maschi) ricoverati presso le terapie intensive ospedaliere della Johns Hopkins, University of Cincinnati, New York University, University of Washington, Florida Health, e University of Pennsylvania è stata esaminata la correlazione tra BMI ed età.

Risultati

È stata trovata una correlazione significativa inversa tra età e BMI, che indica una maggior probabilità per gli individui più giovani ricoverati di essere obesi. Il rischio è particolarmente elevato negli Stati Uniti, che hanno una prevalenza di obesità intorno al 40%, rispetto al 6% in Cina, 20% in Italia e 24% in Spagna.

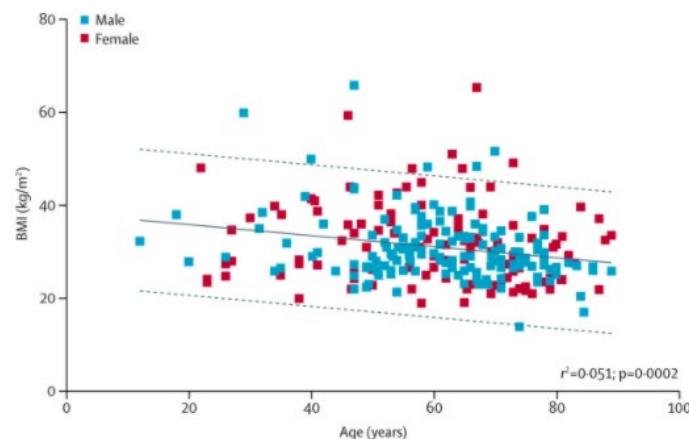


Figure Negative correlation between BMI and age in 265 patients with coronavirus disease 2019 in intensive care units in the USA

L'obesità favorisce in varia maniera l'infezione: riduce la ventilazione, deprime la risposta immunitaria, induce diabete e stress ossidativo che aumentano l'incidenza di malattie cardiovascolari.

Rilevanza

In popolazioni con alta prevalenza di obesità, la COVID-19 può colpire soggetti più giovani di quanto in precedenza riportato. Sembra quindi opportuno ridurre la soglia dell'età per la ricerca del virus nei soggetti obesi e sottoporre questa popolazione ad un più attento monitoraggio.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 14 maggio 2020

Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients

<https://www.nature.com/articles/s41423-020-0438-3>

DOI: [org/10.1038/s41423-020-0438-3](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0438-3)

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Nonostante la rapida diffusione della pandemia causata da SARS-CoV-2, è stata registrata soltanto una percentuale inferiore all'1% di casi in bambini al di sotto dei 10 anni. I bambini sembrano avere una minore suscettibilità all'infezione e una sintomatologia meno grave, così come per altri coronavirus, inclusi SARS-CoV e MERS. L'obiettivo degli autori è quello di analizzare i fattori immunologici che possono contribuire ad un minore impatto del COVID-19 nella popolazione pediatrica.

Metodologia

Gli autori analizzano 6 pazienti pediatriche positive per SARS-COV-2 e 5 pazienti pediatriche negative ma ospedalizzate per lo stesso periodo. Tutti e 6 i pazienti avevano sintomi respiratori lievi, nessun sintomo gastrointestinale o dispnea, 3 un rialzo febbrile al di sotto dei 38 gradi e nessun segno di polmonite. L'RNA da PBMC è stato sequenziato usando Illumina HiSeq™ 2000 e l'analisi di arricchimento Gene Ontology per geni del sistema immunitario. Le popolazioni di linfociti T e B sono state analizzate tramite citofluorimetria. Il titolo anticorpale totale, IgG e IgM è stato misurato tramite saggio di immunochemiluminescenza. La capacità neutralizzante del siero dei pazienti è stata valutata tramite:

- saggio di inibizione del legame della proteina S di Sars-CoV-2 ricombinante al recettore ACE2-hFc;
- saggio di inibizione dell'entrata di pseudovirus contenente la proteina S in cellule 293T esprimenti il recettore ACE2 umano.

Risultati

Il sequenziamento ha rilevato un aumento dell'espressione di geni correlati alla risposta immunitaria umorale nei pazienti infetti da SARS-CoV-2. Le popolazioni di CD4 e CD8 non mostravano differenze tra i pazienti infetti e non, mentre la percentuale di cellule B esprimenti IgG era significativamente più alta negli infetti. In 5 casi su 6 è stato possibile rilevare anticorpi totali e IgG specifici per le proteine N e per il dominio che lega il recettore della proteina S (RBD-S) di SARS-COV-2 nel giro di 2-3 settimane dall'inizio dei sintomi, ma quasi mai IgM specifiche, soprattutto per RBD-S. Questo suggerisce un passaggio di classe da IgM a IgG molto precoce, che avviene in circa 1 settimana. Il siero di un paziente analizzato ha mostrato elevata capacità neutralizzante, indicando il ruolo importante degli anticorpi per il controllo dell'infezione.

Rilevanza

Lo studio individua nella rapida ed efficiente risposta umorale una possibile spiegazione del fatto che i pazienti pediatriche infetti da SARS-CoV-2 abbiano sintomi più lievi e guariscano più facilmente rispetto agli adulti, o che siano addirittura per la maggior parte asintomatici. Gli autori suppongono inoltre che vi sia una finestra di circa una settimana, dall'infezione alla produzione di IgG, in cui c'è un rischio di trasmissione del virus agli altri, anche da parte di pazienti asintomatici. Infine gli autori suggeriscono che gli anticorpi monoclonali possono avere un alto potenziale terapeutico per COVID-19 così come un vaccino che stimoli una risposta protettiva potrebbe eradicare l'infezione da SARS-CoV-2 in futuro.

Scheda redatta da:

Alessandra Mallano, CN SG ISS

il 14 maggio 2020

Antonioli L. et al., *Cellular & Molecular Immunology*

NKG2A and COVID-19: another brick in the wall

<https://www.nature.com/articles/s41423-020-0450-7>

DOI: [org/10.1038/s41423-020-0450-7](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0450-7)

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'articolo ha come obiettivo esaminare il ruolo del recettore CD94 / NK gruppo 2A (NKG2A), espresso principalmente da cellule NK e linfociti T CD8 +, nei pazienti affetti da COVID-19.

Metodologia

L'articolo è stato elaborato sulla base di riferimenti bibliografici.

Risultati

CD94 / NKG2A è un recettore inibitorio espresso in modo specifico sulla superficie delle cellule NK e linfociti T-CD8+, la cui attivazione ne sopprime l'attività citotossica e antivirale. Nei pazienti critici COVID-19 sono stati riscontrati alti livelli di citochine infiammatorie (IL-6, IL-8, IL-10) che causano una overespressione di NKG2A sulle cellule NK e T-CD8 + compromettendone attività e funzione, ed inoltre una diminuzione della percentuale di linfociti (<5%) nei giorni successivi all'esordio della malattia rispetto ai pazienti meno gravi. Nei pazienti convalescenti dopo terapia antivirale l'espressione di NKG2A è notevolmente ridotta e il numero di cellule ripristinato. La disproporzione nel numero di cellule e l'overespressione di NKG2A comprometterebbero l'equilibrio tra linfociti e neutrofili causando l'infiltrazione di quest'ultimi nei tessuti con conseguente danno per l'ospite. L'azione dell'anticorpo monoclonale monalizumab, contro i recettori NKG2A, attualmente in fase di sviluppo clinico per l'artrite reumatoide e diversi disturbi neoplastici, potrebbe consentire una riorganizzazione del pool di cellule immunitarie, portando al ripristino di un'adeguata attività antivirale.

Rilevanza

L'articolo è interessante in quanto mostra come il recettore NKG2A rappresenti un tassello fondamentale nell'infezione da COVID-19, avendo un ruolo nell'implementazione di adeguate risposte immunitarie da parte dell'ospite, e come la sua regolazione con immunoterapia possa rappresentare una possibile strategia per il trattamento dei pazienti.

Scheda redatta da:

Carla Raggi, CN CF ISS

il 13 maggio 2020

Blanchon S, et al. *Pediatric Pulmonology*. 2020;1–2., 2020 Wiley Periodicals LLC

COVID-19: A message of hope from a young girl with severe cystic fibrosis

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24812>

DOI: 10.1002/ppul.24812

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Sebbene un numero crescente di report confermi la correlazione fra prognosi severa da infezione di SARS-CoV-2, età avanzata e comorbidità (soprattutto di malattie cardiovascolari, diabete, obesità, infezioni croniche respiratorie), ci sono ancora poche evidenze degli effetti del virus sui bambini. In particolare, non sono al momento disponibili dati pediatrici su fattori di rischio in pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). L'obiettivo degli autori di questo studio è trasmettere un messaggio di positività a tutta la comunità dei pazienti FC descrivendo gli effetti *non catastrofici* dell'infezione da COVID-19 su una bimba di 9 anni con un quadro molto severo di FC.

Metodologia

La giovane paziente è affetta da FC caratterizzata da *omozigosi* per una rara mutazione (1677delTA) del gene responsabile della patologia, gravi difficoltà respiratorie, ripetersi di infezioni croniche da *Pseudomonas aeruginosa* e bronchiectasie polmonari diffuse. Viene ricoverata a seguito di emottisi moderata durante antibiotico terapia endovenosa. Nello stesso periodo anche il padre viene ricoverato per una polmonite SARS-CoV-2 positiva e dopo pochi giorni anche alla bimba viene confermata l'infezione.

Risultati

Gli autori riferiscono che la bimba è rimasta clinicamente stabile senza alcun nuovo sintomo suggestivo della contratta infezione virale né di alcun peggioramento del suo pregresso stato da paziente FC. A tal proposito, il confronto fra le radiografie effettuate al petto della bimba a distanza di 2 settimane conferma l'assenza di peggioramenti; i clinici riferiscono dunque che si è trattato di un *caso asintomatico di COVID-19*.

Rilevanza

I pochi dati pediatrici correlati a infezione da COVID-19 al momento disponibili impediscono la stima di incidenza del virus in bambini e la valutazione degli effetti in caso di comorbidità. Gli autori sottolineano che, essendo la FC una patologia multi-sistemica che causa ricorrenza cronica di insufficienze respiratorie, i pazienti sono legittimati ad avere preoccupazioni su eventuali rischi cui potrebbero essere esposti in caso di contagio da SARS-CoV-2. Questo articolo, che descrive la storia clinica di una giovane affetta da FC, positiva a SARS-CoV-2 ma senza alcun peggioramento del suo pregresso stato e classificata come "caso asintomatico", vuole pertanto rappresentare un messaggio di speranza rivolto a tutta la comunità di pazienti FC.

Scheda redatta da:

Marco Salvatore, CN MR ISS

il 15 maggio 2020

Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms

<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102572>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'obiettivo di questa review è quello di mettere in evidenza il potenziale ruolo dell'interleuchina-17A (IL-17A) nello sviluppo di coagulazione intravascolare disseminata (DIC) e di fenomeni trombotici e tromboembolici tipici dei casi gravi di COVID-19, identificando nell'IL-17A un target terapeutico contro questa malattia.

Metodologia

Gli autori utilizzano le evidenze presenti in letteratura, riguardanti soprattutto i dati circa il ruolo dell'IL-17A nelle complicanze cardiovascolari associate con le malattie autoimmuni ed infiammatorie, per sostenere la loro ipotesi riguardante il potenziale ruolo dell'IL-17A nell'insorgenza della DIC e dei fenomeni trombotici e tromboembolici osservati durante la COVID-19.

Risultati

Gli autori descrivono inizialmente le caratteristiche delle manifestazioni cardiovascolari riscontrate nei pazienti con forme gravi di COVID-19, tra le quali vi è la coagulopatia legata alla DIC ed ai fenomeni trombotici e tromboembolici. Propongono quindi l'ipotesi che tali eventi vascolari siano connessi a processi infiammatori sistemici dovuti ad una eccessiva produzione di citochine infiammatorie come l'IL-6 e l'IL-17A. L'IL-17A, prodotta in particolare dai linfociti T-helper (Th)-17 e da cellule appartenenti al sistema dell'immunità innata, è altamente prodotta nei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche ed è associata, in questi pazienti ed in quelli affetti da malattie autoimmuni, con lo sviluppo di complicanze cardiovascolari. Inoltre l'IL-17 ha un ruolo nella biologia delle piastrine aumentandone l'attivazione e inducendo la formazione di trombi arteriosi *in vivo*. Infine l'IL-17 è coinvolta nella patogenesi della trombosi venosa profonda (DVT).

Rilevanza

Gli autori suggeriscono, basandosi sui dati di letteratura, che l'IL-17A promuova uno stato pro-trombotico nei pazienti COVID-19. I livelli aumentati di citochine ed in particolare di IL-17A, non sarebbero, secondo gli autori, sufficienti a determinare trombogenesi ma, più probabilmente supporterebbero la formazione di aggregati piastrinici presso i siti di danno vascolare. La rilevanza della review è data dalla proposta di utilizzo di anticorpi monoclonali anti IL-17 usati da soli o in combinazione con anticorpi anti IL-6 per prevenire le manifestazioni trombotiche della COVID-19.

Scheda redatta da:

Marco Sgarbanti, DMI ISS

il 14 maggio 2020

Emmi G., Bettiol A, Mattioli I, Sivestri E, Di Scala, G, Urban MI, Vagio A, Prisco D.

SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102575>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'articolo riporta i dati d'incidenza di sintomi COVID-19 nella popolazione, disomogenea (per tipo di malattia e di trattamento) di pazienti con malattie autoimmuni sistemiche in Toscana. Questi pazienti sono trattati con farmaci immunosoppressori, in prevalenza corticosteroidi, idrossiclorochina, mycofenolato, oppure con farmaci biologici. Dato che i pazienti in oggetto sono considerati "a rischio" per la presenza di malattia cronica e perché trattati con immunosoppressori che potrebbero rendere i sistemi di difesa immunologica meno efficienti contro il virus, *lo scopo dell'articolo è capire se i pazienti in studio sono effettivamente a maggiore rischio di sviluppare la malattia da COVID-19 e/o esserne affetti in maniera grave.*

Metodologia

Lo studio, *cross-sectional*, rappresenta una "fotografia" della situazione dei pazienti con malattie autoimmuni in Toscana in un breve arco temporale. I pazienti sono stati intervistati telefonicamente, tra il primo e il 14 aprile 2020, con domande sullo stato della loro malattia, la terapia che stavano seguendo, e se ritenevano di avere sintomi di COVID-19 e, nel caso, se sapevano di avere la malattia, a fronte di un tampone positivo.

Risultati

I risultati rivelano che su 458 pazienti intervistati, 13 pazienti hanno risposto di avvertire sintomi compatibili con il COVID-19. Tuttavia, solo 7 su 13 erano stati testati per il SARS-CoV-2, attraverso tampone. Dei sette, il paziente positivo era una donna di anni 68, con Sjogren, trattata con idrossiclorochina (200mg/day) e prednisone (5mg/day). Ha richiesto "*intensive care*" per polmonite interstiziale e ARDS. La paziente ricoverata al momento dello studio, è stata trattata con tocilizumab. I dati, così come discussi dagli autori, tendono a indicare che i pazienti con malattie autoimmuni non sono più suscettibili al COVID-19, perché la frequenza di COVID-19 è comparabile (in questi pazienti) con quella della popolazione generale in Toscana (0,2%), con un P (significatività) di 0,597 (non significativo).

Rilevanza

Conoscere dati d'incidenza di COVID-19 in pazienti con malattie autoimmuni, è importante perché rappresenta un primo tentativo per comprendere se tali pazienti sono più "fragili" delle persone "sane". Limiti di questo studio sono la popolazione di riferimento (generale) che non sembra essere "controllata" (e corretta per sesso ed esclusione di altre patologie). In aggiunta, come gli stessi autori affermano, non tutti i sospetti COVID-19 hanno avuto la possibilità di effettuare il tampone (7 su 13). Il fatto che più della metà, come si evince dalla Tabella, dei pazienti con sintomi COVID-19 mostrasse una malattia attiva è discussa dagli autori come la possibilità che la malattia "attiva", cioè un sistema immune più attivato, aumenti la suscettibilità al COVID-19, anche se non si comprende se tali pazienti erano già attivi prima della diffusione del virus. Gli autori discutono, che questo studio non permette conclusioni sulla relazione tra uso di farmaci come idrossiclorochina e lo stesso tocilizumab, nell'infezione da parte di SARS-CoV-2.

Scheda redatta da:

Loredana Frasca, CN RVF ISS

il 14 maggio 2020

Sophie Trouillet-Assant, Sebastien Viel, et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020)

Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli autori cercano di stabilire un nesso tra espressione della citochina antivirale IFN- α 2 ed il tasso di mortalità o di severità dell'infezione nei pazienti ricoverati in terapia intensiva.

Metodologia

Viene condotta un'analisi di proteine e citochine pro-infiammatorie oltre all'IFN- α 2 in due corte di pazienti COVID-19 attraverso la tecnica ELISA Simoa. La prima corte è rappresentata da 3 pazienti del primo cluster identificato in Francia mentre la seconda corte è composta da 26 pazienti ricoverati in terapia intensiva

Risultati

I risultati ottenuti dall'analisi della prima corte indicano che elevati livelli di IFN- α 2 e bassi livelli di IL-6, CRP e IP-10 sono presenti nel paziente asintomatico mentre viceversa nei due sintomatici il profilo citochinico è esattamente speculare. Uno studio longitudinale condotto nella corte di 26 pazienti indica, nella maggior parte dei pazienti, un picco di produzione di IFN- α 2 dopo 8-10 giorni dall'inizio dei sintomi che correla con la fase replicativa del virus. I livelli successivamente si abbassano anche se rimangono ancora rilevabili. Per quanto riguarda le citochine pro-infiammatorie IL-6, CRP e IP-10 i loro livelli sono invece presenti in tutti i pazienti. In alcuni pazienti (19%) invece non si osserva induzione di IFN- α 2. In questi pazienti la sintomatologia è severa con permanenza in terapia intensiva più prolungata e carica virale più elevata. In tutti i pazienti non è stato possibile rilevare la presenza di IFN- β e λ mentre i livelli di IFN- γ erano bassi in tutti i pazienti analizzati.

Rilevanza

In base a questi risultati, che gli autori tuttavia ritengono essere ancora insufficienti e con delle limitazioni tecniche, viene proposto di analizzare i livelli di IFN- α 2 oltre a quelli dell'IL-6 al fine di stabilire prontamente l'opportunità di iniziare un trattamento con IFN- α 2, prima dell'utilizzo di immunosoppressori.

Scheda redatta da: Eliana Marina Coccia, DMI ISS

l'11 maggio 2020

Bompard F et al. *Eur Respir J.* 2020 May 12

Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Pneumonia

<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Descrivere l'incidenza di embolia polmonare in pazienti con polmonite da COVID-19.

Metodologia

È stato condotto uno studio retrospettivo per valutare le angiografie polmonari TC (angio TAC) effettuate nei mesi di marzo e aprile 2020 in pazienti con COVID-19 in due ospedali universitari di Parigi.

Risultati

Sono state esaminate le angioTAC di 135 pazienti (94 maschi, 42 femmine), con un'età media di 64 anni. Il 47% erano pazienti esterni, esaminati per diagnosi differenziale tra embolia e polmonite da COVID-19. Il 53% era invece già ricoverato e aveva presentato un rapido deterioramento della funzionalità respiratoria. Di questi, 24 pazienti erano sotto ventilazione meccanica. Sono stati diagnosticati 32 casi di embolia polmonare per un'incidenza cumulativa del 24% (95% CI; 17-32%) di cui il 50% (30-70%) nei ricoverati nelle terapie intensive e il 18% (12-27%) negli altri pazienti. I livelli di D-dimero erano significativamente più alti nel paziente con embolia. La terapia profilattica con anticoagulanti non ha evitato il verificarsi dell'embolia. L'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda sono state descritte nelle polmoniti virali, ma non con la frequenza della polmonite da COVID-19. Di 119 pazienti ricoverati per l'influenza H1N1, solo il 5,9% dei pazienti ha manifestato eventi tromboembolici, inclusa un'embolia polmonare e 3 trombosi delle vene profonde.

Rilevanza

Lo studio suggerisce un uso più frequente del contrasto nell'esame TC del polmone in pazienti con polmonite da COVID-19, specie nei casi di elevati livelli di D-dimero.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 16 maggio 2020

Leonard H. Calabrese, *Cleveland Clinic Journal of Medicine* (2020)

Cytokine storm and the prospects for immunotherapy with COVID-19

<http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc008>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

COVID-19 è caratterizzato da tre principali stadi: asintomatici-paucisintomatici, sintomatici non gravi e sintomatici con sindrome respiratoria acuta. Alcuni dati sembrano essere ormai acquisiti come ad esempio che i giovani senza patologie reagiscono bene all'infezione, mentre soggetti anziani, cardiopatici, diabetici o obesi vanno incontro a sintomatologie gravi. Tuttavia, esistono ancora quesiti aperti sulla patobiologia del COVID-19.

Metodologia

L'autore analizza le tre fasi del COVID-19. Fase 1 caratterizzata da un periodo di incubazione i sintomi sono assenti oppure lievi (asintomatici o paucisintomatici); Fase 2 ovvero con sintomatologia non grave in cui l'infezione termina nel 80% degli infetti; Fase 3 in cui si evidenzia in alcuni soggetti una sindrome respiratoria grave e danno polmonare.

Risultati

All'inizio dell'infezione, il virus infetta le cellule endoteliali e i macrofagi inducendo una risposta innata; successivamente viene ad essere stimolata anche la risposta adattativa sia umorale che cellulare. L'eccessiva produzione delle citochine pro-infiammatorie impatta soprattutto sui tessuti polmonari determinando la sindrome da distress respiratorio acuto. Si osservano delle alterazioni nei livelli di proteina C-reattiva e ferritina, linfopenia, difetti della coagulazione, e incrementi considerevoli di IL-6, IL-1, IL-2, IL-7 e IL-17, GM-CSF e TNF. Sulla base di questi risultati, diversi trial clinici mirano a contrastare questa eccessiva risposta infiammatoria neutralizzando selettivamente IL-1, oppure GM-CSF, TNF, IL-6 o le chinasi JAK coinvolte nella trasduzione del segnale di diverse citochine.

Rilevanza

L'autore solleva alcuni importanti quesiti sull'importanza di osservare tempistiche adeguate nella somministrazione di terapie mirate a controllare la risposta infiammatoria: da un lato, nel caso in cui venissero somministrate troppo presto, per non interferire con gli effetti protettivi che alcune di queste citochine svolgono nella prima fase dell'infezione dove contribuiscono all'instaurarsi di uno stato antivirale e dall'altro, qualora venissero somministrate tardivamente, di non essere più efficaci nel contrastare gli effetti infiammatori ed il danno polmonare.

Scheda redatta da: Eliana Marina Coccia e Marilena Paola Etna, DMI ISS

il 17 maggio 2020

Maggi E., Canonica GW., Moretta A. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*

COVID-19: unanswered questions on immune response and pathogenesis

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.001>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo scopo di questo commento è quello di mettere in luce una serie di interrogativi che ancora aspettano una risposta, ma che sono di fondamentale importanza per combattere gli effetti deleteri dell'infezione da SARS-CoV-2.

Metodologia

La risposta immune dell'ospite ad una infezione virale è piuttosto eterogenea ed è fortemente influenzata dal tipo di interazione che il virus stabilisce con l'ospite. Al momento sono disponibili pochissime informazioni sulla risposta immunitaria all'infezione da SARS-CoV-2, in particolare negli individui asintomatici, così come sui cambiamenti nel numero, composizione e funzione dei linfociti circolanti, che avvengono negli individui nei quali la malattia progredisce. Inoltre, sono ancora scarsi i dati sui meccanismi di regolazione, sia cellulari che dipendenti da mediatori immuni, che possono interferire con la risoluzione dell'infezione e permettere al virus di evadere la risposta immunitaria.

Risultati

Nonostante l'attuale scarsità di dati, gli autori evidenziano una serie di osservazioni sugli effetti dell'infezione e sul decorso della malattia, che potrebbero fornire spunti interessanti per una migliore comprensione dell'immunopatogenesi del COVID-19. Tra queste, la più bassa frequenza di infezione e di mortalità osservata nelle donne rispetto agli uomini è sicuramente di grande interesse. Nelle donne la carica virale e l'infiammazione sono generalmente minori mentre è più alta la risposta immunitaria sia umorale che mediata dai linfociti T CD4+. Ciò potrebbe dipendere da fattori ormonali e differenze genetiche nell'espressione di fattori importanti per il riconoscimento del virus e l'attivazione della risposta immunitaria, come anche dalla minore prevalenza di comorbidità a carico dell'apparato respiratorio, e dalla più alta prevalenza di disordini autoimmunitari e allergie nelle donne rispetto agli uomini. Al riguardo, è d'interesse l'osservazione che nei soggetti allergici sono presenti alti livelli di eosinofili attivati che invece risultano fortemente ridotti nei pazienti con COVID-19. Ciò suggerisce che gli eosinofili potrebbero avere un qualche ruolo protettivo. Nei soggetti allergici inoltre, le cellule epiteliali delle mucose respiratorie esprimono livelli più bassi del recettore ACE-2, usato dal virus per guadagnare l'ingresso nelle cellule, rispetto a soggetti sani. Un altro aspetto che potrebbe essere rilevante per la comprensione dell'immunopatogenesi di COVID-19 è la produzione precoce di interferone di tipo 1. L'inibizione della produzione di interferone osservata in altre infezioni da coronavirus suggerisce che un aspetto importante da studiare sia la tempistica con la quale l'interferone viene prodotto nell'infezione da SARS-CoV-2 e come un eventuale deficit di produzione possa compromettere il controllo della replicazione virale e influenzare la severità della malattia. Gli studi condotti nel corso delle precedenti epidemie di SARS-CoV e MERS-CoV hanno evidenziato la capacità di questi virus di infettare direttamente i linfociti T contribuendo alla linfopenia e atrofia del tessuto linfoide, un aspetto importante nella patogenesi virus-indotta. Nonostante questa informazione non sia ancora disponibile per SARS-CoV-2, l'osservazione che più dell'80% dei pazienti con COVID-19 in terapia intensiva mostrano linfopenia, e che questa condizione correla con la severità della malattia, ne suggerisce la capacità di infettare cellule del sistema immunitario.

Rilevanza

Come per altri nuovi patogeni, siamo al momento completamente disarmati contro il COVID-19, ed una protezione efficace nei confronti del virus si otterrà solo con lo sviluppo di un vaccino. È pertanto estremamente importante acquisire informazioni di base su come il sistema immunitario riconosce SARS-CoV-2 e su come questo può contribuire alla severità della malattia. La comprensione dei meccanismi immunopatogenetici sarà fondamentale per la messa a punto di armi efficaci contro il virus.

Scheda redatta da:

Sandra Gessani, MEGE ISS

il 18 maggio 2020

Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT, *JAMA*

COVID-19 and Postinfection Immunity Limited Evidence, Many Remaining Questions.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.7869>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Il lavoro si concentra sulla descrizione di ciò che è attualmente noto sulla risposta immunitaria a COVID-19, soprattutto sugli aspetti che riguardano l'eventuale immunità post infezione, evidenziando le lacune che saranno oggetto di future ricerche. Comprendere se e in che modo il recupero da COVID-19 conferisce immunità o diminuisce la gravità della reinfezione è estremamente importante per indirizzare gli interventi da adottare sulla popolazione.

Metodologia

Gli autori analizzano vari studi focalizzandosi su alcuni aspetti quali: 1) presenza del virus, 2) risposta anticorpale 3) reinfezione 4) test sierologici.

Risultati

- 1) La carica virale di SARS-Cov-2 in genere si manifesta all'inizio della malattia, quindi diminuisce quando iniziano a crescere gli anticorpi nelle 2, 3 settimane successive l'inizio dei sintomi, ma la durata assoluta in cui un paziente potrebbe rilasciare un virus infettivo è sconosciuta.
- 2) Le immunoglobuline (Ig) M e G sono rilevabili dopo pochi giorni dall'insorgenza dei sintomi, tuttavia la durata delle IgG neutralizzanti è ancora da approfondire così come la relazione tra la risposta anticorpale e il miglioramento clinico. Basandoci sui dati relativi a SARS-CoV-1 e MERS-CoV, le IgG persistevano fino a 2-3 anni.
- 3) Ad oggi, nessuna reinfezione umana con SARS-CoV-2 è stata confermata. In un piccolo studio, 4 macachi rhesus non si sono re-infettati con SARS-CoV-2, quando lo stesso virus era re-inoculato 28 giorni dopo il primo inoculo; Tuttavia basandoci sui dati relativi agli altri 4 coronavirus umani che causano infezioni respiratorie più leggere, si osservano reinfezioni che possono verificarsi sia per la breve durata dell'immunità protettiva, sia per la riesposizione a forme geneticamente distinte dello stesso ceppo virale.
- 4) I test sierologici saranno fondamentali per stimare la prevalenza delle infezioni nella popolazione, comprese quelle asintomatiche. Non sono ancora stati determinati gli standard, compresa la sensibilità e la specificità, con il rischio che si possono generare falsi positivi. Questo fenomeno può complicare l'interpretazione clinica ed epidemiologica dei risultati, soprattutto se dopo i test sierologici non viene utilizzato un test di conferma.

Rilevanza

Date le incertezze che questa nuova infezione ha creato in vari contesti sociali, informazioni scientifiche rigorose saranno determinanti. In sintesi, i dati limitati esistenti sulle risposte anticorpali alla SARS-CoV-2 e ai coronavirus correlati, nonché un piccolo studio su modelli animali, suggeriscono che la guarigione da COVID-19 potrebbe conferire l'immunità contro la reinfezione, almeno temporaneamente. Tuttavia, la risposta immunitaria a COVID-19 non è ancora del tutto chiara e mancano dati definitivi sull'immunità post-infezione.

Scheda redatta da:

Flego Michela, CN SG ISS

il 18 maggio 2020

Zhuo Z. et al., *Cell Host and Microbe*, Giugno 2020

Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio ha lo scopo di valutare e investigare, tramite metatrascrittomica, la controparte genica della risposta immunitaria innata dell'ospite durante l'infezione da SARS-CoV-2 che sembra causare ipercitochinemia, chiamata anche "cytokine storm".

Metodologia

Vengono raccolti fluidi bronco-alveolari (BALF) di 8 pazienti COVID, di 146 pazienti con polmonite e 20 pazienti di controllo. Sono raccolti dati demografici e clinici di tutti i pazienti. Viene effettuata un'analisi di metatrascrittomica a partire dai campioni dei pazienti e vengono generate e allineate 20 milioni di reads che hanno permesso di classificare i 146 pazienti con polmonite in due gruppi ulteriori: pazienti con polmoniti virali e pazienti con polmoniti non virali. Viene poi eseguita un'analisi di espressione differenziale di geni (DEGs) nei 4 gruppi di pazienti.

Risultati

Il numero dei DEGs tra i campioni di SARS2 e i campioni dei controlli è decisamente più alto rispetto alla stessa analisi sui campioni di pazienti con polmonite, cosa che indica che il virus perturba l'omeostasi del trascrittoma nelle cellule polmonari dell'ospite. Inoltre l'espressione dei geni delle citochine proinfiammatorie e di alcune chemochine è upregolata nei campioni SARS2 rispetto ai controlli. Stessa cosa vale per i geni degli antagonisti del segnale di alcune citochine (feedback negativo). Il pathway dell'IFN è upregolato nei campioni SARS2 e in quelli di polmonite virale, ma non in quelli di polmonite non virale. Anche il pathway dell'IL-17, del TNF e del NF- κ B risultano upregolati in SARS2. CXCL17 è la maggior chemochina a essere più attivamente espressa nei campioni SARS2 e sembra sia coinvolta nel reclutamento dei neutrofilii nel luogo dell'infiammazione polmonare. Nei campioni con polmoniti virali queste chemochine sono molto meno espresse. Questo è quello che viene definito ipercitochinemia la cui caratteristica più importante è la risposta delle chemochine cosa che si può valutare dall'espressione delle chemochine stesse e dei loro recettori.

Rilevanza

I risultati dello studio e quindi tutte queste risposte dell'ospite potrebbero migliorare la conoscenza della patogenesi della malattia e quindi essere un nuovo punto di partenza per lo sviluppo di terapie antivirali.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 18 maggio 2020

Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1111/all.14364>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Si tratta di una revisione molto accurata ed esaustiva della letteratura esistente sull'infezione da SARS-CoV2 e conseguente patologia COVID-19 con l'intento di evidenziare la risposta immunitaria al virus ed i meccanismi alla base delle alterazioni immunopatologiche riscontrate in corso di COVID-19.

Risultati

- Nella maggior parte dei pazienti la malattia si manifesta con sintomi respiratori che si risolvono nel giro di una settimana con l'instaurarsi di una risposta immunitaria antivirale sia cellulare (cellule T helper e citotossiche) che umorale. La risposta umorale è caratterizzata da aumento delle IgM, IgA e delle IgG specifiche. La misura degli anticorpi specifici nella popolazione è importante per la definizione del grado di esposizione al virus, per la eventuale presenza di cross-reattività con altri coronavirus e per la stima della presenza di immunità protettiva.
- La presenza di linfopenia ed eosinopenia nella prima settimana di malattia e l'aumento di IL-6 e/o di IL-1b sembrano essere predittivi di un decorso di malattia grave e rappresentare fattori di rischio per lo sviluppo, in una parte dei pazienti, di una condizione di grave danno polmonare con sindrome da stress respiratorio, presenza di disfunzione multiorgano, alterazioni della coagulazione e presenza di iperproduzione di citochine infiammatorie ("tempesta citochinica"). Questa condizione si realizza forse in relazione ad un'alta carica virale e/o per ripetute esposizioni al virus e/ o per la presenza di condizioni endogene favorenti la mancata clearance virale (presenza di infiammazione cronica di basso grado nell'anziano). Questa fase è caratterizzata da aumento degli indici di flogosi (PCR), aumento della ferritina, alti livelli di D-dimero e di IL-6 il cui grado sembra essere associato ad un aumento della mortalità.

Rilevanza

Accurata ed esaustiva descrizione degli aspetti immunologici legati all'infezione da SARS-CoV-2 utile per la programmazione di interventi di prevenzione dell'infezione (realizzazione di vaccini, immunoglobuline) e per la programmazione di terapia precoce con immunomodulanti a complemento della terapia antivirale in COVID-19.

Scheda redatta da:

Monica Boirivant, CN RVF ISS

il 18 maggio 2020

Liao M, et al., *Nature Medicine*, 2020 May 12

Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19

[https:// doi: 10.1038/s41591-020-0901-9](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9)

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La patologia denominata COVID-19 può manifestarsi con sintomi di diversa gravità che variano dalle forme più lievi a quelle più gravi, accompagnate da sindrome respiratoria acuta grave e tempesta citochinica. Al momento, rimangono da chiarire i meccanismi alla base della risposta immunitaria in presenza della sindrome respiratoria acuta grave. Gli autori sono andati a studiare la composizione del microambiente polmonare in termini di popolazioni cellulari del sistema immunitario e delle citochine infiammatorie e chemochine, presenti nel liquido di lavaggio broncoalveolare di pazienti con diverso grado di sintomatologia e severità della malattia.

