



COVID•Contents

N. 8 del 27 maggio 2020

<https://doi.org/10.36170/COVIDCONT820>



COVID•Contents

N. 8 del 27 maggio 2020

<https://doi.org/10.36170/COVIDCONT820>

Aggiornamento bibliografico delle pubblicazioni internazionali su COVID-19

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

Indice delle aree

Comunicazione	pag.	5
Diagnosi	pag.	11
Epidemiologia	pag.	25
Infection control	pag.	33
Patologia e clinica	pag.	41
Preparedness	pag.	73
Salute mentale	pag.	83
Tecnologie a supporto	pag.	91
Telemedicina	pag.	101
Terapia	pag.	109
Vaccini	pag.	133
Altro	pag.	141
Appendice – Statistica COVID Contents	pag.	147

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, Roberto Nisini, Dipartimento Malattie Infettive, 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: Patrizia Caprari, Raffaella Tinghino, Patrizia Iacovacci, Carla Raggi, Roberto Delogu, Nunzia Sanarico, Paola Sestili (Centro Nazionale Controllo e Valutazione Farmaci - CN CF, ISS); Giuse Ardita (Servizio Conoscenza, Biblioteca - SC ISS); Domenica Taruscio, Marina Ceccarini, Marco Salvatore, Amalia Egle Gentile (Centro Nazionale Malattie Rare - CN MR, ISS); Alessandra Palma, Valentina Dini, Maria Antonella Tabocchini, Sveva Grande, Daniele Giansanti, Evaristo Cisbani, Sandra Morelli (Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica - CN TISP, ISS); Emanuela Medda, Virgilia Toccaceli, Sonia Brescianini (Centro di Riferimento Scienze Comportamentali e Salute Mentale - CR SCIC, ISS); Marilena Paola Etna, Eliana Marina Coccia, Martina Severa, Donatella Negri, Mariarosaria Marinaro, Marco Sgarbanti, Melissa Baggieri, Silvia Gioacchini, Annapina Palmieri (Dipartimento Malattie Infettive, DMI ISS); Alessandra Mallano, Michela Flego, Laura Fantuzzi, Maria Cristina Gauzzi, Ernesto Costabile (Centro Nazionale Salute Globale - CN SG, ISS); Elena Ortona, Sandra Gessani (Centro di Riferimento Medicina di Genere - MEGE, ISS); Eleonora Maria Rosaria Puggioni (Centro Nazionale Controllo e Valutazione Farmaci - CN CF, ISS); Monica Boirivant, Fiorella Malchiodi Albedi, Maria Rosaria Domenici, Lucia Gaddini, Loredana Frasca (Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci - CN RVF, ISS); Daniela Mattei, Alessandro Giuliani (Dipartimento Ambiente e Salute - DAMSA, ISS); Antonio Ciarabella (Servizio Tecnico Scientifico di Coordinamento e Supporto alla Ricerca - CORI ISS); Roberta Pozzi (Centro Nazionale per la Protezione delle Radiazioni e Fisica Computazionale - CN PRFC ISS); Domenico Genovese (Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci, COFAR 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: pubblicazionicond-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