Metodologia

I fluidi di lavaggio broncoalveolare (BALF) ottenuto da 13 pazienti COVID-19 (6 pazienti con sintomi gravi, 3 pazienti con sintomi lievi e 4 controlli) e raccolti presso lo Shenzhen Third People's Hospital nel periodo gennaio-febbraio 2020, sono stati caratterizzati mediante analisi RNA-seq a singola cellula combinata con sequenziamento dei recettori TCR (scTCR-seq), per caratterizzare possibili distribuzioni di clonalità dei linfociti T. Sono stati inoltre misurati i livelli di citochine e chemochine presenti nei differenti BALF. I dati sono stati analizzati mediante software specifici.

Risultati

Gli autori dimostrano, in questo studio, che nei pazienti con sintomi più gravi è possibile osservare una modulazione dei macrofagi alveolari normalmente presenti nei tessuti e un aumento di macrofagi infiammatori derivanti da monociti. Inoltre, nei pazienti con sintomi più gravi, sono stati riscontrati espansioni clonali più basse di cellule T CD8+ con caratteristiche fenotipiche eterogenee, rispetto ai pazienti con infezione moderata. In questi ultimi, una elevata rappresentanza di cellule T CD8+ esprimevano livelli più elevati dei marker di residenza tissutale con up-regolazione dei geni coinvolti nell'attivazione, migrazione e *pathways* attivati da citochine.

Rilevanza

Lo studio fornisce una visione più dettagliata a livello di espressione genica, dei meccanismi immunitari alla base della progressione della malattia da SARS-CoV-2. Sebbene si basi su un numero limitato di pazienti eterogenei e non sia stato possibile analizzare la risposta dei linfociti B a causa del basso numero di cellule, appare rilevante il ruolo svolto dai macrofagi broncoalveolari e della disregolazione della risposta delle cellule T nell'immunopatogenesi in pazienti COVID-19. Lo studio conferma infatti, che macrofagi infiammatori possono contribuire a provocare la sindrome respiratoria acuta grave, attraverso la produzione di citochine infiammatorie e chemochine. L'aumentata espansione clonale di cellule T CD8+ in pazienti con sintomi più lievi può invece spiegare la maggiore clearance virale dovuta all'induzione di cellule T citotossiche specifiche per virus, come si riscontra anche nell'infezione da virus influenzale.

Scheda redatta da:

Filomena Nappi, CN CF ISS

il 17 maggio 2020

Means C, *Metabolism: clinical and experimental*, 4 May 2020

Mechanisms of Increased Morbidity and Mortality of SARS-CoV-2 Infection in Individuals With Diabetes: What This Means for an Effective Management Strategy

<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154254>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Questo studio esamina i numerosi meccanismi biologici esposti nella letteratura recente che potrebbero spiegare perché soggetti affetti da diabete, infettati da SARS-CoV2, presentino un quadro clinico più grave rispetto ai soggetti sani. Alcuni meccanismi sono correlati alla disfunzione immunitaria generale, mentre altri sono specificamente correlati al virus. Questa *review* evidenzia l'impatto multisistemico dell'iperglicemia sulla capacità dell'organismo di reagire alle infezioni.

Metodologia

Alcuni studi recenti hanno messo in evidenza come i valori elevati di glucosio, presenti in soggetti diabetici, alterino la chemiotassi e la fagocitosi, aumentando la presenza di anticorpi glicati, che possono comprometterne la funzione di fissazione del complemento. Il diabete e l'obesità possono portare a uno stato pro-infiammatorio con circolazione di citochine in eccesso e l'infezione da SARSCoV2 può amplificare ulteriormente questa esacerbando così la tempesta citochinica. Si è visto come le proteine di superficie di SARS-CoV-2 si legano e compromettono il gruppo eme all'interno dei globuli rossi, causando la separazione del ferro dalla molecola per formare una porfirina. Questo si traduce in globuli rossi che trasportano meno ossigeno e anidride carbonica e che possono indurre morte cellulare e infiammazione nei polmoni. Il recettore ACE2, presente su differenti tipi cellulari e sovraespresso nei soggetti diabetici, permette al SARS-CoV-2 di legarsi e penetrare nelle cellule. Inoltre, un meccanismo virus-specifico secondo cui, i livelli comunemente più alti di plasmina nei soggetti diabetici, facilita l'infezione accelerando l'ingresso del virus nelle cellule. Più in generale i livelli elevati di proteasi tipici del diabete possono facilitare l'ingresso virale nelle cellule umane. SARS-CoV-2 è in grado di infettare cellule pancreatiche provocando danno pancreatico e conseguente compromissione della secrezione di insulina da parte delle cellule beta e causando un peggioramento del diabete o causando dei nuovi casi. Inoltre, l'esposizione a quantità elevate di biossido di azoto ambientale (NO₂), potente fattore di rilascio di citochine, è collegata allo sviluppo di diabete ed altre malattie croniche. Tale esposizione aumenta pertanto il rischio di morte per COVID-19.

Risultati

I soggetti affetti da diabete hanno una probabilità 6 volte superiore di avere necessità di ricovero rispetto ai soggetti sani se colpiti da COVID-19. Dallo studio emerge che promuovere uno stile di vita sano si è dimostrato efficace nel prevenire e nel ridurre le malattie metaboliche. Queste strategie includono una migliore nutrizione, esercizio fisico, qualità del sonno, la gestione dello stress e l'esposizione alle tossine.

Rilevanza

Studio chiaro e semplice sulle possibili implicazioni delle malattie metaboliche sul decorso delle infezioni da SARS-CoV-2. I dati sottolineano la necessità che la comunità medica, assista i pazienti suggerendo nel controllo glicemico strategie nutrizionali e di stile di vita semplici e basate sull'evidenza. In conclusione gli stili di vita sani sono da prediligere poiché incidono in una prognosi favorevole da COVID-19.

Scheda redatta da: Annapina Palmieri, DMI ISS

il 14 maggio 2020

Hai-qiong Yu, et al., *European Respiratory Journal*, in press

Distinct Features of SARS-CoV-2-specific IgA Response in COVID-19 Patients

<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01526-2020>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli autori hanno ritenuto utile caratterizzare quale potesse essere la risposta anticorpale al SARS-CoV-2 in pazienti ospedalizzati, in modo da acquisire informazioni importanti per capire quale risposta immunologica viene indotta da questo *Coronavirus* che, sulla base degli studi epidemiologici e del quadro clinico dei pazienti, risulta avere caratteristiche peculiari rispetto ai *virus* della SARS e della MERS.

Metodologia

Per lo studio sono stati arruolati 37 pazienti COVID positivi al *test* di RT-PCR, di età compresa tra 36 e 68 anni, con sintomi da moderati a gravi. Mediante un apposito saggio *in vitro*, sono stati rilevati gli anticorpi di classe IgA, IgM e IgG specifici per la proteina *Spike* del *Coronavirus* presenti nei sieri prelevati a tempi successivi a partire dall'ospedalizzazione. Infine, mediante adeguata analisi statistica, è stata valutata la possibile correlazione tra quantità e classi di anticorpi presenti nel sangue e quadro clinico dei pazienti con sintomatologia grave.

Risultati

Gli autori riportano che già dopo due giorni dall'insorgenza dei sintomi è possibile rilevare IgA specifiche in circolo mentre la sierconversione delle IgM e delle IgG avviene a partire dal quinto giorno, con un incremento significativo delle IgA e delle IgG dopo due settimane dai primi sintomi. Inoltre, nei pazienti con un quadro clinico grave, è stato rilevato un livello marcatamente più elevato ($p \leq 0,001$) di anticorpi IgA e IgG rispetto ai pazienti con sintomatologia moderata. Il dato interessante è che gli autori hanno verificato esserci una diretta correlazione tra i livelli di IgA rilevati nel plasma e il punteggio APACHE-II (*Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation*) nei pazienti critici ($r=0,72$, $P=0,01$), mentre il livello di IgG e IgM specifiche per SARS-CoV-2 non ha mostrato correlazioni con la gravità della malattia.

Rilevanza

Una caratterizzazione e comprensione di quali meccanismi vengono indotti da un patogeno sono fondamentali per arrivare ad individuare una terapia farmacologica e un vaccino efficaci. Gli autori hanno focalizzato l'attenzione soprattutto sui livelli di IgA sieriche, il cui ruolo è al momento ancora poco conosciuto. Infatti, i dati presenti in letteratura suggeriscono che le IgA sieriche possano avere un ruolo sia pro che anti infiammatorio e indicano un loro coinvolgimento nelle malattie autoimmuni e nella regolazione dell'iperattivazione immunitaria. Il dato interessante riportato in questo studio è sicuramente la correlazione tra livelli di IgA sieriche e gravità dei sintomi. Tuttavia, visto il numero ristretto di pazienti studiati, come riportato dagli stessi autori, sarà necessario che il dato venga confermato su un numero più ampio di soggetti. Sarà inoltre importante capire se le IgA presenti nelle mucose possano essere un potenziale *target* farmacologico come è stato ipotizzato in altri studi.

Scheda redatta da: Eleonora Maria Rosaria Puggioni, CN CF ISS

il 18 maggio 2020

Balasubramanian et al., PII: S097475591600180

Hyper-inflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab

<https://www.indianpediatrics.net/COVID29.03.2020/CCL-00180.pdf>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Le evidenze scientifiche disponibili ad oggi indicano che nei bambini l'infezione causata da SARS-CoV-2 si manifesta con un andamento clinico più benigno rispetto all'adulto. Tuttavia, recentemente vi sono pubblicazioni provenienti dall'Europa e dagli USA in cui viene descritta una nuova sindrome infiammatoria multisistemica.

Periodo considerato: maggio 2020, Area geografica: India

Metodologia

L'articolo, elaborato da più Autori con competenze interdisciplinari, è una comunicazione elaborata sulla base dell'osservazione di un caso clinico, con il supporto di 8 riferimenti bibliografici. Descrive la sintomatologia e la gestione medica di un bambino con COVID-19 che sviluppa una sindrome infiammatoria multisistemica.

Risultati

Un bambino di otto anni, precedentemente in buona salute, con febbre, tosse e dolore alla gola, ricoverato in due ospedali diversi, è stato sottoposto ad accertamenti diagnostici e trattamenti; ciononostante, ha sviluppato progressivamente un quadro clinico ingravescente fino alla sindrome infiammatoria multisistemica. Questo ha comportato la necessità di ricovero nell'unità di terapia intensiva pediatrica. Il paziente, positivo al tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2 (RT-PCR), presentava febbre elevata, sintomi respiratori gravi, ipotensione, eruzione cutanea eritematosa non pruriginosa generalizzata, congiuntivite bulbare non purulenta, labbra screpolate, lingua a "fragola", edema degli arti, epatomegalia e distensione addominale. L'ecocardiogramma non mostrava anomalie, mentre ripetuti esami radiologici del torace mostravano infiltrati al polmone destro. La diagnosi differenziale iniziale era fra polmonite con shock settico, pneumopatia da COVID-19, malattia di Kawasaki e sindrome da shock tossico. Il trattamento farmacologico ha incluso l'infusione di immunoglobuline (2g/kg) e aspirina (75 mg/die). Considerando che persisteva febbre elevata anche dopo 72 ore di infusione di immunoglobuline, il paziente è stato trattato con tocilizumab (8 mg/kg IV per 2 ore). Dodici ore dopo questo trattamento la febbre è diminuita e i parametri infiammatori si sono rapidamente abbassati fino alla norma. Il paziente presentava desquamazione della cute periungueale con un recupero completo dopo due settimane di malattia.

Rilevanza

La comunicazione evidenzia che, sebbene nei bambini l'infezione da SARS-CoV2 presenti un andamento clinico generalmente benigno, in rari casi essi possono sviluppare una sindrome infiammatoria multisistemica. Pertanto è importante sensibilizzare i pediatri.

Scheda redatta da:

Domenica Taruscio, CN MR ISS

il 18 maggio 2020

The background features several stylized virus particles. On the left is a large, solid pink virus with multiple protrusions. On the right is a large, solid orange virus with similar protrusions. In the center and background are several light green, outlined virus particles of various sizes and orientations.

area

PREPAREDNESS

Harris M, Bhatti Y, Buckley J, et al. *Nat Med* (2020)

Fast and frugal innovations in response to the COVID-19 pandemic

<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0889-1>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Commento

Obiettivo

Descrivere le risposte di "innovazione frugale" che sono state proposte repentinamente per far fronte alla pandemia di COVID-19, dove per "innovazione frugale" si intende: fare di più, con meno risorse, per molti, ed in maniera creativa e innovativa. Questo ha portato a risposte rapide, ma spesso non valutate e testate in campo.

Metodologia

Viene presentata una lista, non esaustiva, di 10 importanti risposte di "innovazione frugale", con i seguenti campi: caratteristiche; approccio di "innovazione frugale"; opportunità per il dimensionamento; sfide. L'approccio di "innovazione frugale" è : riqualificazione della soluzione esistente (uso per un diverso scopo) o riutilizzo.

Risultati

Le risposte di "innovazione frugale", elencate in una tabella, sono: 1) idrossiclorochina; 2) moltiplicatori di ventilatori; 3) progetti di ventilatori esportabili e open source; 4) maschere facciali e visiere; 5) "aerosol boxes" per intubazione; 6) spostamento delle attività nelle terapie intensive; 7) risposta a livello di comunità guidata dal CHW (community health worker); 8) maschere fai-da-te; 9) auto-ventilazione prona; 10) macchine ventilatori frugali. Si riporta di seguito solo il tipo di approccio e alcuni dettagli per alcune delle risposte. Idrossiclorochina: riutilizzo con scopo diverso (farmaco utilizzato tradizionalmente per la malaria); moltiplicatori di ventilatori: produzione rapida e riuso di ventilatori già esistenti, con dispositivo stampato in 3D open-source per collegare più tubi del ventilatore a una singola macchina; progetti di ventilatori esportabili e open source: riqualificazione di risorse esistenti nella catena di approvvigionamento e riutilizzo (software e licenze free e condivise su smartphone); maschere facciali e visiere: riutilizzo di materiale e risorse esistenti ampiamente disponibili in ufficio (il foglio di acetato A4, legato alla maschera, costituisce una visiera per proteggere occhi e collo); "aerosol box" per intubazione: riuso di materiale esistente (una scatola trasparente in acrilico o policarbonato, posizionata sopra il paziente supino intubato, permette di effettuare manovre sul paziente in visibilità e riducendo la contaminazione da aerosol dell'anestesista); spostamento delle attività nelle terapie intensive: rapida trasformazione delle infrastrutture operative esistenti e riqualificazione delle risorse umane, per riorganizzare le terapie intensive al fine di garantire un'assistenza più rapida ed estesa ad un numero molto più ampio di pazienti.

Rilevanza

Le risposte innovative "frugali" sono scaturite dall'esigenza di aumentare i dispositivi di protezione, i ventilatori, i medicinali e le risorse umane in tutto il mondo, ma sono state realizzate con la necessità di contenere i costi.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 15 maggio 2020

Sandra Amor, David Baker, Samia J. Khoury, Klaus Schmierer, Gavin Giovannoni, *Annals of Neurology* (2020)

SARS-CoV-2 and Multiple Sclerosis: Not all immune depleting DMTs are equal or bad

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.25770>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

In base ai dati ottenuti finora sulla percentuale di infezione nei pazienti con Sclerosi multipla (SM) in trattamento con terapie immunomodulanti e immunosoppressive, gli autori propongono una revisione delle linee guida redatte dalla Società italiana di Neurologia, Associazione britannica di Neurologia e dal Gruppo consultivo di Neuroimmunologia nel senso che solo alcune dovrebbero modificate tenendo conto anche del fatto che la risposta mediata dai linfociti CD8 sembrerebbe essere la più critica per il contenimento dell'infezione.

Metodologia

Rivalutazione delle linee guida sull'utilizzo di farmaci immunomodulanti ed immunosoppressivi per il trattamento dei pazienti con SM.

Risultati

All'inizio della pandemia la Società italiana di Neurologia, l'Associazione britannica di Neurologia e il Gruppo consultivo di Neuroimmunologia hanno redatto delle linee guida per l'utilizzo di terapie immunomodulanti ed immunosoppressive per il trattamento della SM che proponevano la sospensione di alcune terapie solo in caso di infezione e per altre la sospensione indipendentemente dall'infezione. In base ai dati ottenuti in questi ultimi mesi in cui alcune terapie immunomodulanti sono state utilizzate per attenuare l'eccessiva risposta infiammatoria nei casi severi COVID-19, gli autori propongono di rivedere la posizione iniziale. Ad esempio, le terapie basate sulla somministrazione dell'anticorpo monoclonale anti-CD20, inizialmente considerate critiche, al momento invece non hanno dato indicazioni di maggiore esposizione al rischio di esiti severi dell'infezione. Gli autori inoltre sottolineano che tenendo conto dei dati emersi finora sui meccanismi della risposta immunitaria coinvolti nel contenimento dell'infezione, ovvero importanza della risposta innata antivirale e della risposta CD8, la maggior parte delle terapie immunomodulanti (fatta eccezione di fingolimod e alemtuzumab) non alterano le capacità di indurre un'efficace risposta antivirale. Queste terapie inoltre non sembrano influenzare negativamente lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti protettivi in quanto non alterano il differenziamento dei linfociti B immaturi, indicando che la risposta alle future vaccinazioni dovrebbe essere preservata.

Rilevanza

Gli autori tuttavia ritengono che ulteriori dati siano ancora necessari per avere una chiara indicazione. I risultati che si otterranno da alcuni clinical trials sul fingolimod (NCT04280588) e IFN- β (NCT04343768, NCT04350671) saranno importanti per confermare quanto sta emergendo dal trial NCT04354519 condotto su pazienti SM in trattamento con terapie immunomodulanti, in cui uno stato moderato di immunosoppressione ridurrebbe il rischio di sviluppare una forma severa di COVID-19.

Scheda redatta da:

Eliana Marina Coccia, DMI ISS

il 14 maggio 2020

Three further ways that the COVID-19 pandemic will affect health outcomes

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00038-020-01383-6.pdf>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La pandemia di COVID-19 rappresenta una sfida senza precedenti. I decisori politici, la comunità scientifica e medica, così come il grande pubblico, si sono concentrati finora sulle morti causate dal virus. Gli autori ritengono tuttavia che occorra tenere in considerazione le altre modalità attraverso cui questa pandemia avrà un impatto sui tassi di mortalità in tutto il mondo, indirettamente.

Metodologia

All'interno dell'editoriale, gli autori commentano con preoccupazione le conseguenze legate all'impatto indiretto della pandemia sulla salute a livello mondiale, proponendo alcune soluzioni.

Risultati

Gli autori identificano principalmente altre tre modalità attraverso cui SARS-CoV-2 può avere un impatto sulla mortalità:

- 1) La maggior parte delle risorse dei sistemi sanitari sono state dirottate verso i pazienti con COVID-19, determinando un'interruzione delle cure programmate e in alcuni casi persino delle cure non elettive.
- 2) La recessione, con livelli senza precedenti di disoccupazione in molti Paesi, determinerà l'incremento di suicidi e di problemi di salute mentale. Inoltre, in Paesi senza copertura sanitaria universale, ci sarà un forte incremento di patologie trattabili.
- 3) Eventuali misure di austerità intraprese dai governi e il conseguente declino di spesa per la sanità pubblica e l'assistenza sociale potrebbero portare a perdita di efficienza del sistema sanitario e, di conseguenza, centinaia di migliaia di morti in eccesso.

Al fine di limitare il danno indotto dai primi due fattori, gli autori ritengono necessario porre termine al *lockdown* il prima possibile, in sicurezza e con un'adeguata comunicazione alla cittadinanza. Per quanto riguarda le sfide della risposta economica, ritengono che i governi debbano essere pronti a mantenere la spesa sanitaria e sociale in linea con la domanda ed evitare politiche di austerità.

Rilevanza

Il numero di vite perse a causa di COVID-19 potrebbe essere sminuito dal numero di vite perse a causa degli effetti indotti a catena dalla risposta alla pandemia.

Scheda redatta da: Susanna Caminada, DSP MI Sapienza Università di Roma il 15 maggio 2020

Ataguba JE, *Appl Health Econ Health Policy*, 2020 Apr 5

COVID-19 Pandemic, a War to be Won: Understanding its Economic Implications for Africa

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7130452/>

DOI: 10.1007/s40258-020-00580-x

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Analizzare la pandemia Covid-19 per limitare ancor più gravi conseguenze nel Continente africano.

Metodologia

L'autore affronta le conseguenze economiche del COVID-19 in Africa attraverso l'analisi svolta dal Brookings Institution sull'importanza degli investimenti in sanità pubblica da effettuare nei Paesi più disagiati.

Risultati

L'emergenza causata dall'epidemia di COVID-19 ha portato maggiore incertezza a livello globale: l'Africa in questo contesto rischia di vedere inasprirsi la propria situazione sanitaria e sociale se dovrà affrontare un elevato carico epidemico con infrastrutture carenti e un sistema sanitario debole. Il primo report completo sul COVID-19 realizzato dalla Brookings Institution, presenta 7 scenari probabilistici con le conseguenze della viremia su macroeconomia e mercati finanziari: l'analisi preliminare mostra le gravi conseguenze sull'economia globale. Secondo il rapporto i costi associati al COVID-19 possono essere contenuti da maggiori investimenti nei sistemi sanitari delle economie meno sviluppate. Per la riduzione delle infezioni e della diffusione del virus, sarà fondamentale il ruolo di individui, comunità e organizzazioni nel seguire i principi base di distanziamento sociale, restare o lavorare da casa, rispettando l'autoisolamento nei casi sospetti e nel seguire buone pratiche d'igiene evitando assembramenti o raduni. Nella situazione sanitaria odierna, fattori chiave per gli andamenti economici sono incertezza, panico e mortalità dove spesso paura e ansia che accompagnano l'epidemia non sono basate sulle evidenze, e dove gli aspetti da esaminare sono quelli micro e macroeconomici. I primi vengono trasmessi da individui e famiglie, da aziende e istituzioni come scuole, ospedali, cliniche e strutture sanitarie, sono quelli del personale sanitario e di Governo, con quello che comporta in termini di morbilità e mortalità. Gli oneri macroeconomici sono rappresentati dalla combinazione tra domanda e offerta che si riverbera su prodotto interno lordo (GDP, growth development product), tasso di disoccupazione e di inflazione, oltre alle conseguenze sui mercati finanziari. Con la pandemia ci saranno costi sostanziali che richiederanno da parte dei Governi e delle popolazioni, scelte drastiche e determinazione, tra cui quelle comunque decise dai Paesi africani come la chiusura delle scuole, la proibizione degli spostamenti, dei viaggi e dei raduni, i controlli severi per il rispetto di isolamento e distanziamento sociale. Contenere la diffusione del COVID-19 offre l'opportunità di un approccio multiplo e di cooperazione che ha per obiettivo ridurre incertezze, panico e diffusione del virus, canali attraverso i quali l'impatto economico si manifesta.

Rilevanza

È necessario che l'Africa aumenti in modo significativo gli investimenti in ambito sanità per vincere la sua sfida.

Scheda redatta da:

Ernesto Costabile, Rosangela Duranti, Federica Magnani, Maria Grazia Dente, CN SG ISS il 13 maggio 2020

Chang A, Schnall AH, Law R, et al. *National Poison Data System, United States, January 1, 2020–March 31, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:496–498

Cleaning and Disinfectant Chemical Exposures and Temporal Associations with COVID-19

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6916e1>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Studio pubblicato dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi nel rapporto settimanale sulla morbilità e mortalità, con lo scopo di valutare l'esistenza di una possibile associazione tra le raccomandazioni di pulizia COVID-19 fornite dalle agenzie di sanità pubblica e dai media ed il numero di esposizioni chimiche riportate dai centri di sorveglianza negli Stati Uniti.

Metodologia

Gli autori hanno utilizzato i dati del National Poison Data System (NPDS), dell'American Association of Poison Control Centers e del CDC per confrontare i rapporti di avvelenamenti da disinfettanti (intesi come sanitizzanti per le mani o prodotti per la pulizia come la candeggina) avvenuti in una finestra temporale di 3 mesi, da gennaio a marzo 2020, con quelli verificatisi nello stesso periodo negli anni 2018 e 2019.

Risultati

Durante gennaio-marzo 2020, i centri antiveleni hanno ricevuto 45.550 segnalazioni di esposizioni relative a detersivi (28.158) e disinfettanti (17.392), che rappresentano aumenti complessivi del 20,4% da gennaio a marzo 2019 (37.822) e del 16,4% nel periodo gennaio-marzo 2018 (39.122). L'aumento delle chiamate è stato registrato per tutte le fasce di età, sebbene l'esposizione di bambini di età ≤ 5 anni abbia rappresentato un'importante percentuale delle chiamate totali nei 3 mesi analizzati per ogni anno considerato (range: 39,9% - 47,3%). Un'ulteriore analisi dell'aumento delle segnalazioni dal 2019 al 2020 (3.137 per i detersivi, 4.591 per i disinfettanti), ha identificato le candeggine come i rappresentanti del più grande aumento percentuale nella categoria dei detersivi (62,1%), ed i disinfettanti analcolici e disinfettanti per le mani per la categoria di disinfettanti (36,7% ciascuno).

Rilevanza

Sebbene i dati NPDS non siano in grado di dimostrare un'associazione causale tra le aumentate esposizioni e le imponenti procedure di pulizia raccomandate in regime di pandemia COVID-19, sembra esserci una chiara associazione temporale con un maggiore impiego di disinfettanti e detersivi, che possono essere soggetti ad un uso improprio che determinerebbe, ragionevolmente, esposizioni chimiche non necessarie da parte del consumatore.

Scheda redatta da:

Isabella De Magistris, CN SC ISS

il 15 maggio 2020

How to handle patients with autoimmune rheumatic and inflammatory bowel diseases in the COVID-19 era: An expert opinion

<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102574>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

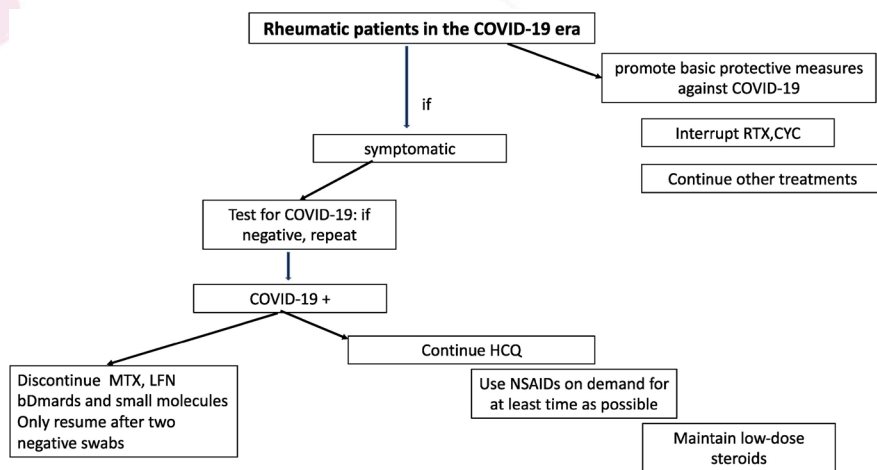
I pazienti con malattie reumatiche e con malattie infiammatorie croniche dell'intestino sono considerati ad aumentato rischio di contrarre infezioni sia per la presenza di alterazioni della risposta immunitaria e comorbidità, sia per il trattamento della malattia che spesso prevede l'uso di immunosoppressori. Entrambe queste condizioni devono essere considerate per la valutazione del rischio di COVID-19 e dell'eventuale variazione del trattamento in corso per la malattia di base in presenza o meno di COVID-19.

Metodologia

Un panel di esperti ha redatto alcune preliminari raccomandazioni riguardanti la terapia di queste malattie e l'organizzazione delle visite ambulatoriali in corso di pandemia COVID-19

Risultati

1. Non esistono evidenze conclusive riguardo ad un possibile aumento del rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV2 in questi pazienti. Alcuni trattamenti in corso per la malattia di base potrebbero favorire un decorso meno grave di COVID-19 in questi pazienti.
2. Flow charts per il trattamento dei pazienti con malattie reumatiche e dei pazienti con malattie infiammatorie croniche dell'intestino in corso di pandemia COVID-19



MTX: Methotrexate
HCQ: hydroxychloroquine
RTX: rituximab
LFN:leflunomide
bDMARDS: biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs
NSAIDs:non-steroidal anti-inflammatory drug
CYC:cyclophosphamide
AZA: Azathioprine
MTX: Methotrexate

3. Fase 1: Visite specialistiche ed esami strumentali sospesi ad eccezione di quelle con carattere di urgenza. Fase 2: ripresa progressiva dei controlli ambulatoriali

Rilevanza

Accurata ed esaustiva disamina delle problematiche legate alla presenza di malattie croniche immuno-mediate in relazione alla pandemia COVID-19. Chiare indicazioni per terapia della malattia di base in presenza o meno di infezione con SARS-CoV2.

Scheda redatta da:

Monica Boirivant, CN RVF ISS

il 13 maggio 2020

Negrini S. et al., *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 May 8.

Up to 2.2 million people experiencing disability suffer collateral damage each day of COVID-19 lockdown in Europe

<http://dx.doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06361-3>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Evidenziare l'impatto della pandemia COVID-19 sulla riabilitazione delle persone con disabilità in Europa.

Metodologia

È stata disegnata e condotta dal 31 marzo al 3 aprile 2020 una survey con 9 domande, relative ai cambiamenti nell'ambito delle attività di riabilitazione durante la pandemia COVID-19 con pazienti in fase acuta, post-acuta e ambulatoriali, indirizzata ai tre soggetti europei che si occupano di medicina fisica e riabilitativa: l'European Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ESPRM - soggetto scientifico), la PRM Section (soggetto politico) e il Board (soggetto formativo) dell'European Union of Medical Specialists (UEMS), che rappresentano una popolazione di circa 820 milioni di persone seguite da circa 24.000 specialisti di medicina fisica e riabilitativa (PRM). Nell'articolo è descritta la metodologia utilizzata, incluse fonti (es. per ogni Paese: popolazione, specialisti di medicina fisica e riabilitativa, posti letto per la riabilitazione, persone con limitazioni di mobilità, diffusione del COVID-19) e analisi dei dati.

Risultati

Il tasso di risposta alla survey è stato il 90%. L'articolo evidenzia una riduzione significativa delle attività riabilitative in tutti i Paesi coinvolti, descrivendo il numero di attività che sono state interrotte e continuate per pazienti in fase acuta, post-acuta e ambulatoriali. In sette Paesi (Belgio, Danimarca, Italia, Romania, Spagna, Svizzera e Turchia) sono state riportate esperienze di interventi di riabilitazione con pazienti con COVID-19 in reparti per pazienti in fase acuta.

Rilevanza

L'articolo, nonostante i limiti indicati dagli autori, è rilevante in quanto evidenzia come l'impatto della pandemia COVID-19 sulle persone con disabilità, con la riduzione o l'interruzione delle attività riabilitative, si protrarrà a medio e lungo termine. La riabilitazione è necessaria per il funzionamento e la qualità di vita delle persone con disabilità e deve essere presa in considerazione dal punto di vista clinico e di salute pubblica, anche alla luce del fatto che, una volta che l'emergenza terminerà, è probabile che ne aumenti la domanda sia per i pazienti non trattati durante la pandemia sia probabilmente per le esigenze dei pazienti post-COVID-19, in una sorta di "ondata di ritorno" come viene definita dagli autori.

Scheda redatta da: Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 18 maggio 2020

Hungerford D, Cunliffe NA, *Euro Surveill.* 2020;25(18)

Coronavirus disease (COVID-19) – impact on vaccine preventable diseases

<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000756>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'obiettivo degli autori è mettere in evidenza l'impatto che il COVID-19 ha sulle malattie prevenibili con il vaccino (VPD). In molti Paesi, in risposta alla pandemia di COVID-19, è stato messo in atto un blocco che comprende distanziamento sociale, isolamento e quarantena. Ciò probabilmente ridurrà la trasmissione di molte VPD durante la primavera e l'estate 2020. Tuttavia, il blocco rappresenta anche una grande difficoltà per la somministrazione dei vaccini nei nuovi nati e anche per effettuare i richiami nei bambini più grandi e nei gruppi a rischio. L'isolamento, la presenza di soggetti malati di COVID-19 in famiglie con bambini appena nati, la carenza di personale sanitario, la riduzione nell'approvvigionamento di vaccini probabilmente ridurranno significativamente le immunizzazioni di routine.

Metodologia

Negli ultimi anni in Europa c'è stato un calo dei tassi di immunizzazione. La diminuzione della copertura vaccinale per morbillo, parotite, rosolia ha comportato grandi focolai di morbillo, infatti nel 2019 ci sono stati, a livello globale, oltre 500.000 casi di morbillo confermati, più che in ogni singolo anno a partire dal 2006. Si prevede che la primavera e l'estate 2020 saranno accompagnate da una minore incidenza di molte VPD, ma l'ulteriore calo nella somministrazione dei vaccini, dovuto all'emergenza COVID-19, potrebbe generare un numero record di bambini sensibili. Durante la stagione autunnale e invernale 2020/21 con il termine del distanziamento sociale e l'inizio delle scuole saranno probabilmente inevitabili focolai di malattie come il morbillo, la pertosse e la gastroenterite da rotavirus.

Risultati

Mentre l'attenzione è concentrata sulla risposta immediata alla pandemia di COVID-19, è necessario garantire che siano fornite risorse sufficienti per effettuare le vaccinazioni di routine. Nel Regno Unito il National Health Service England e il Public Health England hanno raccomandato che le immunizzazioni di routine avvengano senza ritardi. Nonostante le difficoltà correlate agli aspetti pratici della somministrazione delle vaccinazioni durante l'emergenza di COVID-19, questo è sicuramente l'approccio appropriato che tutti dovrebbero adottare per evitare cali dei tassi di copertura vaccinale, poiché il mondo non può permettersi come eredità di questa pandemia un aumento della disabilità e della mortalità da parte delle malattie prevenibili con il vaccino.

Rilevanza

Gli autori pongono l'attenzione sulla necessità di garantire, nonostante tutte le difficoltà che il blocco dovuto all'emergenza del COVID-19 comporta, risorse sufficienti per effettuare le vaccinazioni di routine sia per i nuovi nati, sia nei soggetti che devono effettuare i richiami, poiché ciò contribuirà a garantire che la copertura nelle coorti infantili raggiunga una soglia tale per cui il rischio di focolai di VPD sia accettabilmente basso. Altrimenti, con il ritorno alla situazione antecedente all'epidemia, con meno restrizioni relative al distanziamento sociale, il sistema sanitario nazionale dovrà tenere conto non solo della possibile ripresa nella trasmissione di COVID-19, ma anche dei maggiori problemi correlati alle infezioni da VPD e della capacità del sistema di servizio sanitario di far fronte a entrambe le emergenze contemporaneamente.

Scheda redatta da:

Barbara Brunetto, CN CF ISS

il 15 maggio 2020

Bashir M. et al, *Journal of vascular surgery*, Aprile 2020

Cardiovascular disease and surgery amid COVID-19 pandemic

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32360682>

DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.479

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La review ha lo scopo di dare indicazioni per la rapida identificazione di pazienti con maggiore probabilità di sviluppare complicazioni gravi durante l'infezione da SARS-CoV-2. In particolare la review descrive i pazienti con patologie cardiovascolari: sembra che il COVID-19 causi una destabilizzazione dei depositi di calcio conducendo a infarti del miocardio, miocarditi e insufficienza cardiaca.

Metodologia

La review analizza il legame tra COVID-19 e le malattie cardiovascolari di una serie di pazienti durante la pandemia. Si raccolgono dati demografici, risultati clinici di laboratorio, e risultati radiologici di pazienti ammessi in terapia intensiva e non.

Risultati

La massima concentrazione virale nei pazienti si riscontra nel tratto respiratorio cosa che causa infezioni batteriche sovrapposte che compromettono ulteriormente lo scambio di gas a livello polmonare. A questi pazienti, non essendoci ancora terapie specifiche per il COVID-19, sono somministrati antibiotici ad ampio spettro. Terapie di supporto devono essere applicate per proteggere le funzioni multiorgano. Uno studio basato su 113 pazienti morti a causa del COVID-19 mostra che tutti questi presentavano disfunzioni cardiache, e patologie cardiovascolari prima dell'infezione, cosa che ha contribuito all'aumento di complicazioni cardiache prima della morte. Chiaramente con lo scoppio della pandemia molti cambiamenti nelle vite dei pazienti con malattie pregresse sono stati introdotti (molte cure e visite sono state posposte) ed hanno ovviamente avuto in molti casi degli effetti negativi su alcuni soggetti e la stessa cosa potrebbe continuare in futuro.

Rilevanza

È indispensabile identificare quei pazienti che hanno maggiori probabilità di sviluppare complicanze in caso di infezione da COVID-19. L'alta incidenza di complicanze cardiovascolari nella coorte di pazienti presa in esame, suggerisce che il monitoraggio tempestivo e le cure riservate alle malattie cardiache in questi soggetti sono di fondamentale importanza per evitare la morte nel corso dell'epidemia.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 18 maggio 2020

Mourya DT, Sapkal G, Yadav PD, M Belani SK, Shete A, Gupta N., *Indian J Med Res.* 2020

Biorisk assessment for infrastructure & biosafety requirements for the laboratories providing coronavirus SARS-CoV-2/(COVID-19) diagnosis

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32242878>

DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_763_20

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Review

Obiettivo

Valutazione di biorischio e biosicurezza per infrastrutture e laboratori impegnati nella diagnosi di COVID-19: è necessario accrescere le capacità di sicurezza dei laboratori esposti al COVID-19.

Metodologia

Adottare le linee guida redatte dal WHO/OMS necessarie al contenimento della pandemia.

Risultati

L'infezione da coronavirus si è diffusa in oltre 200 Paesi di Africa, America, Europa, Sudest asiatico e area del Pacifico occidentale. Il WHO/OMS ha dichiarato il COVID-19 emergenza di salute pubblica globale e successivamente definita pandemia a causa della sua diffusione totale, e che rappresenta per tante istituzioni di sanità pubblica nazionali e internazionali una massima priorità di cui occuparsi a causa dell'alta trasmissibilità, della gravità della malattia associata all'elevata mortalità, dell'ampia diffusione geografica, della carenza dei controlli e delle lacune in epidemiologia veterinaria e umana, oltre che di immunità e patogenesi. La repentina individuazione di casi e il loro isolamento è fattore critico per il contenimento dell'infezione da Covid-19. Incontrare la crescente domanda di servizi diagnostici è decisivo per accrescere e espandere le capacità di laboratorio da quando i centri per le analisi esistenti non possono incontrare la domanda emergente. La SARS-COV-2, come definita dall'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), è un agente da Laboratorio da biosicurezza livello 2 (BSL-2, Biosafety Level 2) con la necessità di analisi molecolari in strutture di sicurezza che adottino precauzioni standard che prevedano l'accesso ad apparati di decontaminazione compresa l'autoclave. La review di Devendra T. Mourya e Nivedita Gupta, sottolinea i requisiti minimi che devono possedere i laboratori diagnostici e le verifiche a cui sottoporre i materiali (Interim Laboratory Biosafety Guidelines COVID-19 CDC). Soltanto personale qualificato deve essere autorizzato alla raccolta, immagazzinamento, packaging e trasporto dei campioni assicurando siano in uso adeguate procedure standard operanti in concordanza con le linee guida nazionali o del WHO, considerando che tutti i "samples" dovrebbero essere trattati come potenziali infettivi. Occorre considerare la necessità della supervisione del personale di laboratorio da parte di staff competente mentre vengono utilizzati agenti infettivi e adottate le procedure standard

Rilevanza

L'emergenza sanitaria provocata dal COVID-19 richiede il rispetto delle regole di contenimento da parte dei laboratori di analisi per la tutela del personale e dell'intera comunità.

Scheda redatta da:

Ernesto Costabile, CN SG ISS

il 17 maggio 2020

Chauhan RP, Dessie ZG, Noreddin A, El Zowalaty ME., *Pathogens*. 2020 Apr 20;9(4). pii: E301

Systematic Review of Important Viral Diseases in Africa in Light of the 'One Health' Concept

<https://www.mdpi.com/2076-0817/9/4/301>

DOI: 10.3390/pathogens9040301

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Review

Obiettivo

Ridurre la possibilità di sviluppo di focolai infettivi provocati da zoonosi, alla luce dell'importanza delle malattie virali in Africa in un'ottica One Health.

Metodologia

Revisione sistematica di articoli pubblicati fino al settembre 2019, condotta in accordo alle linee guida e procedure del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis, PRISMA.

Risultati

Malattie infettive emergenti e riemergenti rappresentano un grave problema di salute pubblica. La sindrome respiratoria acuta, emersa nel mese di dicembre in Cina, causata dalla SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) legata al coronavirus (SARS-CoV-2) e che ha dato origine al COVID-19, con la sua attuale diffusione ha provocato, come affermato dall'OMS, la prima pandemia nella storia determinata da un coronavirus e evidenziato la drammatica importanza della trasmissione all'uomo delle malattie di origine animale. Rift Valley fever e rabbia, West Nile virus e la chikungunya, la febbre di dengue, la febbre gialla, la febbre emorragica Crimean Congo e l'Ebola, hanno colpito diversi Paesi africani. Oltre a queste, l'influenza aviaria, con la diffusione causata da uccelli selvatici e acquatici, ha causato gravi perdite economiche all'industria avicola, rappresentando una minaccia per la salute della popolazione dell'intera Africa. Si pensa che nel 2009 il virus H1N1, causa dell'influenza suina, abbia avuto origine da una specie aviaria che si è introdotta nel maiale ed è stata successivamente trasmessa all'uomo. La carenza di informazione, la mancanza di conoscenza, le limitate risorse e i cambiamenti climatici, insieme con le usanze e le tradizioni locali, rendono l'Africa epicentro di malattie virali e a trasmissione zoonotica che si possono diffondere a livello globale. Questa revisione sistematica evidenzia che la maggior parte delle virosi zoonotiche e di quelle trasmesse da vettori sono state rilevate soprattutto nei Paesi dell'Africa Occidentale, Orientale e del Sud ed in minor misura nei Paesi dell'Africa del Nord. Nel dettaglio viene riportata la presenza e la distribuzione delle malattie virali identificate in ogni paese africano come evidenziate nelle pubblicazioni selezionate nella revisione sistematica, contribuendo alla comprensione dell'andamento delle malattie emergenti e riemergenti nel Continente. Dall'analisi emerge la priorità di rafforzare la sorveglianza di queste infezioni con un approccio di One Health che contempli tutti gli aspetti multidisciplinari e multisettoriali insiti nelle strategie di sanità pubblica atte a ridurre la diffusione dei virus di origine animale.

Rilevanza

Sono necessari urgenti piani di intervento, con un impegno concertato e interdisciplinare, che preveda anche adeguati programmi di training.

Scheda redatta da:

Ernesto Costabile, Rosangela Duranti, Federica Magnani, Maria Grazia Dente CNSG ISS

il 15 maggio 2020

Dai, M. et al.

Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak

<https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2020/05/12/2159-8290.CD-20-0422>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli individui colpiti dal cancro, a causa di uno stato di salute indebolito, di coesistenti patologie croniche e di condizioni di immunosoppressione sistemica generate dal tumore o dai trattamenti antitumorali sono più suscettibili alle infezioni. Di conseguenza, pazienti con cancro infettati dal coronavirus SARS-CoV-2 possono presentare forme più gravi rispetto ad altri individui. A tutt'oggi non è stata ancora effettuata una valutazione sistematica degli effetti che il coronavirus SARS-CoV-2 ha sui pazienti con cancro in una popolazione rappresentativa. L'obiettivo di questo studio consiste nel fornire dati in questa direzione.

Metodologia

Lo studio multicentrico descrive le caratteristiche cliniche e gli esiti dei pazienti affetti da SARS-CoV-2 per 105 pazienti ricoverati in ospedale con cancro (del polmone, tumori gastro-intestinali, cancro al seno, cancro alla tiroide e neoplasie ematologiche) e 536 pazienti senza cancro. I pazienti con cancro e quelli senza sono stati abbinati per età e incidenza di comorbilità comuni come malattie cardiovascolari, ipertensione e diabete.

Risultati

L'analisi ha evidenziato che pazienti oncologici ed il gruppo di controllo avevano sintomatologia COVID-19 paragonabile con esordio iniziale della malattia simile, anche se gli oncologici esibivano un precoce aggravamento a livello toracico. Ciò nonostante, i pazienti con cancro sono risultati a maggior rischio di esito infausto, di necessitare di terapia intensiva e di presentare almeno un sintomo COVID-19 al livello grave o critico. I pazienti con malattia metastatica hanno mostrato di avere un rischio notevolmente più elevato di morte per COVID-19.

Rilevanza

I risultati di questo studio suggeriscono che i pazienti con cancro infettati da SARS-COV-2 sono una popolazione a rischio, con un decorso caratterizzato da tassi più elevati di eventi gravi rispetto ai pazienti non oncologici e con tassi di mortalità più elevati.

Scheda redatta da: Valentina La Sorsa, CORI ISS

il 17 maggio 2020

Moving Personal Protective Equipment Into the Community Face Shields and Containment of COVID-19
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.7477>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Opinion

Obiettivo

Gli autori valutando l'impossibilità di praticare il *lockdown* per un tempo indefinito al fine di praticare il distanziamento sociale per l'abbattimento del contagio si pongono la seguente domanda: una visiera facciale semplice ed economica, se adottata universalmente, può fornire una protezione aggiuntiva sufficiente quando viene aggiunta ai test, alla tracciabilità dei contatti e all'igiene delle mani per ridurre la trasmissibilità al di sotto di una soglia critica, al posto della mascherina chirurgica?

Periodo: aprile 2020, Area geografica: Globale

Metodologia

Le indagini di contagiosità per il SARS-CoV-2 hanno confermato la trasmissibilità con la diffusione di droplets e aerosol ai contatti con tassi di attacco delle famiglie del 10%, tassi di attacchi sanitari e in comunità <1% e R0 di 2-3, molto diverso da quello dei patogeni virali presenti nell'aria, come il virus della varicella o del morbillo (tassi di attacco domestici dell'85% -90% e R0 di 10-18). Quando dunque il distanziamento sociale, con lo Stay at Home, non è più praticabile a lungo, l'uso di mascherine e visiere facciali diventa focale per l'abbattimento del contagio per droplets e aerosol, insieme alla igiene delle mani ed al monito di non toccarsi il viso.

Risultati

La presente opinion mette a confronto l'efficienza delle mascherine contra visiere facciali, in tempi di scarso approvvigionamento e per mantenerne un flusso costante per gli operatori della sanità. I CDCs hanno raccomandato a tutte le persone di indossare una maschera di stoffa in pubblico per il controllo delle fonti di contagio, ma sembra che sia più efficiente la visiera facciale. Le maschere facciali consentono di vedere il volto completamente, di essere riutilizzabili dopo semplice lavaggio con sapone, come per le mani, di permettere migliore respirazione, di essere fatte anche in Paesi non attrezzati, o con processi sterili, perché lavabili, sembra bloccare il virus dell'influenza, con buona efficienza in laboratorio, e dopo 30 min l'effetto è del 80% di protezione bloccando il 68% di aerosol, raggiungendo il 92% di effetto blocco quando si coniuga la distanza di 6 feet alla prova.

Rilevanza

Questo editoriale ci porta a delle considerazioni più ampie nel discriminare la scelta di mascherine piuttosto che visiere facciali, sia in funzione degli effetti desiderati e della loro efficienza ma anche dal contesto sociale, in cui i benefici delle visiere facciali possano avere un senso di efficacia anche nella funzione sociale della visione del volto: pensiamo alla scuola ed ai processi di erogazione della istruzione, ed apre un dibattito scientifico a livello USA sulle due opzioni di scelta da approfondire con la ricerca.

Scheda redatta da: Federica Tommasi, DAMSA ISS

il 12 maggio 2020

David Nieman, *Journal of Sport and Health Science* (2020)

COVID-19: A tocsin to our aging, unfit, corpulent, and immunodeficient society

<https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.05.001>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Nella review l'autore analizza tre fattori che influenzano negativamente la risposta immunitaria e quindi possono essere di rilievo nella capacità di contrastare l'infezione da SARS-CoV-2: invecchiamento, obesità e sedentarietà.

Metodologia

Analisi di dati ottenuti sia in modelli animali (topi e scimmie) che da studi epidemiologici condotti su popolazioni di anziani, persone obese con comorbidità, militari, astronauti, maratoneti ed ultramaratoneti o persone che regolarmente eseguono un moderato esercizio fisico.

Risultati

Nella valutazione dei fattori di rischio del COVID-19 ci sono età avanzata, sesso maschile, obesità e comorbidità ad essa associate (ipertensione e diabete di tipo2). È noto che l'immunosenescenza impatta negativamente sulla risposta sia innata che adattativa, mentre l'obesità determina un processo infiammatorio sistemico che influenza negativamente sulle funzioni immunitarie. Sia a livello comunitario che individuale, l'introduzione di stili di vita in cui è prevista un'attività fisica regolare e di media intensità rappresentano un metodo efficace per prevenire infezioni virali e, più in generale, per aumentare l'immunosorveglianza contro i patogeni determinata da una maggiore circolazione delle cellule del sistema immunitario. Tuttavia, si deve tener conto che un esercizio eccessivo prima o nelle prime fasi dell'infezione dal virus influenzale e da SARS-CoV-2 invece predispone ad esiti negativi. Queste evidenze emergono da dati ottenuti sia in modelli animali che da studi condotti sulla popolazione militare che è sottoposta ad intensi sforzi fisici predisponenti ad infezioni acute respiratorie nonché da studi epidemiologici aventi come popolazione target i maratoneti ed ultramaratoneti. Nel complesso i dati indicano che l'esercizio intenso crea stadi di stress psico-fisico caratterizzati da alterazioni metaboliche, dello stato infiammatorio, dello stress ossidativo, danno muscolare ed infine, alterazioni della risposta immunitaria.

Rilevanza

L'autore suggerisce che accanto alle azioni di mitigazioni per contrastare COVID-19, si deve tener conto anche di misure che promuovono l'esercizio fisico moderato (150-300 minuti a settimana) per mantenere sia la fitness metabolica che immunitaria.

Scheda redatta da: Eliana M. Coccia e Martina Severa, DMI ISS

il 17 maggio 2020

Gilbert GL, *International journal of epidemiology*, 4 May 2020

SARS, MERS and COVID-19-new Threats; Old Lessons

<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyaa061>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Le malattie infettive non verranno mai sconfitte del tutto, infatti negli anni sono emersi nuovi agenti patogeni, ma, mentre fino a pochissimi anni fa, tali malattie emergenti rimanevano spesso non riconosciute, adesso, grazie a progressi scientifici, siamo in grado di caratterizzare gli agenti patogeni molto rapidamente, utilizzando il sequenziamento dell'intero genoma e la bioinformatica. I precedenti focolai di coronavirus, SARS nel 2003 e MERS nel 2012, hanno contribuito al rapido riconoscimento e controllo di questo ultimo, COVID-19.

Metodologia

In questo lavoro vengono comparate l'esperienza passate, avute con SARS-CoV e MERS CoV, con la recente pandemia da SARS-CoV-2, tutti virus zoonotici, passati dagli animali all'uomo, che hanno acquisito la capacità di diffondersi, da persona a persona, con una efficienza variabile. Nel 2002, SARS-CoV era collegato al commercio di animali selvatici, così come i primi casi di COVID-19 al mercato ittico all'ingrosso di Huanan, in Wuhan. Nel 2012 sono emersi diversi focolai di MERS, in Paesi del Medio Oriente, derivanti dal cammello. Nel 2003, il ritardo di segnalazione all'OMS dell'epidemia di SARS, ne causò la diffusione globale, contenuta dopo circa 7 mesi dall'inizio dell'epidemia con un totale di 8096 casi e 774 (9,6%) decessi. SARS-CoV-2, al contrario, è stato segnalato tempestivamente il 31 dicembre 2019 ed il governo cinese ha attuato misure di contenimento dell'epidemia, compresi i divieti di viaggio, politiche di allontanamento sociale, isolamento di casi e quarantena di contatti sospetti. Finora il tasso di mortalità (CFR) di SARS-CoV-2 è stato stimato pari al 3,4%, ma per avere la reale prevalenza e il CFR saranno necessari indagini sieroepidemiologiche di popolazione. SARS, MERS e COVID-19 presentano sintomi simili quali febbre e tosse, che possono progredire in polmonite, con esiti più severi associati all'età avanzata e alla presenza di comorbidità, ma SARS e MERS erano/sono molto meno trasmissibili, anche se più fatali di COVID-19. Inoltre, l'alta percentuale di operatori sanitari affetti da SARS (21%) e MERS (34% dei casi secondari) non è stata una caratteristica esclusiva di COVID-19.

Risultati

Emerge che, finché non sarà disponibile un vaccino, le misure di sanità pubblica intraprese nei vari Paesi potranno ritardarne la trasmissione. Adottare misure di prevenzione e controllo (IPC) quali igiene delle mani, distanziamento sociale e, in ambito sanitario, isolamento dei pazienti affetti e uso appropriato di Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) è fondamentale per bloccare la diffusione dell'epidemia.

Rilevanza

La review ci fa interrogare sulla possibilità o meno delle precedenti epidemie di aver dato un forte segnale alla comunità mondiale, ci sono ancora troppe domande e questioni irrisolte che riguardano COVID-19 ma di sicuro ora sappiamo che questa nuova epidemia non può essere radicata facilmente come fu per l'epidemia di SARS, o limitata a casi circoscritti come fu per la MERS. L'*excursus* fatto in questo lavoro è utile a ricordare che potrebbero esserci similitudini tra zoonosi precedenti e future e che è necessario imparare dal passato per evitare nell'avvenire di commettere gli stessi errori.

Scheda redatta da: Annapina Palmieri e Silvia Gioacchini, DMI ISS

il 12 maggio 2020

Jacint Jordana, Juan Carlos Triviño-Salazar, *The Lancet* May 13, 2020

Where are the ECDC and the EU-wide responses in the COVID-19 pandemic?

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31132-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31132-6)

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Le modalità con la quali è stata affrontata l'emergenza pandemica Covid-19 dai singoli Stati membri mette in discussione la capacità dell'UE di utilizzare strumenti di sanità pubblica per far fronte alle pandemie. In quest'ambito viene valutato il ruolo e la funzione del centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC: European Centre for Disease Control and prevention).

Metodologia

L'autore mette a confronto il centro US-CDC di Atlanta e l'ECDC della Unione Europea con sede a Stoccolma.

Risultati

L'ECDC è stato istituito nel con un mandato volto a "identificare, valutare e comunicare le minacce attuali ed emergenti alla salute umana da malattie trasmissibili". Tuttavia, tale mandato non è stato integrato con risorse sufficienti per aiutare l'ECDC a diventare un *hub* europeo di conoscenze sulle malattie trasmissibili. L'omologo statunitense il CDC (US-Centers for Disease Control and Prevention) possiede poteri legali e copre una vasta gamma di aree di salute pubblica attraverso organismi quali l'Istituto nazionale per la sicurezza e la salute sul lavoro o il National Center for Health Statistics. Il CDC ha anche un budget molto più grande dell'ECDC (circa 8 miliardi di dollari USA per il 2020,2 mentre l'ECDC ha ricevuto 60 milioni di euro) e numero maggiore di personale (10 796 dipendenti nel 2018, mentre l'ECDC impiegava 271 persone nello stesso anno). Nel gennaio 2020, gli Stati membri non hanno visto la necessità per l'UE di coordinare le loro risposte contro quella che ancora non era una pandemia. L'escalation così rapida è diventata un ostacolo al coordinamento a livello dell'UE, uno scenario in cui l'ECDC avrebbe potuto essere chiamato ad avere un ruolo più attivo. Il comitato consultivo della Commissione europea su COVID-19 è stato istituito dagli Stati membri dell'UE fino al 16 marzo 2020 solo dopo la dichiarazione dello stato pandemico da parte dell'OMS.

Rilevanza

Per ottenere una risposta Europea ad emergenze epidemiche come quella di COVID-19 e che vedano l'EDC protagonista nell'indicare le opportune misure da mettere in campo, le istituzioni hanno bisogno di tempo. Tempo necessario per formulare risposte coordinate e una leadership politica in grado di andare oltre le risposte nazionali e di affrontare sfide globali come l'attuale pandemia.

Scheda redatta da: Fabio Magurano, DMI ISS

il 18 maggio 2020



area

SALUTE MENTALE

Max Zubatsky et al., *J Am Geriatr Soc* 2020 May 11

Using Telehealth Groups to Combat Loneliness in Older Adults Through COVID-19

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.16553>

DOI: 10.1111/jgs.16553

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Comunicazione breve

Obiettivo

La solitudine ha rappresentato da sempre, ed in modo particolare negli ultimi anni, una preoccupazione per l'impatto con la salute degli anziani. Si è studi evidenziato attraverso gli che quasi la metà della popolazione più anziana sperimenterà periodi cronici di solitudine ad un certo punto nella vita, con addirittura circa il 5% di loro in una condizione di costante solitudine ed isolamento. Gli autori evidenziano come la pandemia di Covid-19 per via delle costrizioni di isolamento sociale abbia accentuato questa situazione, e alla luce di quanto premesso, manifestano il loro obiettivo, che è quello di descrivere una loro esperienza nella realizzazione di gruppi di sostegno, basata sull'uso della tele-assistenza.

Metodologia

Lo studio da un punto di vista metodologico si divide in tre parti. In una prima parte vengono descritte le problematiche di isolamento dell'anziano in generale e così come sono state accentuate dalla pandemia. Nella seconda parte viene descritto l'approccio di terapia di gruppo come strumento di supporto. Nella terza parte viene descritta l'applicazione telemedica utilizzata basata su Zoom. Il tutto è arricchito da una interessante base bibliografica aggiornata al momento della diffusione della pandemia e da una interessante Tabella.

Risultati

Lo studio evidenzia in primo luogo come pochi interventi di gruppo sono stati sviluppati e validati per aiutare ad alleviare la solitudine negli anziani. Un intervento psicosociale che si è dimostrato efficace e sostenibile per questa popolazione è chiamato il "Circolo degli amici". Questa attività di gruppo è un intervento basato su un approccio mirato alla socializzazione attraverso attività interattive. Si era già pensato di rendere questa attività adattata a modelli virtuali non in presenza. La pandemia ha accelerato questo processo spingendo, come testimoniano gli autori, verso una migrazione dell'intervento psicologico di gruppo verso sistemi tecnologici di comunicazione di gruppo audio/video chat. In particolare gli autori riportano la loro esperienza basata su *Zoom* che ha permesso di ottenere questa migrazione.

Rilevanza

Contributo molto interessante che affronta i problemi dell'isolamento dell'anziano, particolarmente accentuati dalle costrizioni imposte dalla pandemia di Covid-19. Ancora uno studio che testimonia in psicologia come venga a supporto di questi momenti di difficoltà la tecnologia dei social network ed in particolare il diffuso *tool* di comunicazione audio/video/chat *Zoom*, che è stato completamente in grado di trasformare una terapia di gruppo da "in presenza" a virtuale.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

Roesch E, Amin A, Gupta J, García-Moreno C. *BMJ*. 2020 May 7;369:m1712.

Violence against women during COVID-19 pandemic restrictions

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1712>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Evidenziare l'urgenza di adottare misure per affrontare i rischi della violenza subita da donne e bambini durante le restrizioni dovute alla pandemia.

Metodologia

Breve descrizione delle recenti evidenze sull'aumento della violenza verso le donne durante il periodo di emergenza sanitaria dovuta alla pandemia da COVID-19.

Risultati

Gli autori sottolineano la necessità urgente che gli operatori sanitari prendano consapevolezza dell'aumento del rischio di violenza contro le donne durante l'isolamento e la quarantena (soprattutto per quelle che vivono in contesti di crisi umanitarie, donne povere che vivono la quotidianità in condizioni di sovraffollamento o minoranze etniche) ed evidenziano la necessità che vengano predisposte azioni di sostegno e cure mediche pertinenti e accessibili anche durante le restrizioni dovute alla pandemia (es. hotline dedicate, telemedicina, strutture mobili per offrire assistenza sanitaria e orientamento). Viene indicata anche la necessità di mantenere, nonostante le restrizioni, i servizi medici essenziali, come le cure post-stupro.

Rilevanza

Editoriale rilevante in quanto sottolinea l'urgenza di inserire, nei piani di risposta contro il COVID-19, azioni di sostegno e protezione per le donne vittime di violenza.

Scheda redatta da:

Laura Camoni, CR SCIC ISS

il 13 maggio 2020

Abdoli A, et al., *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2020 May 8:1-2

The COVID-19 pandemic, psychological stress during pregnancy, and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a neglected consequence

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32380881>

DOI: 10.1080/0167482X.2020.1761321

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Portare all'attenzione i potenziali effetti avversi della pandemia COVID-19 sulla salute mentale delle donne in gravidanza e sul conseguente rischio di disturbi del neurosviluppo nel nascituro.

Metodologia

Gli autori descrivono l'impatto psicologico della pandemia COVID-19 negli individui non contagiati ponendo particolare attenzione su una maggiore vulnerabilità delle donne in gravidanza rispetto al resto della popolazione. Come ormai noto l'esposizione allo stress in gravidanza induce alterazioni a carico del sistema immunitario (aumentata infiammazione) e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che compromettono lo sviluppo neurale del feto e aumentano il rischio di disturbi del neurosviluppo nel nascituro. Nello specifico, gli autori menzionano una serie di evidenze scientifiche che candidano il distress psicologico (stress, ansia e depressione) in gravidanza quale fattore di rischio nel nascituro per i disturbi del neurosviluppo come il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), il disturbo dello spettro autistico (ASD), i disturbi dello spettro della schizofrenia, comportamento antisociale e sintomi depressivi.

Risultati

Sulla base della letteratura esistente riguardante gli effetti avversi dello stress prenatale sullo sviluppo neurocomportamentale della prole, gli autori propongono che lo stress psicologico legato alla pandemia COVID-19 nelle donne in gravidanza possa rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza dei disturbi del neurosviluppo nel nascituro.

Rilevanza

La lettera pone l'accento sull'impatto e le conseguenze dello stress psicologico legato alla pandemia COVID-19 in gravidanza al fine di implementare strategie di intervento e prevenzione che promuovano la resilienza psicologica nelle donne in gravidanza riducendo in questo modo il rischio di effetti negativi sul neurosviluppo del nascituro.

Scheda redatta da: Anna Maria Tartaglione, CR SCIC ISS

il 14 maggio 2020

Psychological Impact of COVID-19 in pregnant women

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.003>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Valutare l'impatto psicologico e l'ansia nelle donne in gravidanza durante la pandemia COVID-19.

Metodologia

Lo studio è stato condotto dall'Università di Napoli "Federico II" nel periodo 15 marzo – 1 aprile 2020. Cento donne in diversi stadi della gravidanza hanno partecipato allo studio: 17 erano nel primo trimestre di gravidanza, 35 nel secondo e 48 nel terzo. Sono stati somministrati diversi test psicologici quali la versione italiana dell'IES-R (*Impact of Event Scale-Revised*) e dello STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*) per valutare rispettivamente l'impatto psicologico della pandemia COVID-19 e l'ansia. Inoltre, è stata valutata l'ansia specificamente correlata alla pandemia e al rischio di una trasmissione verticale del COVID-19 nel nascituro mediante la VAS (*Visual Analogue Scale*). Nella valutazione dell'ansia, gli autori hanno preso in esame anche la scelta del metodo di screening prenatale (solo nelle donne nel primo trimestre di gravidanza) e la richiesta di parto cesareo (solo nelle donne che partorivano durante il periodo dello studio).

Risultati

Nessuna delle donne partecipanti allo studio aveva una storia di disturbi psichiatrici o di depressione *post-partum* relativa a una precedente gravidanza. Delle 100 partecipanti: - più della metà (53%) ha riportato un impatto psicologico di severa entità del COVID-19; - più dei due terzi (68%) ha riportato dei livelli di ansia più alti del normale; - quasi la metà (46%) ha riportato alti livelli di ansia legati alla possibilità di trasmissione verticale del COVID-19 nel nascituro. Un dato particolarmente interessante riguarda le donne nel primo trimestre di gravidanza: hanno riportato punteggi più alti in tutti i test psicologici somministrati indicando una maggiore vulnerabilità psicologica rispetto alle donne negli altri stadi della gravidanza. Infine, il 52,9% delle donne nel primo trimestre di gravidanza ha scelto il metodo di screening prenatale meno invasivo e il 16,7% delle donne che hanno partorito durante il periodo dello studio ha richiesto un parto cesareo (una percentuale significativamente più alta rispetto a quella del 5-10% riportata in letteratura). Tuttavia, questi ultimi dati non sono particolarmente consistenti data la scarsa numerosità dei sottogruppi considerati.

Rilevanza

L'isolamento, le distanze sociali e le ripercussioni sulla routine quotidiana durante la pandemia COVID-19 rappresentano dei fattori di rischio per l'insorgenza di disturbi psichiatrici nelle fasce di popolazione particolarmente vulnerabili come le donne in gravidanza. Lo studio mette in evidenza un maggiore impatto psicologico della pandemia COVID-19 sulle donne nel primo trimestre di gravidanza, una finestra di particolare vulnerabilità per lo sviluppo del feto. Il risultato dello studio sono particolarmente rilevanti al fine di formulare interventi psicologici che promuovano la salute mentale e la resilienza psicologica nelle donne in gravidanza durante la pandemia COVID-19 e che di conseguenza riducano il rischio di ripercussioni negative sullo sviluppo neurocomportamentale del nascituro.

Scheda redatta da: Anna Maria Tartaglione, CR SCIC ISS

il 14 maggio 2020

Özdin S, Bayrak Özdin Ş. *Int J Soc Psychiatry*. 2020 May

Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender

<http://dx.doi.org/10.1177/0020764020927051>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli autori ritengono che la pandemia e le misure di contenimento adottate in Turchia possono aver avuto effetti negativi sulla salute mentale della popolazione. Lo studio ha l'obiettivo di misurare i livelli di ansia, depressione e ipocondria ed inoltre studiare i fattori che possono influire su di essi.

Periodo considerato: aprile 2020, Area geografica: Turchia

Metodologia

Il campione in studio è costituito da individui di età 18+ residenti in diverse Province della Turchia. L'indagine è stata condotta online tra il 14 e il 16 aprile 2020. La diffusione dei questionari è avvenuta tramite i social networks. Sono stati somministrati 2 questionari (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS e Health Anxiety Inventory, HAI) per la valutazione dei livelli di ansia, depressione e ipocondria. Sono state inoltre raccolte informazioni sul genere, luogo di residenza, aver avuto parenti o amici affetti da Covid e storia di malattie croniche o psichiatriche.

Risultati

Hanno partecipato allo studio 343 individui (età media 37.16 ± 10.3 anni; 50.7% maschi e 49.2% femmine). Il 23.6% del campione ha mostrato livelli di depressione superiori al cut-off; mentre i livelli di ansia erano superiori ai livelli attesi nel 50% circa del campione in studio. I fattori significativamente associati alle condizioni di disagio psicologico sono: genere (ansia e ipocondria), luogo di residenza (ansia e depressione), storia di malattie croniche (ipocondria) o malattie psicologiche (ansia e ipocondria).

Rilevanza

I risultati dello studio evidenziano la necessità di un supporto psicologico rivolto in prima istanza alle donne, a coloro che hanno o hanno avuto patologie psichiatriche o che presentano altre comorbidità. Lo studio ha particolare rilevanza perché include l'ipocondria tra le misure utili a dare un quadro psicologico della popolazione.

Scheda redatta da: Emanuela Medda, CR SCIC ISS

il 14 maggio 2020

Meng H, Xu Y, Dai J, Zhang Y, Liu B, Yang H. *Psychiatry Res.* 2020 Apr 11

Analyze the psychological impact of COVID-19 among the elderly population in China and make corresponding suggestions

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112983>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

I primi casi di polmonite in Cina sono stati registrati, e successivamente classificati come COVID-19, nel mese di dicembre 2019. I primi dati raccolti sulla pandemia hanno mostrato un maggior rischio di decesso tra la popolazione anziana. Gli autori osservano che la consapevolezza di essere tra gli individui più vulnerabili possa aver influito sulla loro condizione psicologica e per questo hanno avviato uno studio trasversale.

Periodo considerato: aprile 2020, Area geografica: Turchia

Metodologia

A un campione di anziani (>60 anni) è stato somministrato un questionario che includeva scale validate (GAD e PHQ) per la determinazione dei disturbi ansia e dei sintomi di depressione ed inoltre raccoglieva informazioni sull'età, il genere, il livello di istruzione, la storia clinica ed eventuali contatti con parenti/amici COVID+.

Risultati

Hanno partecipato all'indagine 1556 persone di diverse classi di età (N=706, età 60-64 anni; N=336, 65-69 anni; N=263, 70-74 anni; N=115, 75-79 anni; N=136, >=80 anni). Più di un terzo dei partecipanti (37,1%) ha mostrato sintomi di ansia e depressione. Significative differenze sono state riscontrate per genere ma non tra classi di età.

Rilevanza

Gli autori concludono che strategie di intervento mirate agli anziani sono indispensabili in condizioni di emergenza sanitaria come quella appena verificatesi. In particolare sarà necessario raggiungere e offrire supporto psicologico agli anziani fragili (soli, affetti da altre patologie e con disabilità fisiche). Attività di *counselling* devono essere offerte anche tramite l'attivazione di telefoni dedicati.

Scheda redatta da: Emanuela Medda, CR SCIC ISS

il 14 maggio 2020

Matias T, Dominski FH, Marks DF., *J Health Psychol.* 2020 May 6:1359105320925149.

Human needs in COVID-19 isolation

<http://dx.doi.org/10.1177/1359105320925149>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'editoriale, considerando che l'impatto psicologico delle misure di distanziamento sociale adottate in tutto il mondo per la pandemia COVID-19 sarà significativo, si pone due obiettivi: (1) rivalutare i bisogni umani alla luce del confinamento in casa e (2) definire delle raccomandazioni preliminari riguardo la cura di sé (self-care) con un focus sull'esercizio fisico.

Metodologia

Gli autori descrivono sinteticamente la teoria relativa ai bisogni, evidenziando come la pandemia interferisca con bisogni primari e come l'esercizio fisico in quanto strumento per la cura di sé possa essere utile per prevenire disturbi psicologici e migliorare il benessere.

Risultati

Viene descritta l'importanza del principio dell'omeostasi in riferimento al comportamento umano: ogni individuo tende ad adattare il proprio comportamento per ristabilire un equilibrio, sia fisiologicamente sia psicologicamente. In relazione al cambiamento comportamentale che comporta il *lockdown*, la consapevolezza dell'obiettivo (ridurre i contatti e quindi i contagi) ed il pieno impegno delle proprie risorse personali sono essenziali per far fronte all'"instabilità" che comporta l'isolamento (anche ad es. in termini di riduzione della noia). In relazione alla piramide dei bisogni di A.H. Maslow modificata (Kenrick et al, 2010), che prevede sette livelli (al primo livello ci sono i bisogni fisiologici, dal secondo in sui bisogni psicologici, tutti basati sul principio dell'omeostasi), gli autori ne considerano i primi quattro livelli, secondo loro maggiormente influenzati dal distanziamento sociale. Ad esempio, in relazione ai bisogni fisiologici, la pandemia avrebbe influito sul bisogno di nutrirsi sia per quanto concerne la paura di restare senza cibo e il conseguente "accaparramento" sia per l'uso del cibo per fronteggiare stress e ansia e il conseguente sviluppo di obesità ed eventuali disturbi alimentari. Viene descritta l'influenza del distanziamento sociale anche per i bisogni relativi alla sicurezza, all'appartenenza e alla stima di sé, indicando come il *lockdown* possa essere considerato una "tempesta perfetta" per le vulnerabilità di un gran numero di cittadini, chiedendosi se i servizi sono preparati a gestirne le conseguenze a lungo termine sulla salute, ed evidenziando come l'attività fisica regolare possa comportare evidenti benefici fisici e psicologici, favorendo l'omeostasi.

Rilevanza

L'editoriale è interessante in quanto evidenzia i benefici dell'esercizio fisico, descrivendone l'azione in termini neurofisiologici e psicologici, come strategia per far fronte all'impatto del *lockdown* per la pandemia COVID-19.

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 18 maggio 2020

Kisely S. et al., *BMJ*, 2020 May 5;369:m1642

Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1642>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Esaminare gli effetti psicologici della gestione di nuove epidemie nei professionisti sanitari e le strategie per far fronte allo stress e al disagio psicologico.

Metodologia

Considerando che precedenti epidemie hanno creato problemi simili a quella attuale in merito all'impatto sui servizi e sugli operatori sanitari, per aumento del carico di lavoro, necessità di protezioni personali, e paura di contrarre l'infezione per sé e per i propri familiari, gli autori hanno condotto una rapid review degli effetti psicologici sugli operatori sanitari in precedenti epidemie e sulle misure adottate per farvi fronte.

Risultati

Sulla base della metodologia adottata, accuratamente descritta, sono stati identificati 25 studi. Sono stati descritti i fattori che *incrementano* il rischio di outcomes psicologici negativi, classificandoli in (1) fattori individuali: clinici (es. aumento del contatto con pazienti affetti, percezione delle misure precauzionali come impedimento al lavoro), formativi (es. formazione inadeguata, minore esperienza clinica), personali (es. presenza di figli piccoli a casa, giovane età), psicologici (es. basso livello di autoefficacia, disturbi mentali); (2) fattori lavorativi (es. percezione di assenza di supporto organizzativo e di formazione non adeguata); (3) fattori sociali (es. stigma sociale nei confronti di chi lavora in ospedale). Sono stati descritti fattori che *diminuiscono* il rischio di outcomes psicologici negativi, classificandoli in (1) fattori individuali (es. frequenti pause, supporto dei pari); (2) fattori lavorativi (es. fornitura di protezioni individuali, protocolli per il supporto del personale); (3) fattori sociali (es. calo generale dei contagi). Infine, sono state descritte raccomandazioni per far fronte ai problemi psicologici del personale sanitario in nuove epidemie, classificandole in (1) fattori individuali (es. incoraggiamento tra pari, tempi di riposo adeguati); (2) fattori lavorativi con particolare attenzione a formazione e comunicazione, controllo dei contagi, aspetti psicologici, sovraccarico lavorativo, supporto personale; (3) fattori sociali (es. attenzione alla rappresentazione mediatica degli operatori sanitari).

Rilevanza

L'articolo è rilevante in quanto i fattori di rischio e quelli protettivi identificati grazie agli studi riguardanti epidemie precedenti, così come le raccomandazioni elaborate, possono essere un punto di partenza, considerando le dovute differenze, per affrontare la pandemia presente ed eventuali future epidemie relativamente a operatori e servizi sanitari.

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 18 maggio 2020



area

SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA

Jonathan W. et al., April 2020. *Centers for Disease Control and Prevention MMWR* / May 8, 2020 / Vol. 69 / No. 18 557

COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities - 19 States

https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6918e3.htm?s_cid=mm6918e3

X Articolo Editoriale lettera Rassegna X altro

Obiettivo

Descrivere i primi risultati di una sorveglianza sui casi COVID-19 nei lavoratori dei grandi macelli e laboratori delle carni negli Stati Uniti effettuata dal Centro federale per le Malattie Trasmissibili – CDC Atlanta.

Metodologia

Richiesta ai vari Stati dei dati di morbilità e mortalità dei lavoratori impiegati in un settore economico strategico e che non ha subito il *lockdown*. *Follow-up* di primi casi che hanno comportato la chiusura di alcuni impianti.

Risultati

Al 27 aprile, ricevute segnalazioni di positività da 19 su 23 Stati; impianti interessati 115 tra carne e pollame, e 4.913 lavoratori con diagnosi di COVID-19 con tampone. Diagnosi di COVID-19 da <1 a 18% della forza lavoro per singolo impianto. In media, il 3,0% di 130.578 lavoratori testati ha avuto diagnosi di COVID-19, con 20 decessi. Nel suo rapporto, CDC evidenzia i seguenti punti critici per la prevenzione da COVID-19. A) Strutturali: distanziamento in stabilimento; B) Operativi: rallentare ritmo sulla catena, istruire, assicurare e verificare l'adozione di dispositivi adeguati alla mansione e alle prescrizioni COVID 19, igiene e detersione/disinfezione del personale e degli ambienti; C) Socioculturali: lavoratori di differenti gruppi etnici, difficoltà di apprendimento istruzioni, con condivisione di alloggi e di mezzi di trasporto; D) Economici: favorire l'accesso al servizio sanitario, senza avere timore di perdere il lavoro e il pagamento dovuto all'assenza. Non incentivare gli straordinari.

Rilevanza

Dati per ammissione CDC sottostimati. Un aggiornamento da parte del sindacato degli ispettori al macello ai primi di maggio riporta 30 decessi confermati tra i lavoratori rispetto ai 20 segnalati da CDC e 4 tra gli ispettori. Acquisto DPI a carico ispettori al macello. Segnalazioni di analoghi casi in macelli anche in Germania, Italia, Portogallo, Irlanda. I casi tedeschi di assoluta rilevanza per utilizzo manodopera da Romania, Bulgaria, con alloggi condivisi e sovraffollati. Difficile capire il luogo di contagio. La chiusura degli impianti comporta rischi per benessere e salute degli animali in allevamento.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS il 14 maggio 2020

Halfmann P, Hatta M, Chiba S, Maemura T, et al., *New England Journal of Medicine* (Correspondence). 13 May 2020

Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2013400>

DOI:10.1056/NEJMc2013400

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Dimostrare la trasmissione naturale di SARS-CoV-2 all'interno della specie felina, con contagio tramite le prime vie respiratorie.

Metodologia

Infezione sperimentale in tre gatti inoculati con SARS-CoV-2, cui sono stati affiancati dopo 24 ore altri tre gatti non infettati. Le tre coppie monitorate giornalmente con tampone nasale e rettale e presenza virus saggiata mediante unità formanti placca (UFC) su cellule VeroE6 / TMRSS2.

Risultati

Contagio presente in 2/3 dei gatti suscettibili accoppiati a quelli sperimentalmente infettati già dopo 24 ore; al 3° gg l'infezione presente in 3/3 e perdurata fino al 5° gg.; al 6° gg infettività in 2/3 gatti. I tamponi rettali sono risultati tutti negativi, e il decorso della malattia è risultato asintomatico, senza nemmeno il rialzo febbrile. Sieroconversione IgG presente già 24 h dalla infezione sperimentale, con titoli tra 1:5120 e 1:20 480

Rilevanza

Dopo i riscontri osservazionali di siero-conversione a SARS-CoV-2 in una comunità di gatti randagi di Wuhan, si conferma il ruolo del gatto nella circolazione virale, anche in maniera asintomatica, con il possibile rischio di ri-trasmissione all'uomo, laddove suscettibile. I felini alla luce delle numerose segnalazioni di casi confermati in Francia, Germania, Belgio, Spagna, Stati Uniti – NY, possono costituire un serbatoio dell'infezione, non necessariamente collegato allo stretto contatto con un proprietario positivo per SARS-COVID-2. Possibilità di generazione di nuovi sierotipi/patotipi per coinfezione con i Coronavirus felini. Rischio professionale per i medici veterinari.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS il 14 maggio 2020

Meat and Poultry Processing Workers and Employers: Interim Guidance from CDC and the Occupational Safety and Health Administration (OSHA)

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/meat-poultry-processing-workers-employers.html>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Linea Guida

Obiettivo

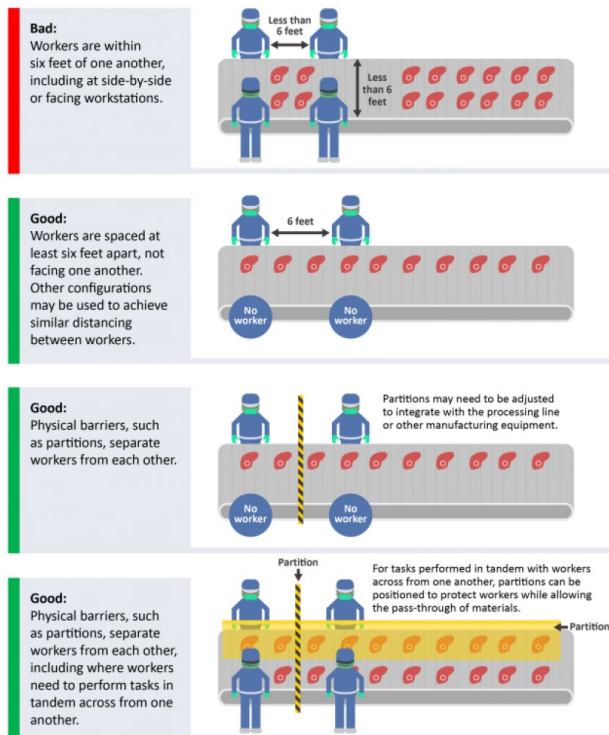
Aggiornamento della linea guida per prevenire la diffusione di Covid-19 negli ambienti di lavoro: macellazione e sezionamento carni.

Metodologia

Alla luce delle evidenze di contagio in ambiente di lavoro legato alla macellazione, e sulle evidenze delle criticità osservate, CDC rilascia una versione aggiornata al 12 maggio della linea guida per tale settore.

Risultati

How to Align Meatpacking and Meat Processing Workstations, If Feasible



Formulate una serie di prescrizioni per valutare e prevenire il rischio di contagio: distanziamento in entrata e in uscita dei lavoratori; screening in entrata con termoscanners e squadre dotate di appropriati DPI; turni di lavoro con squadre omogenee; percorsi unici guidati; regolazione flussi d'aria e nel caso barriere fisiche se il distanziamento non è possibile – vedi macelli avicoli e postazioni per il sezionamento/disosso; evitare assembramenti e contatti ravvicinati; progettare spazi per spogliatoi, sosta, mensa, che garantiscano distanziamento; fornire istruzioni in più lingue per il corretto utilizzo DPI; assicurare igiene e postazioni per lavaggio mani; implementare pulizia e disinfezione ambienti più critici; provvedere ad opportuna cartellonistica, firmati, avvisi che possano essere compresi in contesto multi-etnico.

Rilevanza

Le procedure scritte adottate dal datore di lavoro e dati di monitoraggio devono essere conservati, al fine di discriminare effettivamente se il contagio avvenga contesti lavorativi o extra-lavorativi.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS il 14 maggio 2020

ECDC Stoccolma- Svezia, Robert Koch Institute Berlino, Germania

COVID-19 Situation Update

<https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-05-09-en.pdf? blob=publicationFile

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Report

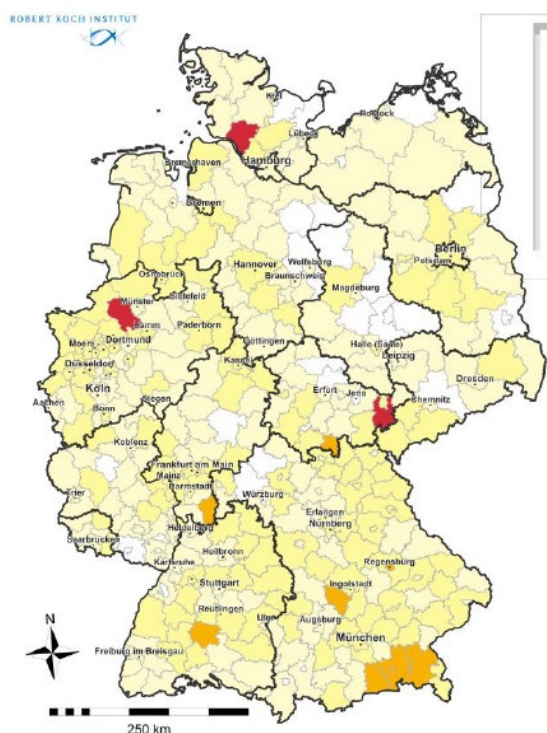
Obiettivo

Illustrare le ragioni che hanno portato la Germania ad avere un innalzamento di $R > 1$ nella prima decade di maggio e un sostanziale rallentamento nella caduta della curva epidemica.

Metodologia

L'analisi dei nuovi casi ogni 100.000 abitanti giornalieri e loro georeferenziazione identifica catene di contagio nelle città in cui sono presenti impianti industriali di macellazione e sezionamento delle carni.

Risultati



È in corso una indagine nei vari Lander tedeschi, per monitorare i casi di contagio legati alle principali catene di macellazione e sezionamento. In Nord-Reno Vestfalia e nello Schleswig Holstein 600 lavoratori sono risultati positivi al test RT-PCR di cui circa 300 solo nell'impianto Mueller Fleisch di Pforzheim. Si segnalano impennate di contagi anche nei mattatoi nel Baden Wuerttemberg, e in particolare è attenzionata la Bassa Sassonia che conta 35 mattatoi industriali, nei quali vengono macellati complessivamente 18 milioni di suini e 600 mila bovini per anno, con una forza lavoro comprensiva tra le 17 mila e le 20 mila unità. Alcuni grandi macelli forniscono ai lavoratori stagionali in arrivo soprattutto da Romania e Bulgaria, che spesso coabitano all'interno di edifici di comunità, il servizio navetta da e per il posto di lavoro.

Rilevanza

In alcuni casi, le autorità dei Lander tedeschi hanno disposto la chiusura degli impianti. La situazione tedesca per motivi alla base della catena di contagio, impatto sanitario e socio-economico trova corrispondenza con quella che si sta verificando negli Stati Uniti.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS il 14 maggio 2020



area

TECNOLOGIE A SUPPORTO

Drew DA, Nguyen LH, Steves CJ et.al., *Science* 5 May 2020

Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc0473>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna X altro

Obiettivo

Per dare risposte tempestive sull'incidenza della malattia COVID-19, è stata sviluppata un'applicazione mobile "COVID-19 Symptom Tracker", descritta nel presente lavoro, per raccogliere, in modo rapido, esteso e continuo, dati da pazienti con sintomi di COVID-19. L'App è stata sviluppata dal consorzio COPE (COronavirus Pandemic Epidemiology) che riunisce scienziati con esperienza in big data ed in epidemiologia traslazionale di USA e UK.

Metodologia

Viene descritto il funzionamento della app che effettua in sequenza le seguenti richieste: informazioni demografiche e cliniche di baseline; poi giornalmente: esistenza e durata dell'isolamento; esistenza e risultati del test di COVID-19; sintomi nuovi o in corso; trattamenti. Se l'utente è un operatore sanitario, gli vengono richieste inizialmente anche informazioni sul suo setting lavorativo (rischi di esposizione e utilizzo di DPI). Illustrata anche l'analisi dei dati per comprendere i fattori di rischio per l'infezione e i predittori degli esiti al test.

Risultati

La App, lanciata nel Regno Unito il 24 marzo 2020 e negli Stati Uniti il 29 marzo 2020, al 2 maggio ha registrato 2,8 milioni di utenti. I risultati dei primi 5 giorni di utilizzo di 1,6 milioni di utenti in UK, su mappe geografiche (numero di utenti, di individui con qualche sintomo, di individui con molti sintomi, di chi ha ricevuto test, di chi è risultato positivo e di chi negativo) hanno evidenziato la variabilità dei sintomi rispetto alla presenza della malattia. Su un campione preliminare di 265.851 individui, di cui solo lo 0,4% (n=1.176) ha ricevuto un test per COVID-19, sono stati confrontati i dati dei sintomi con i risultati dei test, per individuare quali sintomi fossero predittivi di positività e, sulla base di queste ipotesi, è stato sviluppato un modello predittivo, addestrato su un campione di oltre 2 milioni di persone. Uno studio condotto nel sud del Galles, ha rilevato che, in base ai sintomi, si sono predetti, con anticipo di 5-7 giorni, picchi del numero di persone risultate poi positive, mentre una diminuzione della segnalazione dei sintomi precedeva la diminuzione dei casi confermati parecchi giorni prima.

Rilevanza

La raccolta in tempo reale dei dati dalla App cattura la dinamica dell'incidenza del COVID-19 e può aiutare la pianificazione della sanità pubblica a riallocare le risorse, a identificare le aree con esigenze di effettuazione dei test e a individuare in anticipo i focolai emergenti. L'iniziativa presentata, che prevede anche di rilasciare l'App come software open source per facilitarne la diffusione in altre regioni, necessita di uno studio su un campione più ampio per validare la modellizzazione dell'incidenza basata su sintomi.

Scheda redatta da: Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

Miner AS, Laranjo, L & Kocaballi AB *npj Digit. Med.* 3, 65 (2020)

Chatbots in the fight against the COVID-19 pandemic

<http://dx.doi.org/10.1038/s41746-020-0280-0>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Commento

Obiettivo

Descrivere l'utilizzo dei chatbot in vari aspetti critici che possono presentarsi durante le pandemie di malattie infettive (disinformazione, sotto-segnalazione di sintomi, modifica dei comportamenti, sofferenza psicologica).

Metodologia

Per affrontare i vari aspetti critici sopramenzionati, viene descritto l'utilizzo dei chatbot in diverse applicazioni (diffusione delle informazioni; monitoraggio dei sintomi; supporto alla modifica di comportamenti; supporto per la salute mentale) e ne vengono riportate le proposte presenti in letteratura.

Risultati

Diffusione delle informazioni. Per prevenire la disinfodemia (disinformazione virale), i chatbot possono rispondere alle domande con informazioni attendibili e aggiornate (ad es. da autorità istituzionali) e, a differenza di esperti umani, possono parlare contemporaneamente con milioni di persone, in lingue e dialetti locali.

Monitoraggio dei sintomi. Il triage personale e le stime del tasso di infezione a livello della popolazione vengono forniti in modo più tempestivo e più esatto. Organizzazioni sanitarie, grandi aziende come Apple, Amazon, Facebook, Microsoft e Tencent, agenzie governative come il CDC, e organizzazioni non governative come l'OMS hanno lanciato o hanno contribuito a sviluppare chatbot focalizzati su COVID-19 su piattaforme disponibili a milioni di utenti.

Supporto alla modifica di comportamenti. È possibile influire più efficacemente sui comportamenti preventivi (es. lavaggio mani, distanziamento sociale) attraverso ripetizioni e istruzioni passo-passo e suggerimenti e trucchi.

Supporto per la salute mentale. Le necessità di salute mentale durante la pandemia sono state poco affrontate e i chatbot possono mitigare a breve termine il danno psicologico dovuto all'isolamento, anche se non possono mantenere le conversazioni a livello umano. Studi preliminari hanno sottolineato che i chatbot possono ridurre i disagi mentali, ma i risultati a lungo termine non sono chiari e devono essere sottoposti ad ulteriori indagini.

Rilevanza

Nonostante il grosso potenziale dei chatbot, il rischio di amplificare la disinformazione e la mancanza di precedenti ricerche sull'efficacia, impongono collaborazioni immediate tra i lavoratori della sanità, le aziende, gli accademici e i governi, per far sì che i chatbot dicano la "cosa giusta", in preparazione alla pandemia.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

K. Murphy et al., *Radiology*, May 8 2020

COVID-19 on the Chest Radiograph: A Multi-Reader Evaluation of an AI System

<https://doi.org/10.1148/radiol.2020201874>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Valutazione delle prestazioni del tool CAD4COVID-Xray basato su Deep-Learning per la diagnosi di COVID-19 da immagini Xray del torace (CXR); le immagini di test utilizzate per la valutazione sono state esaminate da 6 esperti il cui responso è stato confrontato con i risultati del sistema di Intelligenza Artificiale (AI).

Metodologia

Il tool CAD4COVID-Xray è basato sul dispositivo AI commerciale CAD4TB (versione 6, certificato CE) utilizzato per la rivelazione della tubercolosi in radiografie frontali del torace. CAD4COVID-Xray è stato riaddestrato (per essere sensibile e specifico alla polmonite) su oltre 22.000 immagini pre-COVID-19 da database pubblico di cui quasi 5.000 etichettate come polmonite. Il sistema è stato successivamente addestrato su ulteriori 994 (provenienti in prevalenza da due centri) di cui circa 50% COVID-19 positive (da test RT-PCR) e 25% da pre-COVID-19. Il test delle prestazioni è stato effettuato su 454 immagini CXR acquisite in pronto soccorso in un singolo ospedale (diverso dai precedenti centri) su altrettanti pazienti sospetti di COVID-19 poi sottoposti a RT-PCR tra 4/marzo e 6/aprile/2020 (circa 50% positivi). Le stesse immagini di test sono state sottoposte all'analisi indipendente e "blind" di 6 radiologi del torace con esperienza da 5 a 30 anni, con assegnazione a 5 categorie di cui una consistente con COVID-19. Sono stati utilizzati test e indicatori statistici consolidati (ad esempio curva Receiver Operating Characteristic, ROC) per il confronto tra risultati AI e consenso dei radiologi.

Risultati

La ROC prodotta con lo strumento di AI tende a sovrastare le risposte degli esperti, ad eccezione della regione a bassa sensibilità/alta specificità. Questo si riflette in qualche modo nei valori predittivi (Positivi-PPV e Negativi-NPV): le performance del sistema AI, al diminuire della sensibilità (85-75-60%), si mantengono sempre superiori o confrontabili in PPV (68-77-80%) rispetto al consenso dei 6 radiologi (56-72-79%) mentre si invertono in NPV (81-76-69%) rispetto a (72-78-78%) del consenso. In relazione allo standard di riferimento RT-PCR lo strumento di AI offre una sensibilità di 85% e specificità di 61%. Gli autori ribadiscono i limiti dello studio: il *dataset* di addestramento è limitato in numero di casi COVID-19 e rapporto sul totale (10% delle immagini complessive); il *dataset* di test proviene da un solo istituto, riducendo la rappresentatività; lo standard di riferimento RT-PCR soffre di una bassa sensibilità (intorno al 70%).

Rilevanza

Articolo scientificamente valido; i risultati sono sostanzialmente in linea con l'attuale letteratura, su una statistica per quanto limitata comunque indicativa. Interessante la metodologia con il riadattamento di un sistema già certificato e ri-addestrato su molte immagini pre-COVID-19.

Scheda redatta da:

Evaristo Cisbani, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

Y. Oh et al., *IEEE transactions on medical imaging*, 8 Maggio 2020

Deep Learning COVID-19 Features on CXR using Limited Training Data Sets

<http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2020.2993291>

recensione su preprint arXiv:

<https://arxiv.org/abs/2004.05758>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Sviluppo di un approccio originale basato su Neural Network Convolutionale per classificazione immagini raggi X torace (CXR) che si distingue da un'analisi su porzioni (patch) dell'immagine al fine di mitigare il problema del dataset di addestramento limitato. Studio delle prestazioni e confronto con altri modelli AI. Viene anche proposta una visualizzazione di saliency map sull'intera immagine adattata all'approccio a patch.

Metodologia

Le immagini CXR (da sorgenti eterogenee) vengono preprocessate (normalizzazione dei dati), quindi segmentate per estrarre le regioni dei polmoni e del cuore attraverso una prima rete basata su DenseNet. La classificazione in quattro gruppi (normale, tubercolosi, polmonite batterica, polmonite virale incluso COVID-19) è effettuata su patch, anche sovrapposte, dell'immagine originale, selezionate casualmente nella regione polmonare definita dalla segmentazione; in questo modo la dimensione della rete di classificazione (ResNet-18) può essere semplificata e addestrata con meno dati: la classificazione più frequente delle patch è assegnata all'intera immagine. La tecnica Grad-CAM è adattata all'approccio a patch per l'interpretazione della rete. Nell'addestramento, validazione e test, sono utilizzati diversi dataset pubblici per un totale di 502 CXR di cui 180 COVID-19 RT-PCR positivo.

Risultati

Il modello offre sui dati di test sensibilità (recall) intorno a 86% e specificità superiore al 96% (la classificazione non distingue polmoniti COVID-19 da quelle di altri virus). Il modello proposto è stato confrontato con il COVID-Net (sorta di stato dell'arte dei modelli AI su CXR) mostrando accuratezza equivalente, maggiore sensibilità al COVID-19 (100% contro 80%) ma peggiore precisione (77% contro 89%). L'approccio a patch supera in prestazioni l'equivalente modello sull'intera immagine addestrato sugli stessi dati; la saliency map "globale" è correlata ai tipici riscontri radiologici. Molti effetti sono stati analizzati in dettaglio: prestazioni della segmentazione, overfitting nell'addestramento, variazione dei principali meta-parametri, confrontando diversi modelli con quello proposto e provvedendo anche una analisi di alcuni biomarker radiomici sulle patch. Gli autori indicano come possibile applicazione del modello proposto, il suo impiego in un workflow di triage per identificare tra i pazienti con sintomi da COVID-19, quelli con polmonite virale da sottoporre ad ulteriori accertamenti (RT-PCR, TAC al torace), riducendo la pressione verso queste risorse spesso limitate.

Rilevanza

Articolo indubbiamente valido, ricco di dettagli su tutti i fronti: modelli sviluppati, dati utilizzati e risultati ottenuti. La metodologia a patch sembra promettente, tenuto conto della limitata disponibilità di dati e potrebbe essere estesa all'analisi di altre tipologie di immagini; la generalizzabilità dei risultati richiede ulteriori test.

Scheda redatta da:

Evaristo Cisbani, CN TISP ISS

il 15 maggio 2020

Open Development and Clinical Validation Of Multiple 3D-Printed Nasopharyngeal Collection Swabs: Rapid Resolution of a Critical COVID-19 Testing Bottleneck

<http://doi:10.1128/JCM.00876-20>

x Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

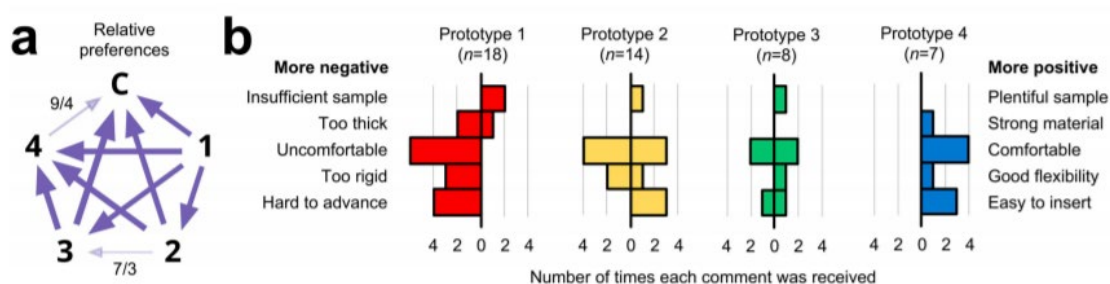
Obiettivo

Obiettivo dello studio è dimostrare la versatilità di tamponi con impronta 3D come soluzione alternativa alla crisi dei tamponi classici. I vantaggi della stampa 3D includono la semplicità, la diffusa disponibilità di stampanti 3D e la capacità di iterare rapidamente i prototipi

Metodologia

Fase I: valutazione preclinica. Un medico di malattie infettive, un patologo clinico (microbiologo clinico) e un terapeuta respiratorio hanno testato ciascun prototipo di tampone per la progettazione e le relative proprietà meccaniche, identificando 4 prototipi. Fase II: Produzione. Sono stati presi in considerazione la stabilità in autoclave ripetendo i test di Fase I su materiali post autoclavati; capacità dichiarata di produrre 10⁴ tamponi/d con preavviso di una settimana. Fase III: Prove sul campo. COVID Swab è una prova adattativa per valutare le prestazioni dei prototipi rispetto al controllo. Il 16 maggio 2020 i partecipanti con sospetto per COVID -19 programmati per il test standard RT-PCR per SARS-CoV-2 con tampone di controllo classico sono stati sottoposti a tampone con uno dei prototipi.

Risultati



Feedback soggettivo. (a) Round-Robin A-B test delle preferenze di rete tra prototipi 1-4 e controllo. Ogni freccia punta dal meno al più compliant. Il peso della freccia indica la forza della preferenza relativa. Le preferenze erano unanimesi: il primo numero indica il numero di risposte per la direzione indicata dalla punta della freccia, il secondo numero indica il numero di risposte che avevano la preferenza opposta. Il peso della freccia è proporzionale alla differenza (ad esempio 7-3 = una preferenza netta di 4). (b) Numero di commenti positivi e negativi ricevuti dal personale dello studio che ha somministrato i tamponi, tabulato per categoria. In ogni diagramma, feedback negativi sono a sinistra dello zero, mentre feedback positivi sono a destra.

Rilevanza

La rilevanza di questo studio sta nella identificazione di tamponi prototipo testati che possono accelerare sensibilmente le procedure di screening diagnostico per il COVID-19.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 16 maggio 2020

The background features three stylized virus particles. One is a solid pink shape on the left, another is a solid orange shape on the right, and a third is a light blue outline shape in the center. A thin blue horizontal line is positioned below the word 'area'.

area

TELEMEDICINA

Capra R, Mattioli F. *J Neurol* (2020).

Tele-health in neurology: an indispensable tool in the management of the SARS-CoV-2 epidemic

<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09898-x>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Illustrare gli esempi di tele-salute in pazienti neurologici non acuti, che gli autori hanno implementato nel periodo febbraio-aprile 2020 a Brescia, nel centro di Sclerosi Multipla di Neurologia dell'Ospedale Montichiari e nell'Unità di Neuropsicologia degli Spedali Civili ASST.

Metodologia

Vengono descritte le procedure di tele-salute adottate con i pazienti di diversa patologia. Per i servizi di tele-salute è stato organizzato un meccanismo di rimborso dagli ospedali, con il sistema sanitario regionale.

Risultati

Pazienti con sclerosi multipla (SM) trattati con farmaci modificanti la malattia. Il 6,1% dei 1071 pazienti con SM, sono stati contagiati da SARSCOV-2 e sono stati trattati a casa. Sono state inviate e-mail per fornire istruzioni sulla protezione dalle infezioni ed e-mail specifiche a pazienti prescritti con ocrelizumab, alemtuzumab e cladribina, per rafforzare la loro motivazione alla terapia. Il contatto telefonico con i pazienti avveniva due volte al giorno per registrare i parametri respiratori e la curva termica.

Pazienti con demenza o morbo di Parkinson. Mail e telefonate sono state essenziali per monitorare e trattare i disturbi comportamentali o il delirio nei pazienti con demenza e deficit motorio.

Pazienti con sclerosi multipla, pazienti con post-ictus e post-traumatici con danno cognitivo. Le valutazioni formali neuropsicologiche sono state eseguite da remoto condividendo gli strumenti dei test che non richiedevano una gestione specifica del materiale. Sono stati impartiti esercizi (reperibili nel cloud del neurologo o del paziente) per l'allenamento del parlato e cognitivo ed effettuati spesso con l'aiuto di un *caregiver*.

È stato notato con interesse che è stata accettata dai pazienti una maggiore frequenza di trattamenti di afasia e di riabilitazione cognitiva a settimana (4/settimana) contro i soliti 2 o 3/settimana, forse a causa del trasporto non necessario dei pazienti e della maggiore facilità organizzativa.

Rilevanza

La tele-salute qui descritta è risultata efficace per i pazienti e accettata, e ha permesso di risparmiare risorse sanitarie, pertanto, oltre all'emergenza COVID-19, dovrebbero essere implementata anche per la normalità, in particolare per le persone croniche e vulnerabili e per rendere il settore sanitario più resiliente.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 15 maggio 2020

Addie Middleton et al., *Phys Ther* 2020 May 5; pzaa089

COVID-19 Pandemic and Beyond: Considerations and Costs of Telehealth Exercise Programs for Older Adults With Functional Impairments Living at Home-Lessons Learned From a Pilot Case Study

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32372072>

DOI: 10.1093/ptj/pzaa089

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo scopo di questo studio è di descrivere il processo ed il costo di erogazione di un programma di esercizi di teleassistenza sincrona condotto da un fisioterapista e dedicato all'anziano con fragilità dovuta a limitazioni funzionali. L'interesse verso questi programmi è dovuto al fatto che possono aiutare ad alleviare alcuni degli effetti dannosi del distanziamento sociale e della quarantena sugli adulti ed in particolare sugli anziani a rischio di declino.

Metodologia

Ci si è focalizzati su un programma di teleassistenza in fisioterapia di 36 sessioni con 1 partecipante. Sono state documentate in dettaglio le attività coinvolte in ciascuna fase del programma di esercizi di teleassistenza, insieme alle considerazioni ed i commenti dei pazienti. Sono stati monitorati i costi che sono funzione sia della variabile tempo che della tipologia dell'attività svolta nell'ambito del programma. In particolare è stata impostata anche una classificazione dei costi che dipende dallo sviluppo e consegna del programma, dalla sessione e dal partecipante.

Risultati

È stato sviluppato un "diario di bordo" con le considerazioni sui partecipanti e sui fornitori coinvolti nello sviluppo e nella fornitura del programma di esercizi di teleassistenza sincrona per gli anziani con disabilità funzionali. Sono state riportate le risorse utilizzate, i costi fissi e variabili, le stime dei costi per sessione e il costo totale per persona. Dallo studio si evidenzia sia l'efficacia sia la portabilità del modello nonché la ragionevolezza dei costi stimati.

Rilevanza

Articolo molto interessante che evidenzia come i fisioterapisti hanno un ruolo importante nell'attuale pandemia di COVID-19 nella riabilitazione motoria ed in particolare nel supporto di soggetti che sono a rischio di declino funzionale durante i periodi di distanziamento sociale e quarantena. Le lezioni apprese dall'esperienza di questo studio possono fornire indicazioni strategiche a ricercatori e clinici sul processo e sui costi di sviluppo e consegna di un programma di esercizi di teleassistenza per gli anziani con disabilità funzionali.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

The Challenges of COVID-19 for People Living With Diabetes: Considerations for Digital Health

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392473>

DOI: 10.2196/19581

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Commentary

Obiettivo

Gli autori hanno proposto il loro studio per esplorare come la digitalizzazione possa aiutare a colmare lacune e oneri all'interno della comunità che si muove attorno al diabete durante la pandemia di COVID-19. Come è noto il diabete influenza la gravità dell'infezione da COVID-19 a causa di alcuni fattori quali il controllo glicemico, la farmacodinamica dei farmaci, gli effetti del distanziamento sociale e dell'accesso all'insulina. La salute digitale, dall'inglese *Digital Health* (DH) può migliorare i risultati della gestione del diabete attraverso l'abilitazione delle cure a distanza al posto delle visite in presenza. L'obiettivo specifico dello studio è proprio descrivere come la pandemia di COVID-19 potrebbe introdurre un impulso importante nell'utilizzo della DH in diabetologia e accelerare l'applicazione clinica di routine degli strumenti digitali.

Metodologia

La metodologia permette di raggiungere l'obiettivo attraverso una interessante analisi dello stato dell'arte dell'introduzione della DH in diabetologia che si basa anche su 55 interessanti e aggiornati riferimenti scientifici (tra pubblicazioni e documentazione online).

Risultati

Gli autori evidenziano come le applicazioni degli strumenti digitali (App ed accessori integrati) possano efficacemente permettere una *self-therapy* e produrre miglioramenti clinicamente significativi nel controllo glicemico, facilitando la cattura dei dati del dispositivo assegnato al paziente per il monitoraggio del diabete. Tuttavia evidenziano anche che, sia la capacità di condividere questi dati con la clinica, per informare l'assistenza virtuale da remoto, che la capacità di migliorare il *coaching* del paziente diabetico in remoto rimangono ancora una sfida. Occorre, secondo gli autori, rinunciare alle sofisticazioni tecniche ed introdurre semplificazione importanti per utilizzare sistematicamente i dati dei dispositivi remoti e/o per visite virtuali o altre interazioni. Gli autori auspicano una stretta collaborazione tra la comunità diabetologica mondiale in questo ambito per limitare l'impatto della pandemia sulle persone che vivono con il diabete.

Rilevanza

Contributo interessante focalizzato sulla diffusione della DH in diabetologia in era Covid-19. Ancora una volta si torna ad evidenziare come esistano da un lato strumenti digitali che permettano una *self-therapy* in questo ambito, ma che sia importante amplificare lo sviluppo e la diffusione di reti di continuità della cura in grado di navigare attraverso la rete, adeguate ed efficaci.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 15 maggio 2020

Tucker Annis et al., *J Am Med Inform Assoc* 2020 May 11;ocaa097

Rapid Implementation of a COVID-19 Remote Patient Monitoring Program

<https://academic.oup.com/jamia/advance-article/doi/10.1093/jamia/ocaa097/5835871>

DOI: 10.1093/jamia/ocaa097

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La pandemia di COVID-19 ha imposto delle regole ferree di distanziamento sociale. Le tecnologie per il monitoraggio remoto sviluppate in ambito telemedico possono fornire un supporto importante nella misura di parametri fisiologici su soggetti riducendo i rischi di esposizione al contagio. Alla luce di quanto premesso emergono gli obiettivi degli autori che sono quelli di descrivere le prime valutazioni sulla loro esperienza diretta in questo ambito, relativa ad una loro soluzione proposta per il monitoraggio remoto di pazienti con sintomi COVID-19, che coinvolge anche la tecnologia sviluppata in ambito educativo.

Metodologia

La metodologia descritta nello studio destinato ai pazienti con sintomi COVID-19 si basa su una soluzione proposta dagli autori per il monitoraggio remoto denominata *GetWell Loop*. La soluzione ha coinvolto i pazienti e ha fornito materiale didattico e la possibilità di condividere *online* anche le eventuali preoccupazioni. Sono stati utilizzati strumenti tipici della cura e monitoraggio a distanza, oggi chiamati di "medicina virtuale" ed hanno collaborato per gli aspetti comunicativi gli studenti di medicina.

Risultati

Gli autori riportano i dati di applicazione del loro sistema: tra il 18 marzo e il 20 aprile 2020, 2.255 pazienti su 3.701 (60,93%) con sintomi COVID-19 sono stati arruolati, dando luogo a oltre 2.303 allarmi, 4.613 messaggi, 13 ricoveri in ospedale e 91 visite al pronto soccorso. Come in ogni studio serio è stato condotto un sondaggio sulla soddisfazione che ha mostrato il forte gradimento del programma. I risultati da un punto di vista generale testimoniano come: (a) questo programma abbia fornito un'esperienza sicura e soddisfacente per i pazienti riducendo al minimo l'esposizione al virus SARS-CoV-2 e l'utilizzo dell'assistenza sanitaria in presenza; (b) il monitoraggio remoto del paziente sembri essere un approccio efficace per la gestione dei sintomi di COVID-19 direttamente a casa.

Rilevanza

Contributo interessante focalizzato sugli sviluppi del monitoraggio remoto in ambito telemedico in era COVID-19. Il monitoraggio remoto può essere considerato il primo settore ad essere stato storicamente affrontato in ambito telemedico tant'è che all'inizio non si parlava di telemedicina ma di biotelemetria. Ora, è entusiasmante, come evidenzia lo studio, vedere a distanza di decenni dalle prime applicazioni di biotelemetria, gli sviluppi in questo ambito in era COVID-19.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 15 maggio 2020

Gary D. Lewis et al., *Adv Radiat Oncol* 2020 May 8

Long-term Institutional Experience With Telemedicine Services for Radiation Oncology: A Potential Model for Long-term Utilization

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452109420300944>

DOI: 10.1016/j.adro.2020.04.018

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Con lo sviluppo della pandemia di COVID-19, i dipartimenti sanitari e di radio-oncologia hanno iniziato a integrare i servizi di telemedicina per praticare il distanziamento sociale e ridurre al minimo le possibilità di diffusione della malattia. Data la gravità di questa pandemia, probabilmente l'approccio avrà un impatto fondamentale per gli anni a venire. L'obiettivo degli autori, che lavorano in questo ambito in un dipartimento di radio-oncologia che utilizza i servizi di telemedicina da molti anni, è quello di disseminare la propria esperienza di *preparedness* telemedico, al fine di esportarla verso altre realtà sanitarie, dove può essere utile, sia per la valutazione clinica, che per l'assistenza ai pazienti.

Metodologia

Lo studio da un punto di vista metodologico si sviluppa in due passaggi. Il primo passaggio affronta le potenzialità della telemedicina nel settore medico della radio-oncologia. Il secondo passaggio consiste nella descrizione, da parte degli autori della propria realtà ospedaliera per quanto riguarda le soluzioni telemediche implementate in termini architetturali e di protocolli, esempio importante di *preparedness* metodologico.

Risultati

Gli autori riportano tra i risultati la loro esperienza. Il programma di telemedicina (già attivo in precedenza) della loro istituzione, fornisce in era COVID-19 servizi clinici per una serie di località remote e rappresenta la più grande rete di telemedicina al mondo, con oltre 300 siti e 60.000 incontri di pazienti all'anno. Evidenziano inoltre anche, come in era pre-COVID-19, nel loro dipartimento di oncologia radiologica, ogni anno si tenessero già oltre 200 incontri di pazienti, tramite telemedicina. Si sono mostrati inoltre nello studio il grande apprezzamento e la grande soddisfazione per questi incontri, che di fatto eliminano le barriere spaziali e temporali. Sulla base della esperienza diretta, gli autori rimarcano che la telemedicina si dimostra uno strumento eccellente ed economico per fornire un *follow-up* a lungo termine per i pazienti, specialmente per coloro che vivono lontano nelle aree rurali o servite con difficoltà dal sistema sanitario.

Rilevanza

Studio interessante focalizzato in un settore medicale particolarmente importante della medicina, la radio-oncologia, che testimonia con grandi numeri l'utilità dello strumento telemedico per garantire l'erogazione di un equo ed efficace servizio sanitario e l'importanza del *preparedness* in questo ambito.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 15 maggio 2020

Dominik Linz et al., *Eur Heart J* 2020 May 7;ehaa404

TeleCheck-AF for COVID-19

<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa404/5831706>

DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa404

X Articolo Editoriale lettera Rassegna X altro Comunicazione

Obiettivo

Lo scopo di questo studio è di descrivere la tecnologia e la destinazione di impiego di un progetto di telemedicina focalizzato in mobile-health (*mHealth*), lanciato durante la pandemia e focalizzato sul settore del monitoraggio remoto di parametri cardiologici. In particolare lo studio è svolto nell'ambito di un progetto europeo in ambito *mHealth* ed ha lo scopo di facilitare la gestione della fibrillazione atriale mediante teleconsulto durante la pandemia di COVID19.

Metodologia

La comunicazione si basa su una metodologia che poggia essenzialmente su una tecnica narrativa/descrittiva utilizzata per descrivere attraverso un report lo studio, sviluppato nell'ambito di un progetto europeo in *mHealth*. Alcune immagini interessanti sono a corredo.

Risultati

Il progetto proposto si chiama TeleCheck-AF (sito web ESC: bit.ly/34R2F65); è stato lanciato il 4 aprile 2020. Incorpora tre componenti importanti: (i) un teleconsulto strutturato ("Tele"); (ii) un'infrastruttura di monitoraggio della frequenza cardiaca e del ritmo su richiesta, basata su App ("Check"); e (iii) una gestione della fibrillazione atriale (AF: acronimo in inglese) completa. L'infrastruttura di monitoraggio della frequenza cardiaca e del ritmo, attivabile su richiesta, si basa su un'App per smartphone marcata CE (www.fibrichcek.com) che utilizza la tecnologia fotopleletismografia attraverso la fotocamera integrata che consente il monitoraggio della frequenza cardiaca e del ritmo dei pazienti prima e durante il teleconsulto. Ai pazienti viene spiegato perché e come scaricare l'App del telefono cellulare e misurare la frequenza cardiaca e il ritmo tre volte al giorno ed annotare gli eventuali sintomi. Un QR-code attiva l'App e la collega a un *cloud* protetto accessibile dal medico curante. Questo approccio in *mHealth* consente ai medici di utilizzare i dati relativi alla frequenza cardiaca e al ritmo per le decisioni terapeutiche e impedisce la raccolta di dati non necessari che sarebbero associati al monitoraggio continuo del ritmo a lungo termine.

Rilevanza

Studio molto interessante che riporta un progetto europeo su una problematica medica molto importante: la fibrillazione atriale. Tale contributo si sviluppa interamente sulla nuova frontiera della telemedicina, l'*mHealth*, ed è di sicuro interesse per ricercatori, clinici e *stakeholder* operanti in questo settore.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

Ameet Doshi et al., *J Hosp Med* 2020 May;15(5):302-304

Keep Calm and Log On: Telemedicine for COVID-19 Pandemic Response

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379036>

DOI: 10.12788/jhm.3419

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Prospettive del sistema sanitario

Obiettivo

Gli autori tutti americani ricordano come la pandemia di COVID-19 abbia creato una sfida sistemica per le risorse sanitarie in tutta la loro nazione. Mentre gli ospedali continuano a essere in prima linea, le organizzazioni possono sfruttare la telemedicina per supportare i loro pazienti, proteggere i loro medici e preservare risorse importanti. Si evidenzia come la creazione di un programma di assistenza virtuale è complessa e richiede un significativo supporto operativo e si riporta in modo chiaro l'obiettivo degli autori che è quello di descrivere la propria esperienza diretta nel cambiamento del proprio ambiente di lavoro con l'apertura (graduale con l'avanzare della preoccupazione per la pandemia) verso la telemedicina.

Metodologia

La metodologia poggia innanzitutto su una interessante base di riferimenti scientifici aggiornati al momento della diffusione della pandemia. L'analisi prospettica è divisa in alcune sezioni specifiche che descrivono i cambiamenti di apertura verso la telemedicina con particolare attenzione anche ai requisiti operativi ed alle considerazioni di tipo finanziario.

Risultati

Gli autori descrivono la loro organizzazione, distribuita nel territorio del Minnesota, così come è strutturata in questo momento dopo la diffusione della pandemia. La struttura attualmente utilizza la telemedicina per fornire copertura medica ospedaliera dopo l'orario di lavoro dalle 18:00 alle 08:00 in cinque ospedali rurali e ad accesso critico. Vengono anche utilizzati a casa dei laptop forniti dall'azienda. Le tele-visite sono effettuate con software video aziendali e stetoscopi digitali commerciali. Nell'ultimo mese, in particolare, l'attività è stata incrementata in alcuni settori dell'organizzazione, aggiungendo telecamere Web alle workstation mobili esistenti e acquistando laptop aggiuntivi per i nuovi provider di telemedicina. Tra i principali ostacoli che sono stati riscontrati sono inclusi i costi, le problematiche di gestione delle credenziali in più siti ed i collaudi delle apparecchiature. Tuttavia, si è comunque riusciti a superare questi ostacoli nell'espansione della infrastruttura di telemedicina per il supporto durante questo periodo cruciale.

Rilevanza

Articolo molto interessante che è anche una testimonianza di come con un giusto approccio ed entusiasmo organizzativo si possa migrare con rapidità verso una organizzazione ospedaliera basata sulla telemedicina.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

Rescheduling of Clinical Activities and Teleconsulting for Public Dermatology. Two Prompt Answers to COVID-19 Emergency

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijd.14920>

DOI: 10.1111/ijd.14920

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli autori tutti italiani, che lavorano nel settore della dermatologia ricordano i primi momenti della diffusione della pandemia in Italia ed evidenziano subito l'obiettivo della loro lettera che è quello di descrivere i mutamenti dell'organizzazione lavorativa nella loro struttura che è l'Istituto Dermatologico di San Gallicano.

Risultati

Gli autori nella lettera evidenziano in dettaglio i mutamenti organizzativi ed in particolare come:

- Tutte le visite ambulatoriali non urgenti, come quelle per le procedure cosmetiche, le condizioni allergologiche non acute, l'acne e i disturbi cronici della pelle, siano state rinviate o cancellate.
- Tutti i dermatologi, gli infermieri e gli altri operatori sanitari siano tenuti ad indossare tute, maschere e guanti protettivi durante le attuali procedure cliniche anche in conformità con le raccomandazioni SIDEMAST (Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmissibili) relative all'emergenza del coronavirus.
- Nel Centro, le attività di screening per le infezioni trasmesse per via sessuale (IST) siano state temporaneamente sospese per limitare la permanenza dei pazienti delle sale di attesa e di consultazione.
- Siano state garantite solo visite programmate per attività clinica in corso e condotte secondo le rigide norme per il controllo ambientale antidiffusione di SARS-CoV-2.

Per quanto riguarda specificamente gli aspetti organizzativi basati sulla telemedicina gli autori evidenziano che con riferimento temporale alla data di sottomissione del loro studio: (A) durante l'ultima settimana due stazioni di pre-triage sono state sistemate presso i principali ingressi dell'Istituto, dove sono stati posizionati anche dei sistemi per rilevare segni di febbre con pistole termometriche; (B) è stata inoltre lanciata una piattaforma WEB di teledermatologia per rispondere alle esigenze di consultazione di pazienti esterni con condizioni dermatologiche lievi e non di emergenza. Le procedure per accedere a questo teleconsulto sono state prontamente illustrate sul sito web istituzionale e sulle pubblicità radiofoniche e televisive. Il sistema si basa su un processo di contatto tattile asincrono tra paziente e dermatologo. La risposta del personale dell'Istituto è garantita entro 24 ore dalla chiamata

Rilevanza

Contributo italiano molto interessante. La teledermatologia in questo periodo di diffusione dell'epidemia di COVID-19 sta trovando un grande impiego per garantire la continuità della cura e minimizzare i rischi di contagio. Anche in Italia nelle realtà di eccellenza in questo settore medico ci si è mossi in questa direzione come testimoniano le interessanti iniziative descritte nello studio.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

Ding XR et al., *IEEE Rev Biomed Eng.* 2020 May 11

Wearable Sensing and Telehealth Technology with Potential Applications in the Coronavirus Pandemic

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32396101>

DOI: 10.1109/RBME.2020.2992838

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'obiettivo di questo articolo è rivedere in ambito bioingegneristico le tecnologie e i sistemi utilizzabili con vari scenari applicativi per la gestione della crisi COVID-19. L'articolo si concentra in particolare su: 1) i dispositivi indossabili (*wearable*) sia per monitorare le popolazioni a rischio e quelle in quarantena, sia per valutare lo stato di salute degli operatori sanitari e del personale amministrativo, sia per facilitare i processi di *triage* per il ricovero in ospedale; 2) i sistemi di rilevamento digitali per monitorare pazienti con sintomi relativamente lievi ma la cui situazione clinica potrebbe improvvisamente peggiorare e 3) le tecnologie di telemedicina per il monitoraggio e la diagnosi remoti della pandemia di COVID-19 e delle malattie correlate. Infine, vengono evidenziate ulteriori sfide e opportunità per le future direzioni di sviluppo.

Metodologia

La metodologia affronta la tematica con un approccio proveniente dalla ingegneria biomedica dedicando tre sezioni specifiche ai tre argomenti (1-3) introdotti negli obiettivi. Lo studio è affrontato con un approccio metodologico che poggia sulle scienze fisiche ed ingegneristiche ed è pertanto orientato a figure professionali che lavorano nel settore della fisica medica e dell'ingegneria biomedica e/o clinica.

Risultati

Gli autori riportano esempi importanti di: dispositivi indossabili (*wearable*) con prospettive interessanti per monitorare le popolazioni a rischio di contagio; di sistemi di rilevamento digitali, con particolare attenzione agli aspetti circuitali e sensoristici; tecnologie di telemedicina per il monitoraggio e la diagnosi a distanza (con particolare attenzione agli aspetti dell'ingegneria informatica quali i protocolli trasmissivi e gli standard di rete) utili per il monitoraggio da remoto della pandemia di COVID-19 e delle malattie correlate.

Rilevanza

Contributo interessante di tipo ingegneristico-biomedico che affronta in uno studio di ampio respiro l'utilizzo delle tecnologie e dei sistemi bioingegneristici in applicazioni telemediche, per affrontare le problematiche dovute alla pandemia di COVID-19. I contenuti possono essere di ispirazione per i ricercatori che lavorano in ambito bioingegneristico.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 15 maggio 2020

The Use of eHealth for the Care of Patients With Diabetes in Connection to the COVID-19 Pandemic

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32375494>

DOI: 10.1177/1932296820922623

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Commentary

Obiettivo

Gli anziani, a causa dell'aumentato rischio di infezione da COVID-19, sono incoraggiati attualmente ad evitare inutili contatti sociali oltre a quelli che vivono nella stessa famiglia. Per i pazienti diabetici, come per altri ci potrebbe essere il rischio di essere infettati da COVID-19 quando si frequenta una clinica ambulatoriale, tenendo anche in conto il fatto che per molti pazienti il trasporto pubblico è l'unico mezzo disponibile per recarsi dai loro medici referenti per l'assistenza sanitaria presso la clinica diabetologica. Questo potrebbe diventare un ostacolo per gli anziani con diabete per quanto riguarda la partecipazione alle consultazioni programmate sul diabete con il proprio operatore sanitario. Sulla base di queste considerazioni emergono gli obiettivi dello studio che sono: (a) evitare un impatto negativo della pandemia sulla cura del diabete (in particolare sugli anziani); (b) affrontare le soluzioni tecnologiche disponibili per evitare ciò, basate essenzialmente su mobile-health (*mHealth*)

Metodologia

Lo studio è strutturato in tre polarità. La prima polarità introduce l'*mHealth* da un punto di vista generale. La seconda polarità si focalizza sulle applicazioni di *mHealth*. La seconda polarità elenca le potenzialità di tali applicazioni in questo momento. È presente anche una interessante base di riferimenti scientifici aggiornati al momento della diffusione della pandemia.

Risultati

Gli autori della lettera evidenziano come molte App mobili incorporano misuratori di glicemia. Inoltre, il monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale e il monitoraggio della glicemia flash a scansione intermittente sono sempre più utilizzati come sistemi di monitoraggio aggiuntivo e/o alternativo all'auto-monitoraggio per prendere decisioni sulla terapia. Questi sistemi possono essere oggi facilmente reperiti, tuttavia gli autori evidenziano come sia importante l'utilizzo di tali sistemi all'intero di reti sanitarie e/o di supporto qualificate a garanzia di una cura efficace e della gestione dei dati nel rispetto delle norme vigenti.

Rilevanza

Contributo molto interessante che evidenzia come l'*mHealth* possa rappresentare una risposta efficace in questo momento in diabetologia per garantire la continuità della cura a patto che venga inserito in reti di assistenza qualificate.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 13 maggio 2020

Scott N Grossman et al., *Neurology* 2020 May 1

Rapid Implementation of Virtual Neurology in Response to the COVID-19 Pandemic

<https://n.neurology.org/content/early/2020/04/28/WNL.0000000000009677>

DOI: 10.1212/WNL.0000000000009677

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La pandemia di COVID-19 sta causando un forte disorientamento sociale in tutto il mondo, una grande disfunzione operativa ed economica e alti tassi di morbilità e mortalità. Per dare una risposta a questo le pratiche mediche stanno controbattendo sviluppando, diffondendo e implementando cambiamenti senza precedenti nell'erogazione dell'assistenza sanitaria. La telemedicina si è rapidamente spostata in prima linea nella pratica clinica per via della crescente necessità di strategie di prevenzione e mitigazione delle problematiche emerse. Alla luce di quanto premesso emerge l'obiettivo dell'articolo che è quello di descrivere la trasformazione organizzativa nel dipartimento di neurologia dove lavorano gli autori, dove si è passati da visite ambulatoriali in presenza a una pratica di neurologia in gran parte basata sulla telemedicina, e quindi su un approccio di tipo virtuale ai pazienti, in risposta alla pandemia di COVID-19.

Metodologia

Viene raggiunto l'obiettivo attraverso sia una solida base di riferimenti scientifici aggiornati al periodo della pandemia, sia attraverso una articolata descrizione del modello di telemedicina corredata da due tabelle descrittive, che forniscono un supporto molto interessante ed utile al lettore.

Risultati

Lo studio evidenzia come due fattori chiave hanno permesso il rapido impiego dell'architettura telemedica per l'interazione virtuale nel Dipartimento. Il primo fattore è una infrastruttura informatica consolidata che supporta in modo virtuale i servizi di assistenza urgente attraverso sia i dispositivi mobili del medico che quelli del paziente stesso. Il secondo fattore è la configurazione di una *flowchart* informatica virtuale (FIV), corredata da una suite di applicazioni e di cartelle cliniche elettroniche interconnesse su diversi tipi di dispositivi. Tale FIV di fatto implementa un protocollo di gestione ottimale del paziente attraverso l'architettura. Un prodotto importante dello studio sono: (a) la descrizione delle sessioni di teleneurologia basate su connessioni audio e video sincrone sicure ed integrate; (b) la descrizione di come vengono eseguiti gli esami neurologici virtuali inclusa la documentazione, la codifica e la fatturazione di questi servizi telemedici.

Rilevanza

L'articolo è particolarmente interessante sia perché affronta l'introduzione della telemedicina in un settore medico particolarmente importante, quello della neurologia, sia perché lo fa riportando una esperienza diretta degli autori. Lo studio è sicuramente utile per gli operatori sanitari, i ricercatori e gli *stakeholder* operanti nel delicato settore della neurologia.

Scheda redatta da: Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 6 maggio 2020

The background features three stylized virus particles. One is a solid pink shape on the left, another is a solid orange shape on the right, and a third is a light green outline shape in the center. A thin blue horizontal line spans the width of the page, passing through the word 'area'.

area

TERAPIA

FM Beloncl, B Pavlovsky, C Desprez, N Fage, PY Olivier, PAsfar, JC Richard and A Mercat *I. Ann. Intensive Care* (2020)

Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome

<https://doi.org/10.1186/s13613-020-00675-7>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo scopo di questo studio prospettico è quello di descrivere le caratteristiche della meccanica respiratoria delle ARDS associate alla SARS-CoV-2 e, in particolare, se i pazienti sono reclutabili per la PEEP (positive end-expiratory pressure)

Metodologia

I pazienti ricoverati dal 18 marzo 2020 al 2 aprile 2020 presso la terapia intensiva medica dell'ospedale universitario di Angers e intubati per ARDS associato a SARS-Cov-2 sono stati inclusi in modo prospettico entro 24 ore dall'intubazione. L'ARDS è stato definito secondo i criteri di definizione di Berlino [3]. L'infezione da SARS-CoV-2 è stata confrontata con il test in tempo reale della RT-PCR su tamponi nasali o campioni del tratto respiratorio inferiore (lavaggio broncoalveolare o aspirato endotracheale). I criteri di esclusione erano l'età inferiore a 18 anni, pneumotorace e uso dell'ossigenazione extracorporea della membrana (ECMO).

Risultati

I principali risultati della presente serie di casi potrebbero essere riassunti come segue: (1) la maggior parte di questi ARDS associati a SARS-Cov2 presentano CRS statici relativamente conservati e sono considerati potenzialmente reclutabili in base al rapporto R/I subito dopo l'intubazione; (2) in nessun individuo i valori del rapporto PaO_2 / FiO_2 e il CRS statico misurati con PEEP alta o bassa, né i cambiamenti di questi parametri con il cambiamento di PEEP consentono di identificare pazienti altamente reclutabili o scarsamente reclutabili; (3) tra i pazienti inizialmente considerati poco reclutabili, alcuni diventano altamente reclutabili 5 giorni dopo. Da notare, che l'aumento del rapporto PaO_2 / FiO_2 con PEEP in pazienti scarsamente reclutabili può essere spiegato, almeno in parte, da una potenziale riduzione della gittata cardiaca indotta da PEEP che potrebbe aver contribuito a ridurre la frazione di shunt. Piuttosto che l'opposizione schematica di due fenotipi, i risultati di questo lavoro suggeriscono che il reclutamento con PEEP in questi pazienti deve essere valutato individualmente poiché può variare ampiamente in base alla presentazione clinica iniziale e all'evoluzione del decorso del tempo in corso di trattamento.

Rilevanza

In questa serie di ARDS associate alla SARS-CoV-2, la valutazione precoce della meccanica respiratoria (a 15 e 5 cmH₂O di PEEP) e il calcolo del rapporto R/I hanno dato luogo ad un mix di pazienti altamente reclutabili e scarsamente reclutabili. Le presenti osservazioni suggeriscono che una valutazione sistematica del rapporto R/I può essere utile per guidare l'impostazione iniziale di PEEP nel contesto di ARDS associato a SARS-CoV-2, ma bisogna prestare attenzione e si suggeriscono approcci individuali in quanto non esiste una definizione netta di paziente reclutabile per la PEEP.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 15 maggio 2020

Geleris J, et al., *N Engl J Med.* 2020 May 7

Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410>

DOI: 10.1056/NEJMoa2012410

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Durante l'attuale emergenza sanitaria causata dalla pandemia COVID-19, la *Food and Drug Administration* americana ha autorizzato in via straordinaria l'uso dell'idrossiclorochina nei pazienti COVID-19 gravi, sebbene mancassero ancora delle prove formali che ne dimostrassero l'efficacia terapeutica. L'obiettivo dello studio è stato quello di verificare l'efficacia di questo farmaco in una coorte di pazienti COVID-19.

Periodo considerato: 7 marzo al 8 aprile 2020 (*follow-up* fino al 25 aprile), area geografica: New York, USA.

Metodologia

Questo studio osservazionale ha valutato se il trattamento farmacologico con l'idrossiclorochina determinasse un maggior ricorso all'intubazione dei pazienti COVID-19 o influisse sul numero dei decessi. Sono stati valutati 1446 pazienti COVID-19 e di questi, 70 sono stati esclusi dall'analisi perché intubati, deceduti o dimessi entro le prime 24 ore dall'arrivo in ospedale. Dei restanti 1376 pazienti, 811 (il 58,9%) sono stati trattati con idrossiclorochina, il 45,8% entro le prime 24 ore dall'arrivo in ospedale, l'85,9% entro le 48 ore. Il decorso dei pazienti trattati con l'idrossiclorochina e di quelli non trattati è stato analizzato statisticamente tramite la regressione di Cox.

Risultati

Al basale, i pazienti COVID-19 trattati con l'idrossiclorochina sono risultati clinicamente "più gravi" di quelli non trattati. Rispetto a tutta la coorte analizzata, 180 pazienti sono stati intubati (tra questi 66 sono deceduti) mentre 166 sono deceduti senza essere stati intubati. Sebbene lo studio non abbia evidenziato nessuna associazione significativa tra l'uso dell'idrossiclorochina ed un maggior ricorso all'intubazione o il decesso dei pazienti, i risultati presentati non supportano l'uso di idrossiclorochina nei pazienti COVID-19.

Rilevanza

Questo studio non ha evidenziato un effetto positivo dell'idrossiclorochina sul decorso di COVID-19. Tuttavia, è stato osservato che l'uso di questo farmaco non favorisce un maggior ricorso all'intubazione dei pazienti, né un maggior tasso di mortalità. Grazie al rigore del metodo ed alla numerosità del campione analizzato, questo studio può dare un contributo significativo al processo di valutazione dell'idrossiclorochina quale possibile farmaco nella terapia anti-COVID-19.

Scheda redatta da:

Antonio Ciaramella, CORI ISS

il 14 maggio 2020

Cyranoski D. *Nature* 2020

China is promoting coronavirus treatments based on unproven traditional medicines

<http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01284-x>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro News

Obiettivo

Discutere il tentativo di promuovere la medicina tradizionale cinese per il trattamento di COVID-19.

Metodologia

Considerazioni personali dell'autore elaborate sulla base di dichiarazioni pubbliche di scienziati e posizioni espresse da funzionari governativi cinesi attraverso i media di Stato.

Risultati

In Cina il governo promuove fortemente i rimedi della medicina tradizionale cinese (TCM, dall'inglese *Traditional Chinese Medicine*) per il trattamento di pazienti COVID-19. Tali rimedi sono anche spediti a Paesi stranieri (Italia e Iran ad esempio), come parte degli aiuti internazionali. Tuttavia, al di fuori della Cina, gli scienziati sostengono che è pericoloso promuovere questi rimedi per i quali non vi sono prove certe di sicurezza e di efficacia. Fonti ufficiali del governo e i media di Stato dichiarano che alcuni rimedi (sotto forma di granuli, miscugli di erbe, soluzioni iniettabili) riducono la gravità dei sintomi e la mortalità dovuti a COVID-19. Anche se alcuni di questi rimedi sono stati oggetto di studi clinici, molti ricercatori sostengono che gli studi non erano disegnati correttamente (sebbene fosse previsto un gruppo di controllo, non erano stati condotti in doppio cieco, ad esempio) e che i risultati non siano quindi affidabili. Questi rimedi sono considerati comunque sicuri dai medici di TCM in quanto sono usati da migliaia di anni, anche se non sono privi di effetti collaterali. Edzard Ernst, un ricercatore inglese in pensione esperto di medicina complementare, ha dichiarato che non vi sono evidenze di efficacia della TCM in COVID-19, e che il suo uso sarebbe non solo non giustificato ma potenzialmente pericoloso. È accaduto che i leader di alcuni Paesi promuovessero rimedi o terapie per COVID-19 per le quali non vi erano prove di efficacia, ma gli scienziati di quei Paesi hanno criticato fortemente certe prese di posizione. Questo non accade in Cina, dove non si dà voce alle critiche alla TCM, e dove l'industria legata alla TCM guadagna miliardi di dollari l'anno e riceve importanti sostegni statali. Anche se è comprensibile la fiducia riposta da alcuni nella medicina complementare, soprattutto in assenza di terapie specifiche per COVID-19, gli stessi dovrebbero essere consapevoli dei rischi. Ad esempio molte di queste preparazioni a base di erbe proposte nelle linee guida del ministero della salute cinese per il trattamento di COVID-19 includono efedra, una pianta contenente pseudoefedrina, uno stimolante che è stato vietato negli USA e in molti stati europei dopo che si sono verificate una serie di morti tra il 1990 e il 2000 tra chi ne faceva uso.

Rilevanza

Sebbene la TCM rappresenti una voce importante dell'esportazione cinese, promuovere nei Paesi esteri il suo uso in questa pandemia sembra azzardato e pericoloso. In Cina le critiche relative all'uso di TCM per COVID-19 non sembra siano accettate. Recentemente un medico di un ospedale della provincia di Hubei è stato censurato e demansionato per aver dichiarato che l'uso di rimedi di TCM per COVID-19 non sono supportate da evidenze scientifiche.

Scheda redatta da: Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 13 maggio 2020

The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-020-01570-8>

DOI: 10.1007/s40520-020-01570-8

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Preprint

Obiettivo

L'ipotesi è che la vitamina D, già descritta come efficace nel proteggere contro infezioni respiratorie acute, possa giocare un ruolo protettivo nei confronti di COVID-19 e che ci sia una potenziale correlazione tra i livelli medi di vitamina D nei vari Paesi con il numero dei casi e la mortalità causata da COVID-19.

Metodologia

Lo studio è stato limitato ai Paesi europei. Sulla base dei dati presenti in letteratura, per ciascun paese sono stati acquisiti i dati dei livelli medi di vit. D, il numero di casi di COVID19/1M e la mortalità/1M alla data dell'8 aprile 2020.

Risultati

E' stata osservata una correlazione negativa tra i livelli medi di vit. D e il numero di casi di COVID19/1M, e la mortalità/1M. Livelli serici di vitamina D inferiori a 30 nmol/L sono considerati carenza grave. I livelli di Vitamina D erano gravemente bassi in Spagna (26 nmol/L), Italia (28 nmol/L) e Svizzera (23 nmol/L). Queste sono anche le popolazioni più gravemente vulnerabili al COVID-19. La concentrazione serica di vitamina D diminuisce drammaticamente con l'avanzare dell'età, particolarmente nella popolazione ricoverata, a causa della diminuita esposizione al sole e la conseguente sintesi cutanea. La popolazione anziana rappresenta anche il gruppo più vulnerabile al COVID-19.

Rilevanza

Il lavoro mostra molti limiti. Il numero dei casi risente del numero dei tamponi effettuati e dalle misure messe in atto dai singoli Paesi per contrastare la pandemia. Anche il numero dei morti può essere influenzato dai diversi approcci nella gestione della malattia. Tuttavia l'ipotesi avanzata è interessante e studi dedicati e robusti sui livelli di vitamina D nei pazienti in relazione al diverso grado di gravità della malattia potrebbero dare risultati importanti in vista di una possibile terapia.

Scheda redatta da: Marina Ceccarini, CN MR ISS

il 12 maggio 2020

Immunomodulation in COVID-19

<https://doi.org/10.1016/>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

La pandemia causata dal coronavirus SARS-CoV-2 continua a diffondersi a livello globale. In attesa di strategie di prevenzione come la vaccinazione, il rapido screening di farmaci nuovi e di farmaci già approvati per altre indicazioni cliniche si spera possa accelerare l'identificazione di una terapia efficace. Molti dei farmaci sotto analisi agiscono per limitare la replicazione virale, altri puntano a ripristinare il controllo della risposta immunitaria patologica innescata dal virus. In questo lavoro, gli autori analizzano in chiave propositiva nuovi possibili approcci di immunomodulazione percorribili per il trattamento di COVID19.

Metodologia

Gli autori passano in rassegna i pochi dati clinici disponibili inerenti i marcatori infiammatori per COVID19 prima di descrivere schematicamente le interrelazioni esistenti tra i diversi pathway infiammatori e la cascata di attivazione scatenata dal legame della proteina Spike di SARS-CoV2 con il recettore Ace2 sulla superficie delle cellule. Sfruttando questa visione d'insieme, e l'esperienza clinica con altre patologie a base infiammatoria, vengono individuati diversi bersagli molecolari per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche contro COVID19, che almeno su base teorica, possono rilevarsi più efficaci di quelli al momento maggiormente attenzionati da parte dei clinici (tra i quali figura l'inibizione di IL-6).

Risultati

Studi osservazionali mostrano che alcune caratteristiche cliniche in COVID19 sono simili a quelle della sindrome da attivazione dei macrofagi (MAS) e della linfocitopenia emofagocita secondaria (HLH). Gli inibitori dell'IL1 sono farmaci 'chiave' nel trattamento della MAS o dell'HLH, e vantano un buon profilo di sicurezza dimostrato anche nel trattamento di donne gravide e bambini. Gli inibitori delle chinasi JAK (Janus Kinase) sono in grado di inibire contemporaneamente più mediatori infiammatori, tra cui IL6 e di IFN γ ; gli effetti avversi sono gestibili grazie alle loro emivite molto brevi. Il Ruxolitinib, già approvato dalla FDA per la malattia da trapianto d'ospite, è stato utilizzato *off-label* per gestire complicanze infiammatorie di varia eziologia. Sia gli inibitori di IL1 e delle JAK sono quindi farmaci potenzialmente utili per un uso a breve termine in pazienti gravi COVID19.

Rilevanza

La comprensione capillare delle relazioni che si instaurano a livello molecolare tra le strategie di sopravvivenza virali e quella di difesa dell'ospite, insieme con lo *screening* di farmaci già approvati per altre indicazioni, può accelerare l'individuazione di terapie efficaci nel setting di COVID19. Gli studi clinici saranno essenziali per determinarne gli effetti su una popolazione eterogenea, monitorando in ciascuna categoria di pazienti il profilo di sicurezza, per garantire che i danni non superino i potenziali benefici. Con la crescente conoscenza dei fenotipi clinici associati a COVID19, gli inibitori JAK e quelli di IL1 emergono prepotentemente come nuovi promettenti candidati terapeutici, il che rende auspicabile una loro rapida verifica sperimentale.

Scheda redatta da:

Alessandro Ascione, CN CF ISS

il 14 maggio 2020

Softic L. et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020

Inhibition of SARS-CoV-2 infection by the cyclophilin inhibitor 2 Alisporivir (Debio 025)

<https://aac.asm.org/content/early/2020/05/05/AAC.00876-20>

DOI:10.1128/AAC.00876-20

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Alisporivir è un analogo di ciclosporina A che inibisce la ciclofilina senza avere effetti immunosoppressivi. *In vitro* ha un'attività antivirale (anche nei confronti di SARS e MERS) a concentrazioni micromolari. L'obiettivo di questo studio è di verificare le proprietà antivirali di Alisporivir nei confronti di SARS-CoV-2 allo scopo di generare una *proof-of-concept* necessaria per l'avvio di uno studio clinico con pazienti COVID-19.

Metodologia

L'efficacia antivirale di Alisporivir è stata valutata in cellule VeroE6 infettate con SARS-CoV-2, isolato clinicamente. DMSO e cloroquina sono stati usati rispettivamente come controllo negativo e controllo positivo. I composti sono stati aggiunti all'inizio dell'infezione e l'RNA virale è stato estratto dal sovranatante dopo 48 ore e quantificato attraverso RT-qPCR.

Risultati

Alisporivir riduce la quantità di RNA virale in modo concentrazione dipendente, con valori di EC₅₀ e di EC₉₀ rispettivamente di 0.46±0.04 e 3.10±1.40 µM. La massima riduzione sia alla concentrazione di 5 µM. Il valore di EC₅₀ per la cloroquina è 0.35±0.02 µM. Né cloroquina né Alisporivir hanno effetti citotossici alle concentrazioni efficaci come antivirali. L'efficacia di Alisporivir è stata confermata con l'immunofluorescenza: cellule VeroE6 sono state infettate per 2 ore in presenza di concentrazioni crescenti di Alisporivir. Dopo la rimozione del virus, le cellule erano mantenute in presenza di Alisporivir per 24 ore e successivamente immunomarcate con un anticorpo anti RNA a doppio filamento (dsRNA). Alisporivir riduce il numero di cellule infettate in modo concentrazione dipendente, con una inibizione completa a 10 µM. L'azione antivirale di Alisporivir si esercita solo se presente anche dopo le fasi iniziali dell'infezione (fino a 3 ore dopo), suggerendo che interferisce con una fase successiva all'ingresso del virus nella cellula.

Rilevanza

I risultati di questo studio dimostrano che Alisporivir agisce come antivirale nei confronti di SARS-CoV-2, fornendo una *proof-of-concept* per l'avvio di uno studio clinico di fase II in pazienti COVID-19. Alisporivir infatti è già stato testato in più di 1800 pazienti durante lo sviluppo clinico per l'epatite C e si è dimostrato essere ben tollerato a dosi con le quali si possono raggiungere concentrazioni paragonabili alla EC₉₀ per l'inibizione di SARS-CoV-2 *in vitro*.

Scheda redatta da:

Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 14 maggio 2020

Toniati P et al., *Autoimmunity reviews* (2020)

Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Valutare l'effetto del trattamento "off label" con tocilizumab in una serie di 100 pazienti affetti da COVID-19 grave e ricoverati presso l'Ospedale di Brescia, in parte in terapia intensiva (43) in parte in reparto per mancanza di posti in terapia intensiva (57). I pazienti mostravano segni di sindrome iperinflammatoria.

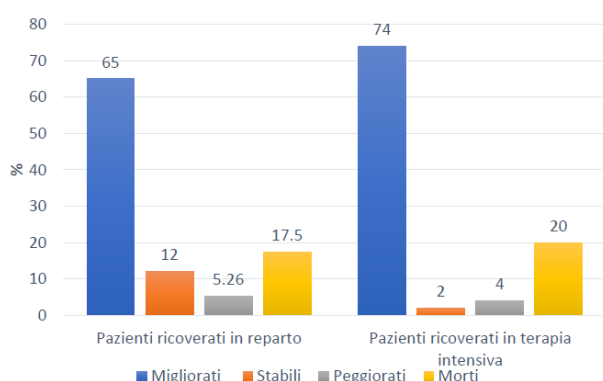
Metodologia

Studio osservazionale. Trattamento "off label" con tocilizumab (8 mg/kg) per due somministrazioni e.v. a distanza di 12 ore. In alcuni casi, a seconda della risposta clinica, somministrazione di una terza dose a distanza di 24 ore dalla seconda. Valutazione condizione respiratoria quantitativa utilizzando un indice numerico sviluppato presso l'ospedale il "Brescia COVID-19 Respiratory Severity Scale", una scala di 9 valori da 0 (paziente asintomatico) a 8 (paziente in condizioni critiche, con intubazione tracheale, ventilazione meccanica e gestione in terapia intensiva).

Risultati

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento è stato osservato un rapido miglioramento delle condizioni cliniche (12-24 ore). La figura riassume le condizioni cliniche ed i dati di laboratorio a 10 giorni dal trattamento.

Condizioni cliniche dei pazienti trattati con tocilizumab a 10 giorni dal trattamento



Esami di laboratorio

	Ingresso	10gg dal trattamento
Linfociti	<1x10 ³ cell /uL	↑
PCR	↑	Nei limiti della norma
Fibrinogeno	↑	Nei limiti della norma
Ferritina	↑	Nei limiti della norma
IL-6	↑	↑
D-dimer	↑	↑

L'osservazione della mancata riduzione del D-dimero dopo trattamento potrebbe indicare una ridotta azione del tocilizumab sui fenomeni da alterata coagulazione

Rilevanza

Dati preliminari ed incoraggianti precedenti allo studio multicentrico AIFA sull'efficacia e tollerabilità del trattamento con tocilizumab nei pazienti con polmonite COVID-19 (TOCOVID-19) 19 marzo 2020

Scheda redatta da: Monica Boirivant, CN RVF ISS

il 13 maggio 2020

Veronese N, L et. al., *Frontiers in medicine* 24 April 2020

Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Nel marzo 2020, sono stati pubblicati su Lancet due commenti nei quali si sconsigliava l'uso dei corticosteroidi nei pazienti con COVID-19 alla luce delle esperienze maturate nel corso della precedente epidemia di SARS-CoV del 2003 che avevano evidenziato un'aumentata mortalità, un aumento del tempo di ricovero nell'Unità di Terapia Intensiva ed un aumento delle sovrainfezioni batteriche e/o fungine nei pazienti trattati con corticosteroidi. In questo studio gli autori hanno eseguito una revisione sistematica della letteratura scientifica degli studi che riportano l'uso di corticosteroidi in pazienti con COVID-19.

Metodologia

Studio in accordo con le linee guida MOOSE e PRISMA. Ricerca bibliografica (fino al 15 marzo 2020) su Embase, PubMed, Web of Science, CNKI, Medline, Cinahl, Toxline, e SCOPUS. Ricerca specifica di report pubblicati e non sull'uso di corticosteroidi nel database Cinese Wan-Fang.

Risultati

Dei 31 studi inizialmente selezionati solo 4 soddisfacevano i criteri di inclusione per l'analisi. Sono 4 studi effettuati in Cina per un totale complessivo di 542 pazienti (55.7% maschi, età media:52 anni). Tutti i pazienti avevano la conferma di infezione da SARS-CoV-2 mediante RT-PCR su tampone faringeo ed in 3 studi su 4 i pazienti mostravano polmoniti in varie forme di gravità. Uno studio includeva pazienti in convalescenza. I risultati di 2 studi su 4 dimostravano effetti negativi dei corticosteroidi sul decorso della malattia con aumento (il doppio) del rischio di ricovero in terapia intensiva nei pazienti acuti e prolungata positività RT-PCR per il virus nei tamponi faringei e nei campioni fecali nei pazienti in convalescenza. Uno studio non mostrava differenze di decorso fra i pazienti trattati e non con corticosteroidi, mentre in uno studio veniva riportata, nei pazienti con Sindrome da distress respiratorio acuto trattati con corticosteroidi, una riduzione della mortalità del 62% rispetto ai non trattati.

Rilevanza

Nel complesso, la somministrazione di corticosteroidi non sembra migliorare il decorso di COVID-19. Tuttavia la segnalata riduzione di mortalità nei pazienti con sindrome da distress respiratorio, ha posto le basi per uno studio controllato i cui risultati sono attesi a breve (Qin YY, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. Chin Med J. (2020). doi: 10.1097/CM9.0000000000000791.).

Scheda redatta da: Monica Boirivant, CN RVF ISS

il 18 maggio 2020

Debuc, Stem, *Cell Rev and Rep* (2020)

Is COVID-19 a New Hematologic Disease?

<https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Analizzare la COVID-19 dal punto di vista ematologico e discutere la possibile utilità terapeutica della terapia con cellule staminali.

Metodologia

Rassegna della letteratura.

Risultati

La COVID-19 è un'infezione delle vie respiratorie con un impatto significativo sul tessuto emopoietico. Una caratteristica della malattia è lo sviluppo di una sindrome da rilascio di citochine, che si accompagna ad elevati livelli di interleuchina 6, interleuchina-1 β , TNF- α , granulocyte colony stimulating factor e interferon γ -inducible protein (IP10). La sindrome può essere accompagnata da linfopenia, in particolare dovuta a deficit dei linfociti T CD8+, che rappresenta un indicatore di decorso grave della malattia. La Covid-19 è inoltre associata ad una coagulopatia caratterizzata da aumento di fattori procoagulanti, come il fibrinogeno. Un forte aumento di D-dimeri è stato associato ad una più alta mortalità. È stata osservata una maggiore frequenza di embolia polmonare, rispetto ad altre polmoniti virali. Il virus SARS-CoV-2 è in grado di infettare le cellule della parete dei vasi e di indurre danno vascolare; tale danno può essere all'origine della coagulopatia e dell'attivazione dell'emostasi che porta ai disturbi trombotici nella COVID-19. Le cellule staminali mesenchimali (MSC), con le loro proprietà immunomodulanti, anti-infiammatorie e anti-fibrotiche, potrebbero rappresentare un approccio terapeutico innovativo per la Covid-19. Hanno dimostrato capacità proangiogeniche utili contro il danno vascolare; sono inoltre in grado di contrastare il danno infiammatorio in condizioni quali la graft versus host disease e le malattie autoimmunitarie. Sono in corso studi clinici per testare la loro efficacia nella Covid-19. I dati preliminari sono incoraggianti, ma sono necessari studi su larga scala. Un'altra popolazione di cellule staminali di potenziale interesse sono le small embryonic-like stem cells, anch'esse dotate di capacità di differenziamento verso il citotipo endoteliale, quindi sperimentate per la rigenerazione vascolare e valvolare. Inoltre possono dare origine a cellule di tipo emopoietico e potrebbero contrastare la leucopenia in corso di COVID-19.

Rilevanza

Le cellule staminali mesenchimali potrebbero costituire un ulteriore approccio terapeutico nella risposta alla COVID-19, in grado di contrastare la sindrome di rilascio citochinico e la coagulopatia.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 17 maggio 2020

Guy R. K., Science May 2020

Rapid Repurposing of Drugs for COVID-19

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/07/science.abb9332/tab-e-letters>

DOI: 10.1126/science.abb9332

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Un approccio per individuare una specifica terapia per i pazienti COVID-19 è quello di riposizionare farmaci già approvati e sviluppati per altri usi, con il vantaggio di avere a disposizione informazioni già esistenti sulla farmacologia e la tossicologia nell'uomo che rendono rapidamente possibili trial clinici e revisione normativa.

Metodologia

Il ciclo vitale del coronavirus comporta una serie di passaggi potenziali bersagli terapeutici. Nel lavoro questi vengono analizzati nel dettaglio sulla base dei trial clinici attualmente in corso e delle evidenze raggiunte.

Risultati

1) L'ingresso del virus nella cellula dell'ospite coinvolge il recettore ACE2 e la proteasi TMPRSS2. Sono in corso trials clinici con ACE2 ricombinante (rhACE2 o APN01), attualmente in fase di sviluppo per il trattamento di danno polmonare acuto e ipertensione arteriosa polmonare, così come con un inibitore di TMPRSS2, camostat (come pure nafamostat), già approvato per il trattamento della pancreatite cronica e del reflusso gastrico postoperatorio. 2) I coronavirus utilizzano la via endo-lisomiale per entrare nelle cellule. Cloroquina e idrossicloroquina, farmaci antimalarici, colpiscono la funzione endosomiale e bloccano la fusione autofagosoma-lisosoma. L'azitromicina (AZ), un antibiotico ad ampio spettro, blocca la clearance dell'autofagosoma, e la replicazione virale di Zika e influenza in cellule *in vitro*. L'associazione di HCQ con AZ ha dimostrato una maggiore riduzione della carica virale rispetto alla sola HCQ. Sia l'HCQ sia l'AZ hanno una potenziale cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT che può portare a una aritmia fatale), e la HCQ ha inoltre potenziali effetti negativi sull'occhio. I rischi-benefici per questa terapia vanno valutati attentamente. 3) Dopo l'*uncoating*, l'RNA genomico virale sintetizza due polipeptidi che vengono successivamente autoproteolizzati per dare origine a diverse proteine virali, comprese l'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp) e due proteasi. Un alto numero di inibitori di proteasi sono stati sviluppati precedentemente per HIV e altri virus. L'uso di lopinavir e ritonavir si è rivelato inefficace per i pazienti COVID e un ulteriore riposizionamento di questi farmaci sembra ingiustificato. La produzione di proteine del complesso di replicazione, incluse elicasi e RdRp, permette la replicazione genomica del virus. Non ci sono evidenze che inibitori dell'elicasi del virus herpes simplex, amenamevir o pretelevir, siano efficaci contro i coronavirus. Esiste un largo spettro di inibitori di RdRp, compresi remdesivir (sviluppato per Ebola) e favipiravir (sviluppato per l'influenza), già approvati o in corso di trial clinici per altri virus. I primi dati da studi clinici con remdesivir suggeriscono che sia efficace. In conclusione, i farmaci più giustificati per il riposizionamento sono al momento quelli contro target dell'ospite (HCQ, AZ, e camostat e nafamostat) e contro la RdRp virale (remdesivir e favipiravir).

Rilevanza

Durante il picco epidemico, il problema principale è prendere decisioni terapeutiche sulla base di studi clinici che coinvolgono un piccolo numero di pazienti. Nello stesso tempo è necessario che vengano condotti rapidamente trial clinici randomizzati ben disegnati che forniscano prove che essi siano sicuri ed efficaci.

Scheda redatta da:

Marina Ceccarini, CN MR ISS

il 13 maggio 2020

Tse L.V et al., *Front. Microbiol.*, 24 April 2020

The Current and Future State of Vaccines, Antivirals and Gene Therapies Against Emerging Coronaviruses

doi.org/10.3389/fmicb.2020.00658

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Rassegna sui progressi per lo sviluppo di vaccini e antivirali contro SARS-CoV e MERS-CoV e riflessioni sulle potenzialità della terapia genica per combattere l'epidemia di SARS-CoV-2.

Metodologia

L'articolo è stato elaborato sulla base di riferimenti bibliografici.

Risultati

Attualmente, nessun vaccino o farmaco antivirale è approvato per prevenire o curare le infezioni da CoV. Per lo sviluppo di vaccini per SARS-CoV e MERS-CoV sono state utilizzate diverse strategie a: *virus inattivato*: l'opzione più semplice e con il tempo di risposta più rapido, tuttavia le differenze nei risultati ottenuti indicano una comprensione incompleta dell'effetto degli adiuvanti su questi vaccini; *subunità*: considerati i più sicuri tuttavia la bassa immunogenicità comporta una forte dipendenza dagli adiuvanti; *DNA*: è in corso un trial clinico per MERS-CoV, è stato completato uno studio clinico di fase 1 per SARS-CoV; *vettore virale*: sono in corso due studi clinici per MERS-CoV. Per il trattamento con sono stati utilizzati: *plasma di pazienti guariti*, con alto titolo di anticorpi neutralizzanti, purtroppo di difficile reperimento e quindi non utilizzabile come flusso terapeutico principale o per test clinici; *anticorpi monoclonali (mAb)*: due diretti contro la proteina -S di MERS-CoV hanno completato gli studi clinici di fase 1; *analoghi dei nucleosidi*: Il Ribavirin inibisce la sintesi dell'RNA virale, sebbene non efficace come monoterapia ha effetto sinergico con l'interferone; il Remdesevir può mitigare la malattia riducendo il titolo virale e la patologia polmonare. Nell'emergenza attuale per combattere l'epidemia di SARS-CoV-2 si potrebbero sviluppare trattamenti di terapia genica basata sul virus adeno-associato (AAV), per "trasportare" geni per mAb terapeutici come protezione a breve termine prima della distribuzione del vaccino.

Rilevanza

L'articolo evidenzia come lo sviluppo di vaccini, antivirali e le terapie geniche possano fornire le armi per la lotta e il controllo delle malattie emergenti da CoV. Tuttavia la prevenzione e la costante sorveglianza virale negli animali selvatici rappresentano il miglior trattamento per potenziali CoV emergenti.

Scheda redatta da:

Carla Raggi, CN CF ISS

il 18 maggio 2020

Reiner Z et al., *Arch Med Sci* 2020; 16 (3): 490–496

Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction

<https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Effettuare esperimenti di docking molecolare computazionale per studiare l'interazione delle statine con la M^{pro}, la principale proteasi del SARS-CoV-2, al fine di evidenziare una loro possibile attività inibitoria.

Metodologia

Per studiare il possibile legame tra statine e la M^{pro}, la principale proteasi del SARS-CoV-2, la cui struttura cristallina è stata di recente descritta, sono stati utilizzati programmi di docking *in silico*. È stata studiata l'affinità di sette statine (simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, pitavastatin, lovastatin, fluvastatin e atorvastatin), di ligandi standard e di inibitori proteasici.

Risultati

Oltre alla loro azione ipocolesterolizzante, le statine hanno un'azione antiinfiammatoria, antitrombotica e immunomodulante. È stata inoltre proposta una loro attività antivirale attraverso l'inibizione della processazione delle glicoproteine. Delle statine testate, i risultati ottenuti con pitavastatin, rosuvastatin, lovastatin e fluvastatin indicano che le statine potrebbero essere efficienti inibitori della SARS-CoV-2 M^{pro}. In particolare gli studi mostrano che pitavastatin, che ha già mostrato un potente effetto antivirale contro il virus dell'Ebola, ha un'energia di legame superiore a quella degli inibitori proteasici testati come controllo, quali favipiravir, nelfinavir e lopinavir. Anche rosuvastatin, lovastatin e fluvastatin potrebbero essere utili nel trattamento della COVID-19.

Rilevanza

I risultati degli studi suggeriscono che la possibile attività anti-SARS-CoV-2 delle statine, ed in particolare pitavastatin, dovrebbe essere ulteriormente studiata.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 18 maggio 2020

The background features three stylized virus particles. One is a solid pink shape on the left, another is a solid orange shape on the right, and a third is a light green outline shape in the center. A horizontal blue line is positioned below the word 'area'.

area

VACCINI

Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges.

<http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2020.4596>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Data l'attuale situazione di pandemia provocata dal SARS-COV-2, un vaccino efficace è diventato un'esigenza prioritaria per la salute pubblica. Ci sono tanti vaccini candidati in corsa e questo è importante, perché molti falliranno durante le fasi di valutazione di sicurezza ed efficacia. Inoltre data l'urgenza è necessario accelerare i tempi rispetto all'iter usuale. Per questo motivo gli autori analizzano i fattori che possono interferire con lo sviluppo di un vaccino contro SARS-COV-2 dalla fase preclinica e clinica alla fase di produzione. Tutte queste variabili possono incidere sul tempo che verrà impiegato per produrre un vaccino efficace. La sfida scientifica più difficile da vincere riguarda la sicurezza clinica e l'efficacia del vaccino. La sfida a livello produttivo riguarda la messa a punto della procedura e successiva validazione della produzione su larga scala.

Metodologia

L'analisi è articolata in diversi punti:

- 1) la fase preclinica, in cui viene progettata e selezionata la tipologia di vaccino. Nel lavoro sono descritte varie piattaforme vaccinali usate per la messa a punto del vaccino: a RNA, a DNA, a subunità proteica, vettori virali, Virus Like Particle, inattivati e attenuati;
- 2) la fase clinica 1, in cui viene valutata la sicurezza;
- 3) la fase clinica 2 e 3 in cui viene valutata l'efficacia;
- 4) la fase di produzione su larga scala;
- 5) la fase regolatoria.

Nella sezione sottostante sono riportate le considerazioni degli autori, relativi ai singoli punti sopra analizzati.

Risultati

- 1) È veloce, anche poche settimane.
- 2) Da valutare la risposta ADE nella quale gli anticorpi stimolati dal vaccino favoriscono l'entrata del virus nelle cellule; è rara, ma è stata descritta.
- 3) Per verificare l'efficacia preventiva il vaccino dovrebbe essere sperimentato in un contesto dove la fase infettiva è ancora attiva (come fu per il vaccino Ebola). Altre variabili possono influire sull'efficacia: età, sindrome metabolica, diabete. La necessita di più richiami inciderà sui tempi di sviluppo. Da verificare poi la durata dell'effetto protettivo.
- 4) Saranno necessari mesi per produrre milioni di dosi, se la linea di produzione esiste già. Per le piattaforme vaccinali nuove saranno necessari ancora più controlli.
- 5) L'attività regolatoria, nel caso di nuovi vaccini, non potrà fare affidamento sull'esperienza di vaccini simili già esistenti per accelerare il processo di approvazione.

Rilevanza

Gli autori offrono una panoramica sulle problematiche che si possono verificare durante lo sviluppo di un vaccino anti SARS-CoV-2, spaziando dalla fase preclinica e clinica alla fase di produzione e approvazione, indicando le variabili, a loro avviso, più critiche che possono allungare i tempi per il raggiungimento dell'obiettivo.

Scheda redatta da:

Michela Flego, CN SG ISS

il 14 maggio 2020

Kim YC, Dema B, Reyes-Sandoval A, *NPJ vaccines* 2020; 5:34

COVID-19 vaccines: breaking record times to first-in-human trials

<http://dx.doi.org/10.1038/s41541-020-0188-3>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

Gli Autori commentano la rapidità degli sforzi compiuti dalla comunità scientifica internazionale nell'allestire numerosi potenziali vaccini anti-SARS-CoV-2 alcuni dei quali in fase avanzata della sperimentazione clinica nell'uomo.

Metodologia

La produzione di un vaccino anti-SARS-CoV-2 è una priorità globale poiché la pandemia continua a causare numerose vittime e non esiste una terapia specifica per questo Coronavirus. In passato, il controllo delle epidemie è stato possibile grazie all'impiego dei vaccini (costituiti da microrganismi inattivati o vivi attenuati o parte degli stessi) ma il tempo intercorso tra l'identificazione dell'agente eziologico e la messa a punto di un vaccino efficace ha richiesto talvolta tempi lunghissimi, anche decenni. L'attuale sviluppo delle tecniche d'ingegneria genetica e le conoscenze acquisite nel campo dell'immunologia e della virologia hanno reso possibile l'allestimento di numerosi potenziali vaccini contro il SARS-CoV-2 in tempi record.

Risultati

Sei studi, tra i numerosissimi in corso, hanno prodotto vaccini anti-SARS-CoV-2 che sono in fase di sperimentazione nell'uomo: 1) un vaccino a mRNA, mRNA1273-COVID 19, è entrato nella Fase I 69 giorni dopo l'identificazione del SARS-CoV-2 quale agente eziologico responsabile dell'epidemia; 2) un vettore adenovirale esprimente la proteina Spike (Ad5-nCOV) è entrato nella Fase II il 12 Aprile 2020; 3) un vaccino a DNA contenente un plasmide codificante per la proteina Spike (INO-4800); 4) un vettore adenovirale ricombinante dello scimpanzè (ChAdOx1); 5) un vaccino costituito da cellule geneticamente modificate per esprimere antigeni virali (aAPC); 6) un vaccino lentivirale (LV-DC). L'allestimento dei vaccini anti MERS-CoV e anti-SARS-CoV e la loro sperimentazione nell'uomo hanno richiesto rispettivamente 22 e 25 mesi (dalla dichiarazione di epidemia da parte dell'OMS; 2012 per la MERS e 2002 per la SARS). Ancor più sorprendente è il tempo intercorso fra la dichiarazione di epidemia e la sperimentazione di un vaccino nell'uomo nel caso di alcune malattie causate da arbovirus quali la Dengue (52 anni), Chikungunya (circa 19 anni), Zika (circa 9 anni). Nel caso dell'Ebola, solo nel 2019 (quattro decenni dopo la prima epidemia) un vaccino costituito da un vettore virale ricombinante (rVSV-Ebola) ha superato tutte le fasi della sperimentazione clinica ed è stato autorizzato dall'FDA statunitense per l'uso nell'uomo.

Rilevanza

La rapidità nella ricerca di un vaccino anti-SARS-CoV-2 è la risultante di molte forze messe in campo dai ricercatori di tutto il mondo: la tempestiva condivisione di dati e informazioni, l'esperienza maturata nell'allestimento di vaccini per altre malattie infettive e la disponibilità di nuove e potenti tecnologie.

Scheda redatta da: **Mariarosaria Marinaro, DMI ISS**

il 14 maggio 2020

Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity?

<http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2020.1767062>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

La pandemia COVID-19, causata dal virus SARS-CoV-2, sta avendo un impatto senza precedenti sulla salute globale a causa della sua rapida diffusione. È chiaro quindi quanto sia necessario un vaccino per prevenire e combattere ulteriori focolai di infezione. Sebbene alcuni aspetti dei candidati vaccini contro SARS-CoV-2 siano mantenuti riservati, è noto che la maggior parte delle formulazioni sarà somministrata per via parenterale, in quanto questo è l'approccio che si adatta meglio agli attuali sistemi di produzione dei vaccini. L'immunizzazione nasale è tuttavia considerata da molti autori come l'approccio ideale e più diretto per indurre potenti risposte immunitarie contro le infezioni respiratorie. Tuttavia, solo pochi candidati al vaccino SARS-CoV-2 vengono somministrati per via mucosale.

Metodologia

L'immunità della mucosa dovrebbe essere considerata in modo preminente nel percorso di sviluppo di vaccini SARS-CoV-2?

Risultati

La principale causa di morte dovuta a COVID-19 è la polmonite, pertanto il raggiungimento di una solida immunità polmonare impedirebbe meglio l'infezione da SARS-CoV-2. È ampiamente noto che la via intranasale è un'alternativa migliore delle vie parenterali quando si cerca di ottenere l'immunità della mucosa polmonare. Tuttavia le principali sfide che hanno spesso ostacolato lo sviluppo di vaccini della mucosa sono la necessità di dosi più elevate di antigeni e di adiuvanti della mucosa efficaci e sicuri e le difficoltà di suscitare risposte immunitarie significative. In condizioni sane il sistema immunitario della mucosa polmonare è in grado di distinguere tra antigeni ambientali innocui rispetto a potenziali patogeni e indurre risposte immunitarie rapide ed efficaci contro gli agenti patogeni invasori. La progettazione di antigeni ottimizzati per l'immunogenicità delle mucose è uno degli aspetti chiave per garantire l'efficacia del vaccino. Nel complesso, diversi studi suggeriscono che l'immunizzazione della mucosa contro il Coronavirus induce risposte IgA anti-SARS-CoV-2 nel tratto respiratorio che possono impedire la diffusione del virus ai polmoni e prevenire difficoltà respiratorie. L'immunizzazione orale è anche un approccio molto interessante in termini di semplicità di somministrazione, evitando dispositivi sterili e necessità di personale addestrato. Inoltre l'immunizzazione orale ha la capacità di dare risposte immunitarie robuste nella mucosa delle vie respiratorie.

Rilevanza

Considerare l'immunità della mucosa nella corsa allo sviluppo di vaccini, efficaci contro la SARS-CoV-2, porterà a progressi significativi che aiuteranno, senza dubbio, a fronteggiare l'emergente diffusione di COVID-19.

Scheda redatta da: Roberto Delogu, CN CF ISS

il 14 maggio 2020

O'Neill LAJ, Netea MG, *Nat Rev Immunol.* 2020 May 11

BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19

<https://www.nature.com/articles/s41577-020-0337-y>

DOI: 10.1038/s41577-020-0337-y

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Commento

Obiettivo

Il *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG) è il micobatterio attenuato utilizzato da quasi un secolo come vaccino contro la tubercolosi. Diversi studi hanno evidenziato come tale vaccinazione permetta, inoltre, di sviluppare una resistenza maggiore contro numerose infezioni virali, tra cui quelle del tratto respiratorio. In questa pubblicazione, vengono argomentati gli effetti positivi indotti dalla vaccinazione con BCG verso le infezioni virali e viene suggerito che l'induzione della *trained immunity*, responsabile di tali effetti, possa conferire protezione anche contro COVID-19.

Metodologia

Questa pubblicazione è strutturata come una riflessione sul ruolo protettivo del BCG nei confronti delle infezioni virali del tratto respiratorio, allo scopo di suggerirne un promettente impiego protettivo contro il SARS-CoV-2. Attraverso una selezione di articoli, sono riassunti gli esiti di alcuni trial clinici sul BCG condotti in varie parti del mondo e sono spiegati i meccanismi di protezione ad ampio spettro che tale vaccinazione conferisce.

Risultati

Da vari trial è emerso che il BCG, il vaccino sviluppato negli anni 20 contro la tubercolosi, protegge da diversi patogeni, in particolare dalle infezioni del tratto respiratorio e dalla sepsi neonatale. Da uno studio recente condotto in Sud Africa, è risultato come il BCG sia in grado di ridurre del 70% le infezioni del tratto respiratorio anche negli adolescenti. Da studi effettuati sui modelli murini, il BCG si è dimostrato in grado di ridurre il titolo del virus influenzale A e dell'herpes virus simplex di tipo 2. Il meccanismo implicato è mediato dai macrofagi, a testimoniare il forte effetto che ha il BCG sull'immunità innata. Più in generale, i meccanismi molecolari alla base di questa protezione trasversale, sono stati ampiamente caratterizzati: il BCG induce una *trained immunity* ovvero un potenziamento del sistema immune innato attivandone una specifica memoria immunologica. Questo grazie alla sua capacità di riprogrammare metabolicamente ed epigeneticamente le cellule del sistema immune innato che risultano pertanto "potenziate" nella loro capacità di trascrivere geni importanti per la risposta antimicrobica. L'ipotesi che il BCG possa prevenire anche l'infezione da SARS-CoV-2 è suggerita dal più basso numero di infezioni e di mortalità, correlate a COVID-19, nelle regioni in cui la vaccinazione con BCG è più diffusa. Sono necessari altri trial per averne la certezza, molti di questi sono già in corso, altri in programmazione.

Rilevanza

La nuova infezione virale del tratto respiratorio determinata da SARS-CoV-2 resterà presumibilmente una patologia ricorrente negli anni a venire. Un vaccino efficace in grado di contenere la diffusione di COVID-19 non è ancora disponibile, pertanto l'impiego del BCG potrebbe rappresentare una strategia alternativa in grado di conferire una maggior resistenza a questo nuovo tipo di Coronavirus.

Scheda redatta da:

Nunzia Sanarico, CN CF ISS

il 18 maggio 2020

Kiyotani. K, Toyoshima Y., Nemoto K., Nakamura Y.

Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-Cov-2

<https://doi.org/10.1038/s10038-020-0771-5>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Per la messa a punto di un vaccino contro SARS-CoV-2 ed anche per avere una valutazione dell'immunogenicità dei candidati vaccinali, è importante predire gli epitopi di SARS-CoV-2 e capire quanto siano immunogenici. Gli autori, in questo lavoro, hanno testato, tramite programmi bioinformatici, i potenziali epitopi T sulla sequenza di SARS-CoV-2 ed hanno anche verificato la loro conservazione tra differenti specie di coronavirus, compresi SARS-CoV e MERS-CoV.

Metodologia

Le sequenze di SARS-CoV-2 e di altri coronavirus sono state allineate tra loro per verificarne le similarità, e le sequenze proteiche sono state utilizzate per predire gli epitopi. Sono stati analizzati sia gli epitopi di classe I che di classe II utilizzando aptotipi HLA estremamente frequenti nella popolazione giapponese. È stata anche calcolata l'affinità di legame utilizzando tutti i peptidi 9-mer e 10-mer di SARS-CoV-2 predetti per HLA I e tutti i 15-mer per HLA II.

Risultati

In seguito all'infezione, le proteine virali sono espresse nelle cellule infette e sono processate dai proteasomi in piccoli peptidi. Questi peptidi sono quindi presentati dalle molecole dell'HLA sulla superficie delle cellule infette e riconosciute dalle cellule T tramite i loro recettori. Quindi i potenziali epitopi per le cellule T possono derivare sia dalle proteine virali strutturali che da quelle non strutturali. Gli autori, tramite metodiche bioinformatiche, hanno testato epitopi di classe HLA I e II per 43 alleli HLA comunemente presenti nella popolazione giapponese identificando rispettivamente 2013 e 1399 epitopi. Di questi, due epitopi della regione virale ORF-1, uno dei quali identico in SARS-CoV, hanno una affinità molto forte con i tre alleli HLA maggiormente frequenti nella popolazione giapponese e cioè HLA-A*24:02, HLA-A*02:01, e HLA-A*02:06. Rispetto alla loro frequenza allelica, questi alleli coprono l'83.8% della popolazione giapponese. Queste sequenze epitopiche appaiono perfettamente conservate in tutti i genomi virali analizzati.

Rilevanza

L'importanza di questo articolo risiede nel possibile contributo alla costruzione di un vaccino disegnato verso peptidi virali riconosciuti altamente immunogenici tramite analisi epitopica. Inoltre sarà possibile usare oligomeri HLA con ciascuno di questi peptidi per monitorare la risposta immunitaria delle cellule T nei pazienti e nei portatori asintomatici. Inoltre questi oligomeri potranno essere utilizzati per monitorare la risposta acuta, mediata dalle cellule T, nei pazienti con sindrome da rilascio citochinico.

Scheda redatta da:

Domenico Genovese, COFAR ISS

il 17 maggio 2020

Poland GA, *Vaccine*, 2020 May 1

Tortoises, hares, and vaccines: A cautionary note for SARS-CoV-2 vaccine development

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.073>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

Sottolineare la necessità di effettuare una sperimentazione adeguata, rispettando i tempi e le valutazioni necessarie per l'approvazione di un vaccino efficace e sicuro contro SARS-CoV-2.

Metodologia

Analisi di diversi aspetti fondamentali per lo sviluppo di un vaccino, quali sperimentazione preclinica e clinica, aspetti regolatori ed etici, durata.

Risultati

L'autore prende in considerazione e discute alcuni aspetti importanti nel contesto dello sviluppo di un nuovo vaccino da distribuire all'intera popolazione:

- Valutare il possibile aumento dell'infezione mediata da anticorpi (ADE) indotti dal vaccino, come già visto in precedenza durante lo sviluppo di vaccini (es. RSV) o dopo la loro approvazione (es. Dengue).
- Considerare che SARS-CoV-2, come tutti i virus a RNA, accumula mutazioni che possono determinare cambiamenti nell'antigene usato nel vaccino e quindi sfuggire al riconoscimento del sistema immunitario ("escape"). Utilizzare più di un antigene nella preparazione vaccinale, non solo Spike, per indurre una risposta più ampia in grado di superare i fenomeni di "escape"
- Completare gli studi su animali, possibilmente su più modelli animali e nei primati non umani per valutare sicurezza, tossicità ed efficacia prima di passare agli studi clinici nell'uomo. Soprattutto se si utilizzano approcci non ancora licenziati per l'uso nell'uomo, quali nuovi adiuvanti e nuovi sistemi di veicolazione.
- Necessità di evidenze sperimentali e non di supposizioni. Questo comporta necessariamente tempi lunghi per la pubblicazione dei dati, discussione e necessità di conferme sperimentali
- Aspetto etico: quali compromessi si possono accettare in caso di pandemia, come quella attuale, per l'approvazione veloce di un vaccino? Sperimentare direttamente sull'uomo con infezione sperimentale? Rischiare di vaccinare popolazioni, quali individui immunocompromessi, donne in gravidanza, o anche giovani sani che non costituiscono la popolazione target?

Rilevanza

Sebbene un vaccino contro SARS-CoV-2 sia estremamente necessario e le tecnologie moderne permettano di velocizzare i tempi, non è etico, né scientifico saltare le fasi necessarie per stabilire non solo l'efficacia, ma anche la sicurezza e la tossicità del vaccino. Citando la favola di Esopo "la Lepre e la Tartaruga", l'autore sostiene che non sempre il vincitore è quello più veloce. Cautela, esperienza ed evidenze sono alla base dello sviluppo di un vaccino sicuro.

Scheda redatta da:

Donatella Negri, DMI ISS

il 14 maggio 2020

Lawrence Corey, John R. Mascola, Anthony S. Fauci, Francis S. Collins, *Science* 2020 May

A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc5312>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

Vi è una necessità senza precedenti di produrre e distribuire un vaccino sicuro ed efficace per immunizzare un numero straordinariamente elevato di individui al fine di proteggere l'intera comunità globale dalla pandemia da COVID-19. Lo sviluppo di un vaccino efficace richiederà che l'industria, il governo e il mondo della ricerca collaborino, ciascuno con i propri punti di forza.

Metodologia

Nel lavoro viene descritto uno di questi programmi: la collaborazione pubblico-privato ACTIV (Accelerating COVID-19 Therapeut Intervent and Vaccines), guidato dal National Institutes of Health (NIH). Il programma ha lo scopo di riunire i dati essenziali di sicurezza ed efficacia dei diversi vaccini candidati, in modo da accelerarne le autorizzazioni e la distribuzione nel mondo.

Risultati

I punti principali per l'efficacia di un vaccino sono (i) la protezione dall'infezione (sieroconversione) e (ii) l'effetto della vaccinazione sulla gravità della malattia. Questi problemi devono essere valutati nell'ambito degli studi iniziali di efficacia in un'ampia varietà di contesti epidemiologici e medici. Lo sviluppo di un vaccino sta avanzando rapidamente in diverse tipologie (proteine ricombinanti, vettori virali, DNA e RNA). Ognuno di questi vaccini presenta vantaggi e limitazioni (velocità di fabbricazione, immunogenicità, costi di produzione, stabilità e catena del freddo). Nell'ambito del ACTIV, NIH ha collaborato con le sue agenzie affiliate nel Dipartimento della Sanità, con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), i rappresentanti del mondo accademico, organizzazioni filantropiche e più di 15 aziende biofarmaceutiche. Questo ha consentito una rapida condivisione dei dati e strette collaborazioni tra il settore pubblico e privato per condurre studi di efficacia in modo rapido ed efficiente. Poiché i vaccini candidati sono pronti per entrare nella fase 1, è necessaria una pianificazione collettiva per la fase 3. Saranno necessari protocolli armonizzati per consentire una valutazione trasparente dell'efficacia di ciascun vaccino, una forte cooperazione globale per massimizzare la velocità, la veridicità e il processo decisionale, necessari per fornire alla popolazione mondiale un vaccino in modo tempestivo. Costi di ricerca e produzione di miliardi di dosi, sistema di distribuzione, catena del freddo, sono tutti problemi che richiederanno una cooperazione globale tra le organizzazioni coinvolte.

Rilevanza

Per tornare a una parvenza di normalità, lo sviluppo di vaccini COVID-19 è una necessità assoluta. Per raggiungere questo obiettivo, tutte le risorse nei settori pubblico, privato e filantropico devono partecipare in modo strategico. Il programma di collaborazione ACTIV permetterà di raggiungere l'obiettivo comune.

Scheda redatta da:

Roberto Delogu, CN CF ISS

il 18 maggio 2020

The background features several stylized virus particles. On the left, a large pink virus with multiple protrusions is partially visible. On the right, a large orange virus with similar protrusions is partially visible. In the center, there are several light green virus particles, some of which are rendered as simple outlines. A thin blue horizontal line spans across the middle of the page, passing behind the text.

area

ALTRO

Danielle E. et al. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):900-902

Lack of cross-neutralization by SARS patient sera towards SARS-CoV-2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32380903>

DOI: 10.1080/22221751.2020.1761267

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Il virus SARS-CoV-2, responsabile della attuale pandemia è stato così denominato per la appartenenza alla stessa specie del Coronavirus (SARS-CoV), responsabile della pandemia di SARS del 2003. L'obiettivo dello studio è valutare la cross-neutralizzazione di SARS-CoV e SARS-CoV-2 utilizzando sieri di pazienti SARS e COVID-19, allo scopo di chiarire se l'immunizzazione sviluppata in pazienti SARS sia sufficiente a proteggere dal COVID-19.

Metodologia

Per i test di neutralizzazione sono stati impiegati 12 campioni di siero provenienti da pazienti SARS "sopravvissuti" (raccolti 1- 17 anni post infezione) e 7 campioni di siero provenienti da pazienti COVID-19 (raccolti tra il 24 gennaio e il 7 febbraio 2020, 4-20 giorni post sintomatologia), ricoverati presso il "Singapore General Hospital". Il ceppo di SARS-CoV-2 utilizzato è stato isolato da un paziente diagnosticato COVID-19 il 22 gennaio a Singapore. È stata inoltre valutata la cross-reattività dei sieri dei pazienti SARS e COVID-19 nei confronti delle proteine del nucleocapside (N) di CoV e CoV-2, mediante dei saggi ELISA.

Risultati

Nonostante l'appartenenza di SARS-CoV e SARS-CoV-2 alla stessa specie virale e nonostante l'entrata nelle cellule di entrambi i virus sia mediata dallo stesso recettore (ACE2) questo studio dimostra che la cross-neutralizzazione tra i due virus è modesta. Nello specifico, alcuni sieri di pazienti COVID-19 mostrano una bassa cross-neutralizzazione di SARS-CoV mentre non si evidenzia mai la neutralizzazione di SARS-CoV-2 con nessun siero proveniente da pazienti SARS. Tali risultati escludono la possibilità di una immunoterapia passiva di pazienti COVID-19 mediante l'utilizzo del siero di "sopravvissuti" SARS. Dallo studio emerge anche che nei sieri dei pazienti SARS permangono livelli significativi di anticorpi neutralizzanti anche dopo 9-17 anni dall'infezione. Infine, a conferma della forte "somiglianza" dei due virus, i sieri SARS e COVID-19 mostrano una forte cross-reattività nei confronti delle reciproche proteine N.

Rilevanza

I risultati di questo studio suggeriscono che l'immunizzazione sviluppata in pazienti SARS non sia sufficiente a proteggere dal COVID-19 e viceversa. Tuttavia, lo studio evidenzia che la forte cross-reattività dei due sieri verso le reciproche proteine N dovrebbe essere presa in considerazione nello sviluppo di test sierologici e candidati vaccinali. Infine, la permanenza di anticorpi neutralizzanti riscontrata in sieri SARS prelevati anche 9-11 anni dall'infezione è da tenere in forte considerazione, in generale nello studio della longevità della immunità protettiva ma anche nello sviluppo di vaccini per il SARS-CoV-2.

Scheda redatta da:

Nunzia Sanarico, CN CF ISS

il 14 maggio 2020

Jiang S., Hillyer C., Du L., *Trends in Immunology* 41, 355-359; 2020

Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses

<http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2020.04.008>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio presenta lo stato dell'arte della ricerca sugli anticorpi neutralizzanti rivolti contro alcuni Coronavirus umani (SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV).

Metodologia

Dal momento che non è ancora disponibile un vaccino o un trattamento specifico per il SARS-CoV-2, viene presentata una rassegna degli studi condotti sullo sviluppo di anticorpi neutralizzanti rivolti contro altri due Coronavirus umani: SARS-CoV e MERS-CoV. Questi due virus posseggono un genoma strutturato in modo simile a quello del SARS-CoV-2. Il genoma di questi virus codifica per proteine strutturali, per proteine non strutturali e per proteine accessorie; tra le proteine strutturali, viene descritta in dettaglio la glicoproteina S (Spike) responsabile del legame ai recettori ACE2 (per SARS-CoV-2 e SARS-CoV) e DPP4 (per MERS-CoV) presenti sulle rispettive cellule bersaglio. Le interazioni molecolari coinvolte nelle diverse fasi dell'infezione virale vengono presentate al fine di far comprendere le modalità con le quali gli anticorpi neutralizzanti riescono a bloccarla.

Risultati

Al momento attuale sono disponibili quattro tipi di anticorpi neutralizzanti il SARS-CoV o il MERS-CoV: 1) anticorpi monoclonali; 2) Frammenti Fab (la regione ab è quella che interagisce con l'antigene); frammenti a catena singola contenenti solo la regione variabile degli anticorpi (scFv); nanocorpi (o nanobodies), piccoli anticorpi a singolo dominio. Tali anticorpi sono rivolti contro la glicoproteina S e interferiscono con il legame al recettore e con l'ingresso del virus nella cellula bersaglio. Poiché non sono ancora disponibili anticorpi neutralizzanti specifici per il SARS-CoV-2, alcuni anticorpi neutralizzanti altri coronavirus umani sono impiegati per valutare la potenziale cross-reattività con il SARS-CoV-2. È stato osservato che l'anticorpo monoclonale CR3022, neutralizzante il SARS-CoV, è in grado di legare con alta affinità anche il SARS-CoV-2 probabilmente per l'elevata identità di sequenza fra le proteine S dei due virus.

Rilevanza

Le conoscenze acquisite durante la ricerca e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti i virus SARS-CoV e MERS-CoV sono strumentali per la rapida identificazione e la produzione di anticorpi neutralizzanti il SARS-CoV-2. Lo sviluppo e l'impiego di anticorpi neutralizzanti potrebbe essere utile non solo per la prevenzione e la cura dell'infezione da SARS-CoV-2 ma potrebbe anche fornire importanti informazioni per l'allestimento di vaccini in grado di stimolare la produzione di anticorpi neutralizzanti.

Scheda redatta da: Mariarosaria Marinaro, DMI ISS

il 11 maggio 2020

Pawelec G, McElhaney J, F1000Research, peer reviewed

Recent Advances in Influenza Vaccines

<http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.22611.1>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'influenza stagionale è uno dei maggiori problemi in sanità pubblica, responsabile di migliaia di morti ogni anno soprattutto tra la popolazione anziana. L'obiettivo di questo lavoro è di analizzare i progressi che sono stati fatti negli ultimi anni per migliorare le vaccinazioni anti-influenzali, anche se rimangono numerosi problemi che necessitano di essere affrontati.

Metodologia

Sono presi in rassegna diversi problemi alla base della diminuita efficacia dei programmi di vaccinazione anti-influenzale. Questi includono la variabilità virale, che richiede di valutare ogni anno la giusta corrispondenza dei ceppi virali per capire quale sarà prevalente in ogni stagione; i problemi legati alla produzione su larga scala dei vaccini e degli adiuvanti stagionali in tempi brevi; l'analisi delle vie di somministrazione dei vaccini più efficaci e i problemi legati alla minore efficacia dei vaccini negli anziani.

Risultati

Gli avanzamenti che sono stati fatti nella sorveglianza, nella bioinformatica e nello scambio dei dati aiutano a mitigare il problema della necessità di scegliere in tempi rapidi i ceppi virali che saranno prevalenti la stagione successiva. Tuttavia, la soluzione a questo problema sarebbe sviluppare un vaccino universale che protegga verso tutti i ceppi influenzali. Si sta prendendo in considerazione lo sviluppo di vaccini che riconoscono le parti costanti e comuni a tutti i virus e che stimolano sia l'immunità cellulare che umorale. Per quanto riguarda la produzione in grandi quantità di vaccino in tempi brevi, il problema è legato alla metodologia applicata che si basa nella crescita di grandi quantità di virus nelle uova embrionate di pollo. Alternative che sono state già impiegate sono quelle di produrre le proteine virali ricombinanti in cellule ingegnerizzate. In questo modo si evitano anche i problemi di allergie che possono insorgere verso i componenti delle uova. Inoltre, dati recenti riportano che i vaccini ricombinanti sono più efficaci anche nella popolazione anziana. Esistono pochi adiuvanti usati nella vaccinazione influenzale e c'è bisogno di sviluppare degli adiuvanti migliori specialmente per la vaccinazione negli anziani. Tale studio si associa strettamente alla scelta delle vie di somministrazione del vaccino che al momento è somministrato intra-muscolo. Infatti, non sono disponibili adiuvanti mucosali che consentirebbero la somministrazione del vaccino attraverso la via mucosale che è la stessa utilizzata dal virus nell'infezione naturale.

Rilevanza

Dall'analisi fatta in questo lavoro è chiaro che sono stati fatti molti progressi negli ultimi anni per migliorare le vaccinazioni anti-influenzali. Sulla base dell'esperienza che si sta accumulando nelle terapie oncologiche, si tenderà in futuro a implementare un approccio personalizzato anche per le vaccinazioni. Questo permetterà di superare il problema legato alla bassa efficacia dei vaccini influenzali nelle popolazioni più fragili come gli anziani. Le conoscenze acquisite fino ad oggi per i virus influenzali sono di notevole importanza per affrontare i problemi legati alla pandemia attuale causata da SARS-CoV-2 e per affrontare pandemie future.

Scheda redatta da:

Vendetti Silvia, DMI ISS

il 18 maggio 2020

Environmental perspective of COVID-19

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138870>

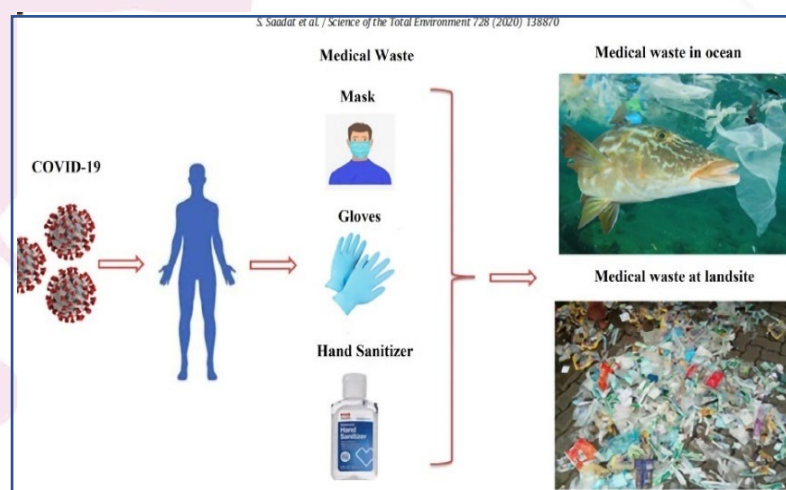
Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Dopo una breve introduzione della provenienza alla eziologia del SARS-CoV-2, questa review ci introduce nel campo delle implicazioni ambientali che l'evento distruttivo di questa pandemia sta provocando su vari fronti. Infatti alla luce degli accadimenti registrati a livello globale, si registrano riflessi sia in campo socio-economico, in campo regolamentare e di adattamento delle policy globali, che in aspetti più propriamente ambientali come gli effetti di dis-inquinamento osservati a seguito del Lock Down.

Periodo: aprile/maggio 2020, Area geografica: Globale

Risultati rilevati



Il complesso globale dell'Health Care sotto forte stress ha incrementato a dismisura la produzione dei rifiuti sanitari a Wuhan sino a 4 volte la capacità di incenerimento fornita dalla stessa città. Ad Hong Kong le mascherine monouso sono arrivate ad inquinare i primi 100 metri di mare. I danni saranno ancora più ingenti col passare del tempo. La visual grafic ci mostra come può avvenire. Sugli aspetti socio-economici si rileva la prevalenza in gruppi più esposti per tipologia di lavoro, età, ma anche per effetti di deprivazione sociale e scarsa igiene, di

deprivazione sociale e scarsa igiene, piuttosto che famiglie intergenerazionali (come in Italia) più numerose, o per l'incidenza di patologie da malattie non trasmissibili (fumo, diabete, cancro). La capacità poi di imporre restrizioni è poi inversamente proporzionale al livello di libertà del singolo. Nell'Emisfero Sud bisogna poi prepararci eventualmente ad un secondo picco stagionale freddo-temperato, che va di pari passo con la crisi economica. La pandemia ha comportato un inesplorato uso globale di nuove regolamentazioni per le interazioni sociali viste tutte le possibili modalità di contagio, anche attraverso l'ambiente. In pochi mesi il mondo è cambiato ed a seguito dei *lockdown*, l'articolo ci presenta la rassegna di dati per un green & clean Environment vs diffusione del COVID-19. Ma una pandemia non può essere il volano per la sostenibilità ambientale.

Rilevanza

Questa review inizia ad affrontare una serie di aspetti del management ambientale, sia in fase COVID-19 che post COVID-19, con uno sguardo sia alle criticità che alle opportunità che dai suoi risvolti e riflessi si possono e devono cogliere per uno sviluppo sano e sostenibile, anche nella interazione del virus stesso con l'uomo nel suo ambiente.

Scheda redatta da:

Federica Tommasi, DAMSA ISS

il 14 maggio 2020

Sin Fun Sia et al., *Nature*, Maggio 2020

Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters

<https://www.researchsquare.com/article/rs-20774/v1>

DOI: 10.21203/rs.3.rs-20774/v1

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'articolo riporta lo studio della patogenesi e della trasmissibilità di SARS-CoV-2 nei criceti siriani di 4-5 settimane. L'allineamento delle proteine ACE2 umana, murina e dei criceti mostra che la Spike protein ha maggiore affinità per il recettore del criceto piuttosto che per quello murino e per questo l'uso del modello murino può limitare la ricerca.

Metodologia

I criceti vengono inoculati per via nasale con 8×10^4 TCID₅₀ di virus isolato in cellule Vero E6 proveniente da campione nasofaringeo di un paziente di Hong Kong. Le cellule vengono mantenute in DMEM e lo stock virale ($10^{7.25}$ TCID₅₀/mL) è ottenuto dopo 3 passaggi seriali nelle cellule. Tutti gli esperimenti sono effettuati in BSL-3. Per gli esami istopatologici vengono fissati in paraformaldeide campioni di tessuto polmonare, cervello, turbinati nasali, fegato, cuore, milza, duodeno e rene. Per la detection nei tessuti della proteina N virale sono utilizzate tecniche di immunistochemica. Per valutare la trasmissibilità vengono posti nello stesso ambiente un criceto inoculato col virus e uno "naive". Lo stesso esperimento è ripetuto con 3 criceti "donatori" diversi. Per determinare l'RNA virale viene utilizzato il saggio di Real-Time RT-PCR (amplificazione del gene della proteina N virale). Vengono eseguiti test di neutralizzazione anticorpale.

Risultati

Nei giorni 2,5 e 7 post infection vengono raccolti i campioni tissutali: nei polmoni al giorno 2 c'è il picco virale ma al giorno 5 abbiamo la clearance nonostante la PCR mostri ancora presenza di RNA virale. Nei reni non si riscontra il virus ma in generale nonostante la presenza del genoma, la carica virale cambia moltissimo tra il secondo e il settimo giorno post infection. Gli esami istopatologici mostrano un aumento delle cellule infiammatorie e lo staining immunistochemico per la proteina N mostra la sua presenza nelle cellule epiteliali bronchiali, nasali e del duodeno e nei neuroni sensoriali olfattivi al giorno 2 pi. Non si osservano cambiamenti nei tessuti cerebrali, del rene, del cuore e del fegato. Il criceto inoculato e quello naive vengono monitorati per 14 giorni e la trasmissione avviene già a un giorno dal contatto. La trasmissione è principalmente mediata dall'aereosol e in un periodo molto breve post inoculazione.

Rilevanza

Comprendere il meccanismo di difesa che porta alla rapida clearance virale nei tessuti respiratori dei criceti può aiutare lo sviluppo di contromisure efficaci per SARS-CoV-2. Avere a disposizione un adatto modello animale è vitale per capire la patogenesi della malattia, per valutare eventuali sviluppi di molecole antivirali o di un vaccino e per capire la dinamica della trasmissione virale.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 18 maggio 2020



APPENDICE

Risultati del questionario di gradimento dei COVID•Contents

Con l'uscita del numero 4 dei COVID Contents, del 29 aprile 2020, abbiamo sottoposto ai lettori un breve questionario di gradimento. In un'ottica di miglioramento continuo del prodotto editoriale, lo scopo era quello di avere un primo feedback sulla utilità e fruibilità della pubblicazione verso la propria platea di lettori composta principalmente da un pubblico esperto di operatori sanitari, ma aperta anche ad un possibile pubblico generalista.

Vi ringraziamo per l'adesione a tale questionario e desideriamo darvi una prima informazione di ritorno, corroborata dall'elevato numero di accessi al sito ISS (oltre 25.000, dalla prima pubblicazione).

La portata del sondaggio non arriva ancora a consolidare una base statistica, ma descrive un *sentiment* di generale apprezzamento per il lavoro proposto, con manifestazioni di interesse per approfondimenti anche in ulteriori campi e facendo riscontrare come da parte dei lettori che lavorano in ospedale i COVID Contents risultino a punteggio pieno per l'utilità rivestita nello svolgimento del proprio lavoro. Confortati da questi primi risultati, vi ringraziamo e continueremo a sviluppare la pubblicazione per intercettare sempre al meglio le esigenze di chi ci legge, anche con il vostro aiuto nel divulgare questa iniziativa a chi potenzialmente interessato.

**Gruppo di lavoro ISS
"Aggiornamento scientifico COVID-19"**

Questionario di gradimento dei Covid Contents: Analisi dei risultati

Alessandra Palma, Sveva Grande, CN TISP

Il questionario di gradimento della pubblicazione COVID Contents, il bollettino di aggiornamento sulle pubblicazioni COVID-19, consta di 12 domande divise in due sezioni:

- una generale, informativa sul rispondente
- una più specifica sul gradimento della pubblicazione

Il questionario è stato implementato sui moduli Google Forms e il link del questionario è stato pubblicato sul Covid Contents del 29 aprile e nelle pubblicazioni successive. Tutte le domande del questionario erano obbligatorie.

Il questionario di gradimento è stato chiuso il 13 maggio. Sono state ricevute **178 risposte**.

Come atteso una elevata percentuale di rispondenti (38,2%) appartiene al personale ISS; solo ad essi è stato chiesto se avessero partecipato o meno alla stesura di recensioni per i COVID Contents, ottenendo una risposta affermativa nel 23,5% dei casi.

SEZIONE INFORMATIVA: ANAGRAFICA

Per quanto riguarda il genere, una larga maggioranza (il 63, 5%) di coloro che hanno risposto al questionario sono donne (Figura 1).

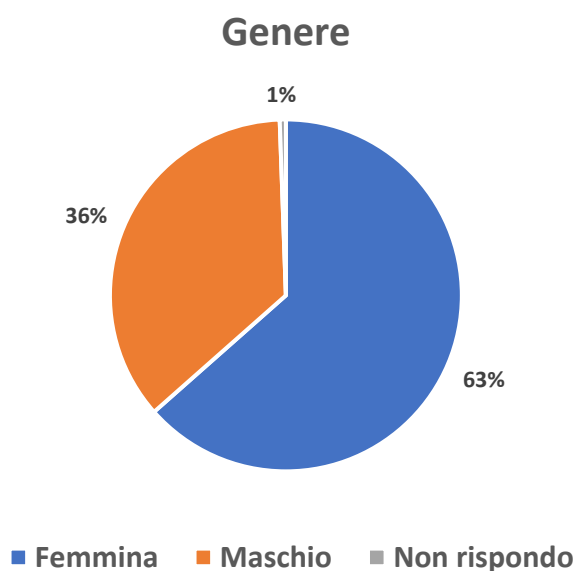


FIGURA 1. Distribuzione dei rispondenti secondo il sesso.

La distribuzione delle età dei rispondenti (Figura 2) mostra un picco nella fascia 41-60 anni; per quanto riguarda la regione di residenza, circa il 61% dei rispondenti risiede nel Lazio, come atteso vista l'elevata percentuale di dipendenti ISS (Figura 3).

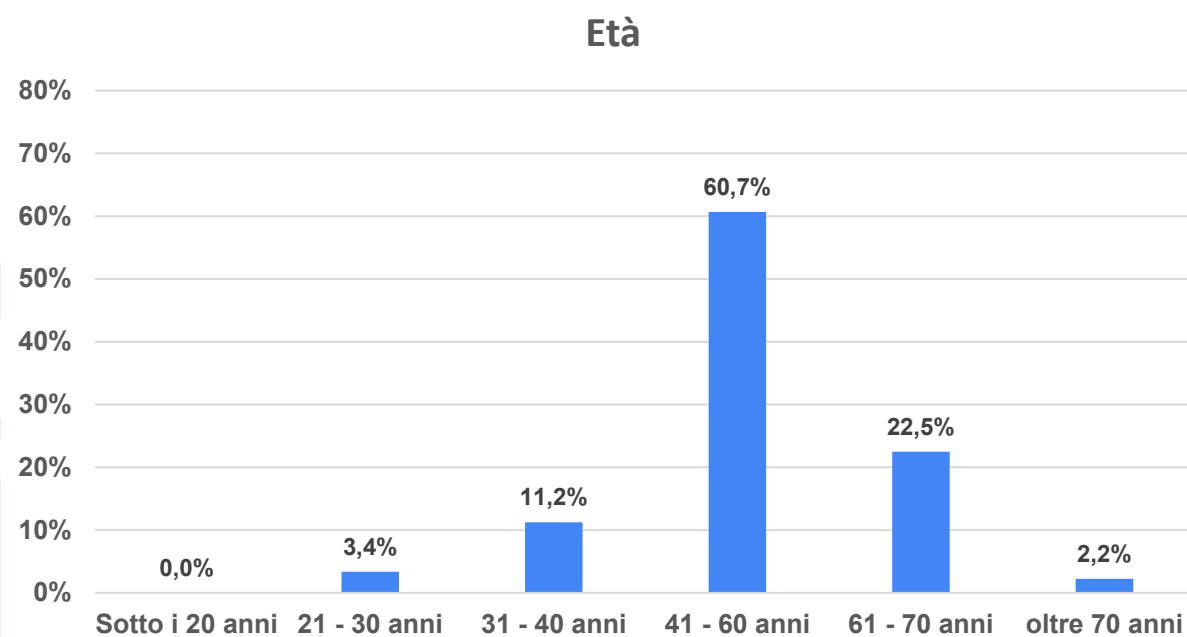


FIGURA 2. Distribuzione dei rispondenti per età

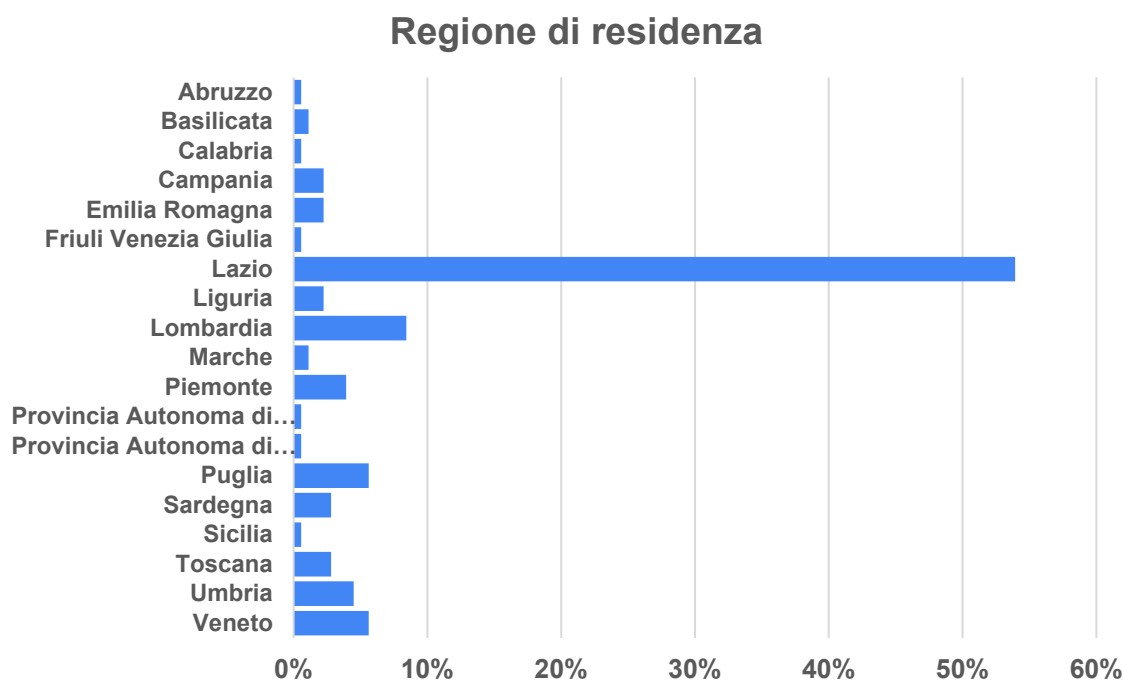


FIGURA 3. Distribuzione dei rispondenti per regione di residenza.

Titolo di studio

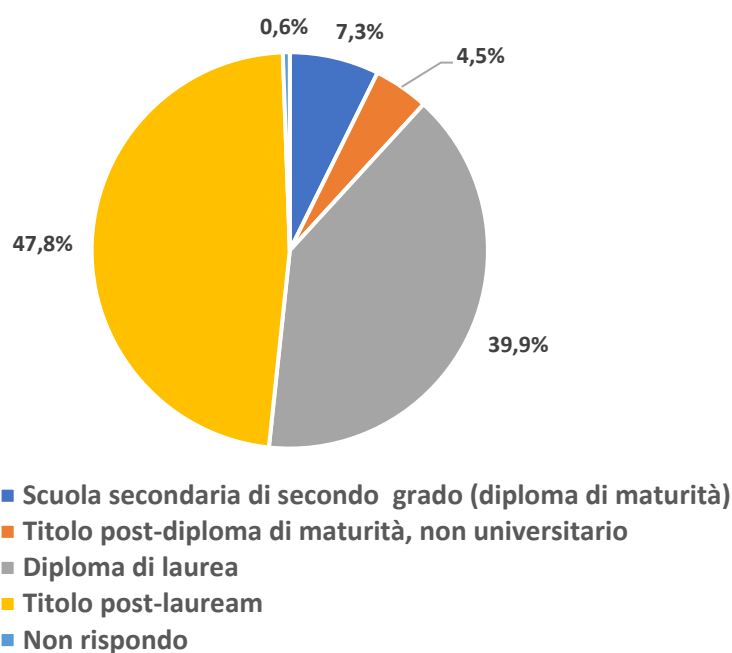


FIGURA 4. Distribuzione dei rispondenti per titolo di studio

Una percentuale quasi plebiscitaria dei rispondenti (87,6%) è laureata; in particolare, il 47,8% (quasi la metà di tutti i partecipanti) ha anche un titolo post laurea, come atteso vista la tipologia di pubblicazione (Figura 4).

È interessante però sottolineare al tempo stesso la presenza di un 12% di rispondenti con titolo post diploma ma non universitario o diploma di maturità, dato che denota una diffusione anche tra il personale tecnico o fra gli studenti universitari. In figura 4A è riportata la distribuzione del titolo di studio stratificata in base alla distribuzione geografica (come atteso il dato più frequente è il Centro).

Titolo di studio stratificato in base alla distribuzione geografica

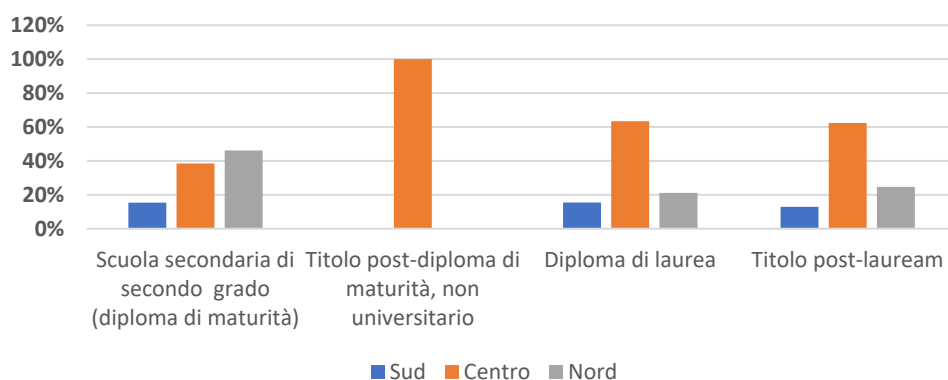


FIGURA 4A. Distribuzione dei rispondenti per titolo di studio stratificato in base alla distribuzione geografica.

Per quanto riguarda l'occupazione lavorativa, le risposte sono distribuite fra le varie categorie (Figura 5). La percentuale più elevata (38,2%) riguarda il personale ISS. Solo a chi ha risposto di lavorare in ISS (68 persone) è stata indirizzata la domanda successiva, il 23,5 % (16 persone) ha dichiarato di aver partecipato alla scrittura di recensioni per i COVID Contents (Figura 6).

Qual è la tua attuale occupazione?

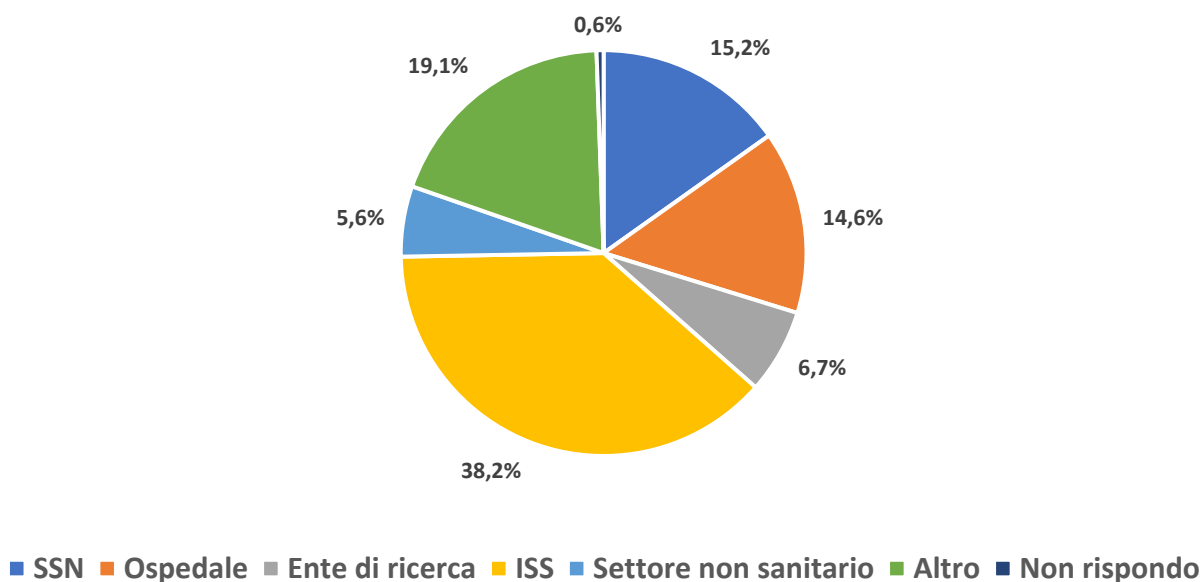


FIGURA 5 Distribuzione dei rispondenti per occupazione lavorativa.

Hai collaborato alla scrittura di recensioni per i COVID Contents?

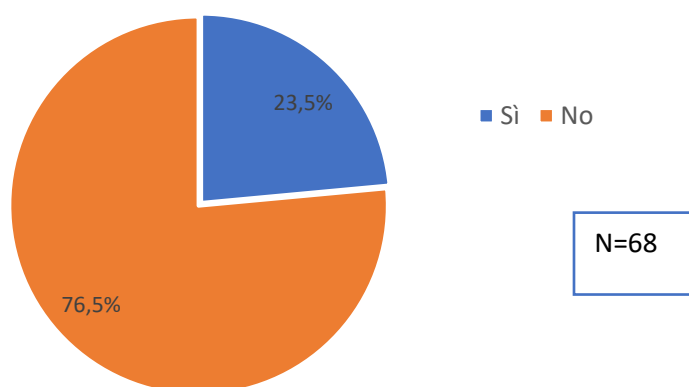


FIGURA 6 Percentuali di rispondenti appartenenti al personale ISS che ha collaborato alla scrittura di recensioni per i COVID Contents.

Come hai conosciuto i COVID Contents ?

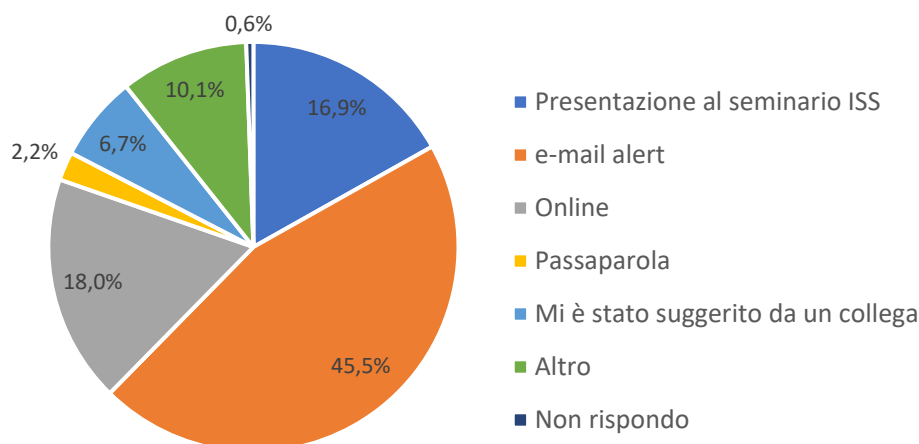


FIGURA 7. Modalità di conoscenza dei COVID Contents.

La modalità di diffusione dei COVID Contents che si è rivelata più funzionale è quella tramite email alert (45,5%), seguono a distanza chi li ha conosciuti cercando online (18%) o dalla loro presentazione al seminario ISS (16,9%) (Figura 7).

Se si eliminano le risposte di coloro che lavorano in ISS ossia il 38,2% delle risposte (n=68) si scopre che i risultati (su un totale di 110 rispondenti) rispecchiano quelli globali. Infatti la modalità di diffusione dei COVID Contents più funzionale è ancora quella tramite email alert (41,8%), seguita da quella online (26,4%), da altro tipo di modalità (14,5%) o dalla loro presentazione al seminario ISS (10%) (Figura 7A).

Come hai conosciuto i Covid Contents ? - dato senza ISS

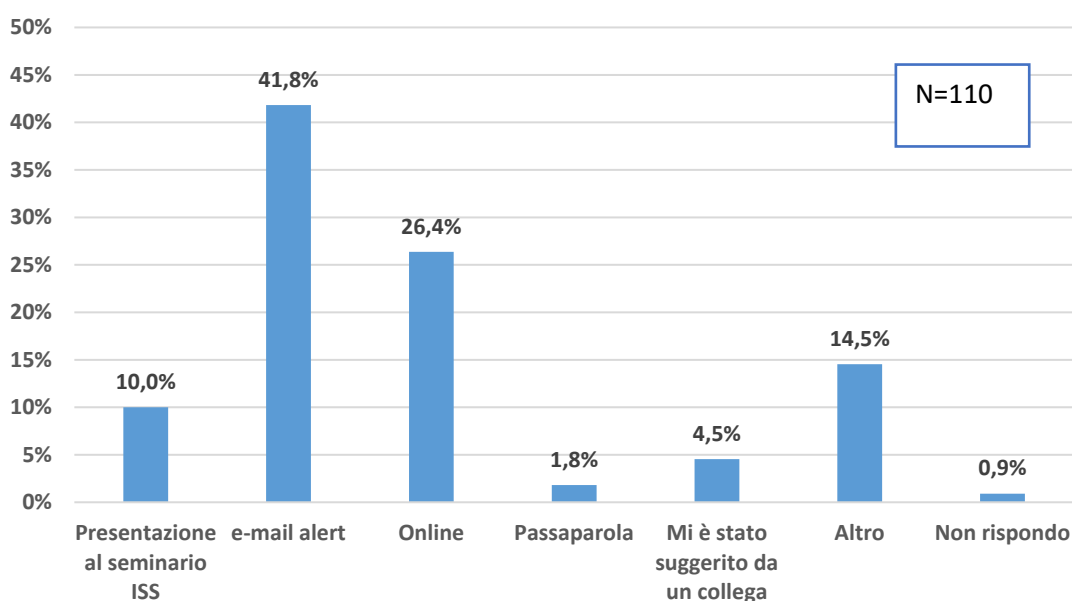


FIGURA 7A. Modalità di conoscenza dei COVID Contents senza il dato proveniente da coloro che lavorano in ISS.

Il questionario chiedeva quindi di rispondere alla domanda se la pubblicazione COVID Contents fosse ritenuta utile per il proprio aggiornamento professionale, esprimendo la propria preferenza su una scala da 1 (= per niente) a 5 (= molto).

La pubblicazione è stata ritenuta utile (punteggio "4" e "5") per il proprio aggiornamento professionale dal 75% dei rispondenti al questionario (Figura 8). Dai dati globali, anche in questo caso, è stato scorporato il dato proveniente dai lavoratori dell'ISS (Figura 8A).

È interessante notare come l'apprezzamento per l'utilità non cambi ma anzi sembri avere un lieve incremento. Il livello di utilità è stato quindi analizzato stratificandolo per genere (Figura 8B), per titolo di studio (Figura 8B) e per tipo di occupazione (Figura 8C).

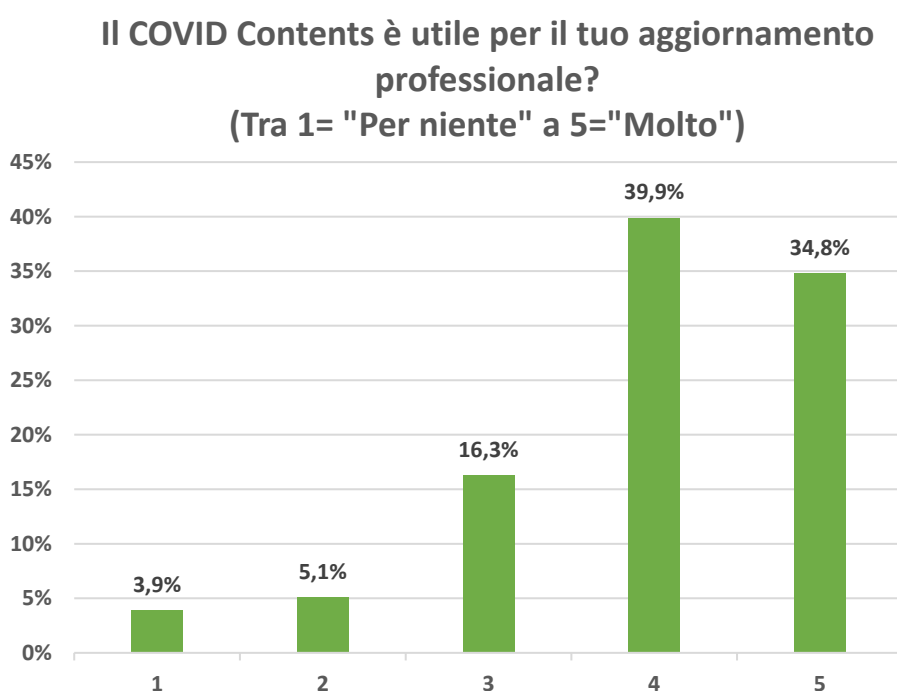


FIGURA 8. Utilità del COVID Contents su scala da 1 ("Per niente") a 5 ("Molto") per l'aggiornamento professionale dei rispondenti.

Inoltre il punteggio massimo, 5, è stato selezionato dal 50% di chi lavora in Ospedale (Figura 8D).

Il COVID Contents è utile per il tuo aggiornamento professionale?
 (Tra 1= "Per niente" a 5="Molto"):
 dato senza ISS

N=110

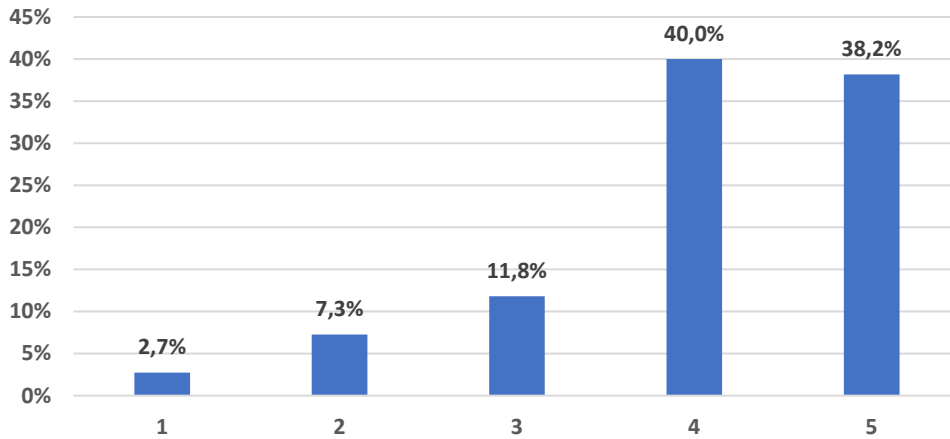


FIGURA 8A. Utilità dei COVID Contents senza il dato proveniente da coloro che lavorano in ISS.

Il COVID Contents è utile per il tuo aggiornamento professionale? (Tra 1= "Per niente" a 5="Molto"):
Analisi per genere

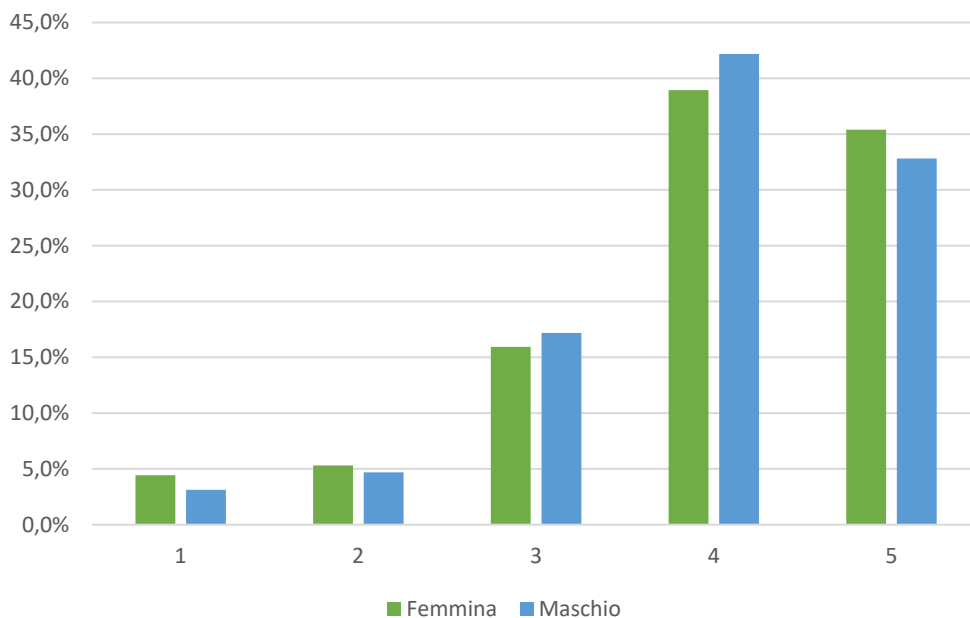


FIGURA 8B. Utilità del COVID Contents su scala da 1 ("Per niente") a 5 ("Molto") per l'aggiornamento professionale dei rispondenti analizzata per genere.

Utilità dei COVID Contents stratificata in base al titolo di studio

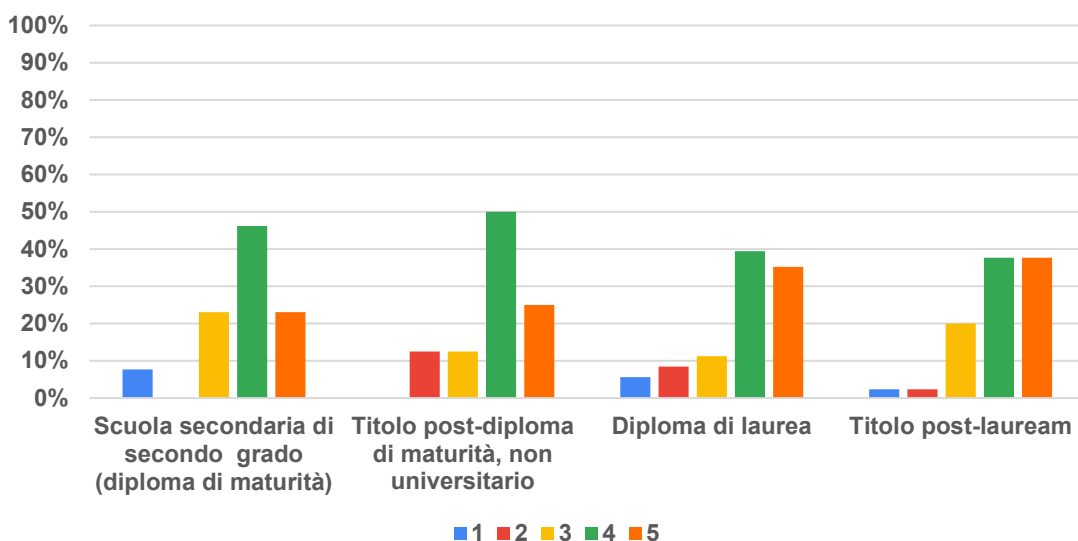


FIGURA 8C. Utilità del COVID Contents su scala da 1 (“Per niente”) a 5 (“Molto”) per l’aggiornamento professionale dei rispondenti analizzata per titolo di studio.

Utilità dei COVID Contents stratificata in base all'occupazione

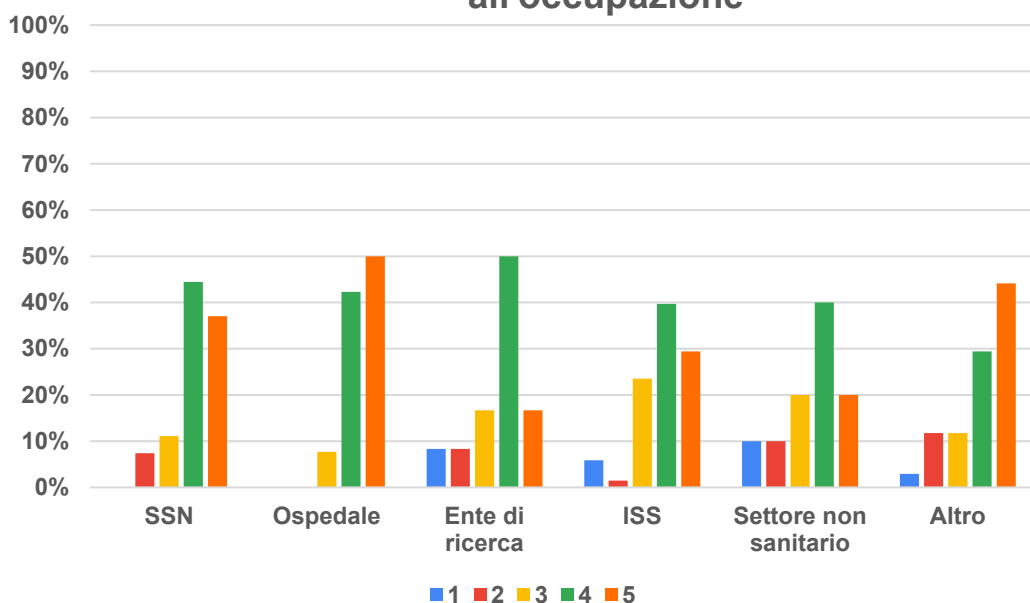


FIGURA 8D. Utilità del COVID Contents su scala da 1 (“Per niente”) a 5 (“Molto”) per l’aggiornamento professionale dei rispondenti analizzata tipo di occupazione lavorativa.

La domanda sulle sezioni dei COVID Contents più interessanti per il lettore permetteva risposte multiple. In generale, l’Epidemiologia è risultata quella più interessante (108 risposte) seguita da Comunicazione (80) e Infection control (66) e Vaccini, farmaci e terapia (62).

Quali sezioni sono state più interessanti per te?

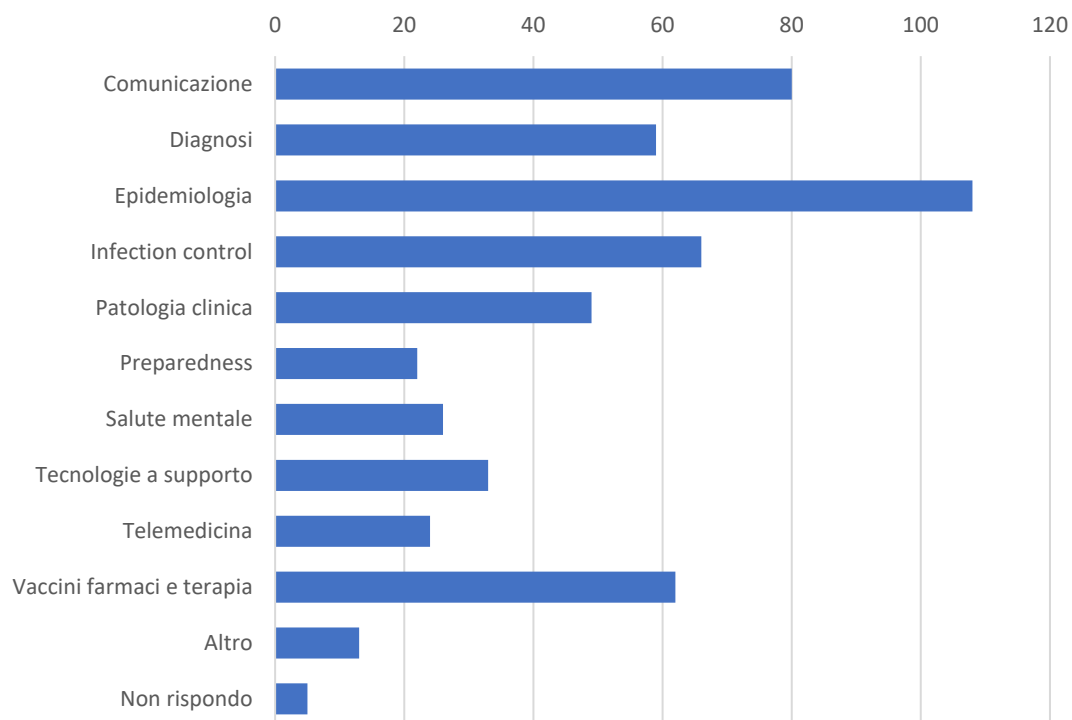


FIGURA 9. Sezioni dei COVID Contents ritenute più interessanti dai lettori. La domanda prevedeva risposte multiple, per questo motivo sono stati riportati come dati i numeri di risposte anziché le percentuali.

Per quanto riguarda la comprensibilità delle recensioni (Figura 10), circa due terzi dei lettori le giudica di facile lettura (61,8%); eliminando dall'analisi il dato proveniente dai lavoratori dell'ISS il dato sostanzialmente non cambia (Figura 10A). Stratificando il risultato per titolo di studio, si denota come l'unica categoria per la quale le risposte "facile" e "impegnativo ma accessibile" sono allo stesso livello è quella dei diplomati (Figura 10B).

Secondo te, il livello delle recensioni è:

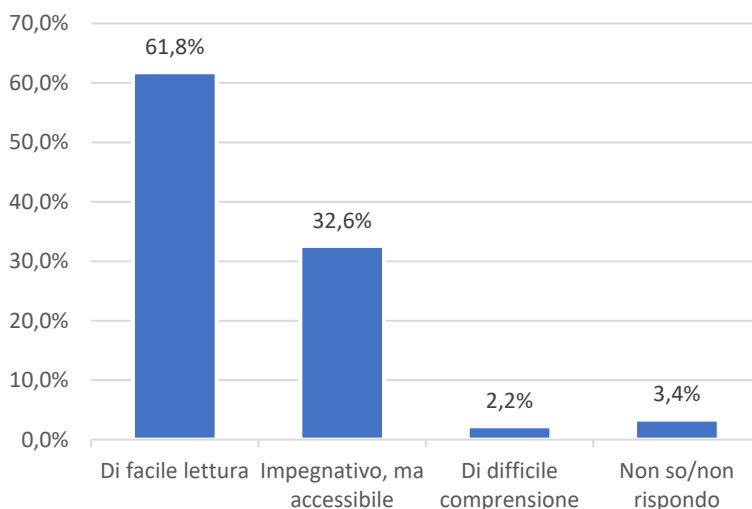


FIGURA 10. Distribuzione delle risposte riguardo la comprensibilità delle recensioni.

Secondo te, il livello delle recensioni è (dato senza ISS):

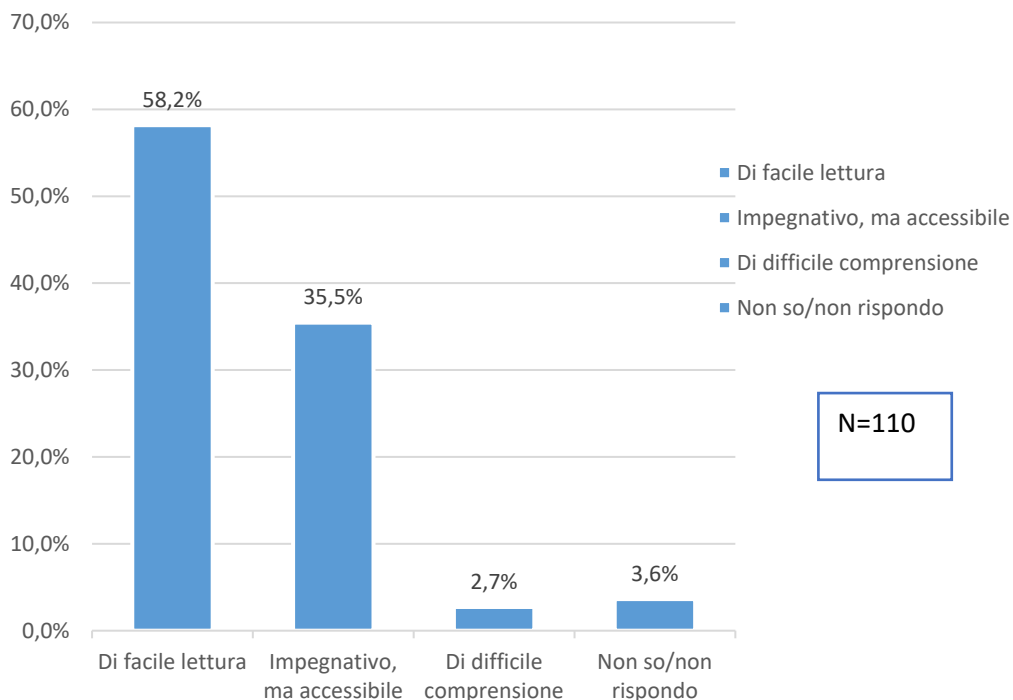


FIGURA 10A. Livello delle recensioni – senza il dato proveniente da coloro che lavorano in ISS.

Comprensibilità stratificata in base al titolo di studio

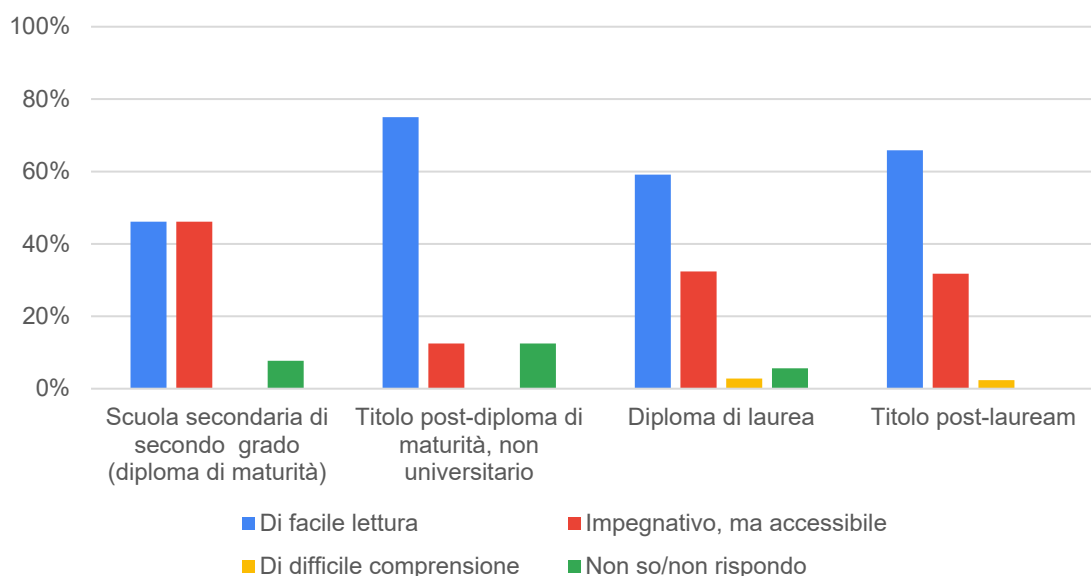


FIGURA 10B. Distribuzione delle risposte riguardo la comprensibilità delle recensioni, stratificata per titolo di studio.

Infine, l'ultimo argomento indagato è stata l'adeguatezza del numero di pagine dei COVID Contents (Figura 11); anche stratificando i risultati in base al titolo di studio (Figura 11A) la quasi totalità dei rispondenti giudica il numero di pagine adeguato.

Secondo te, il numero di pagine del COVID Contents è:

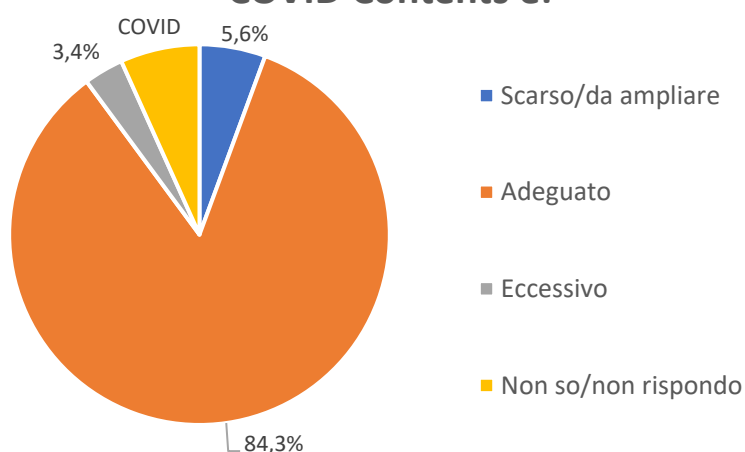


FIGURA 11. Distribuzione delle risposte riguardo l'opinione sul numero di pagine dei COVID Contents.

Numero di pagine dei COVID Contents stratificato per titolo di studio

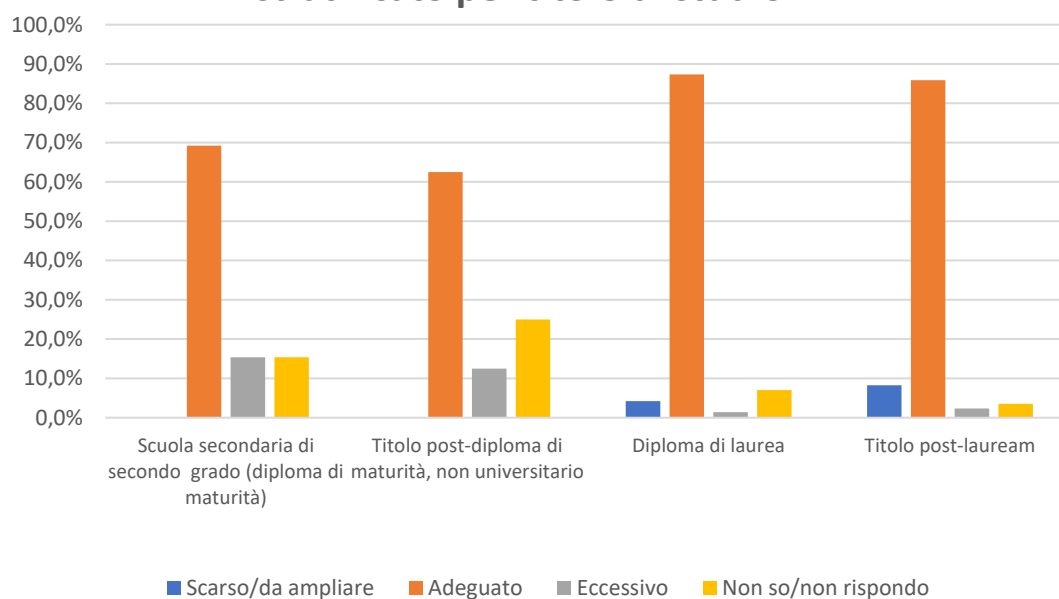


FIGURA 11A. Distribuzione delle risposte riguardo l'opinione sul numero di pagine dei COVID Contents, stratificata per titolo di studio.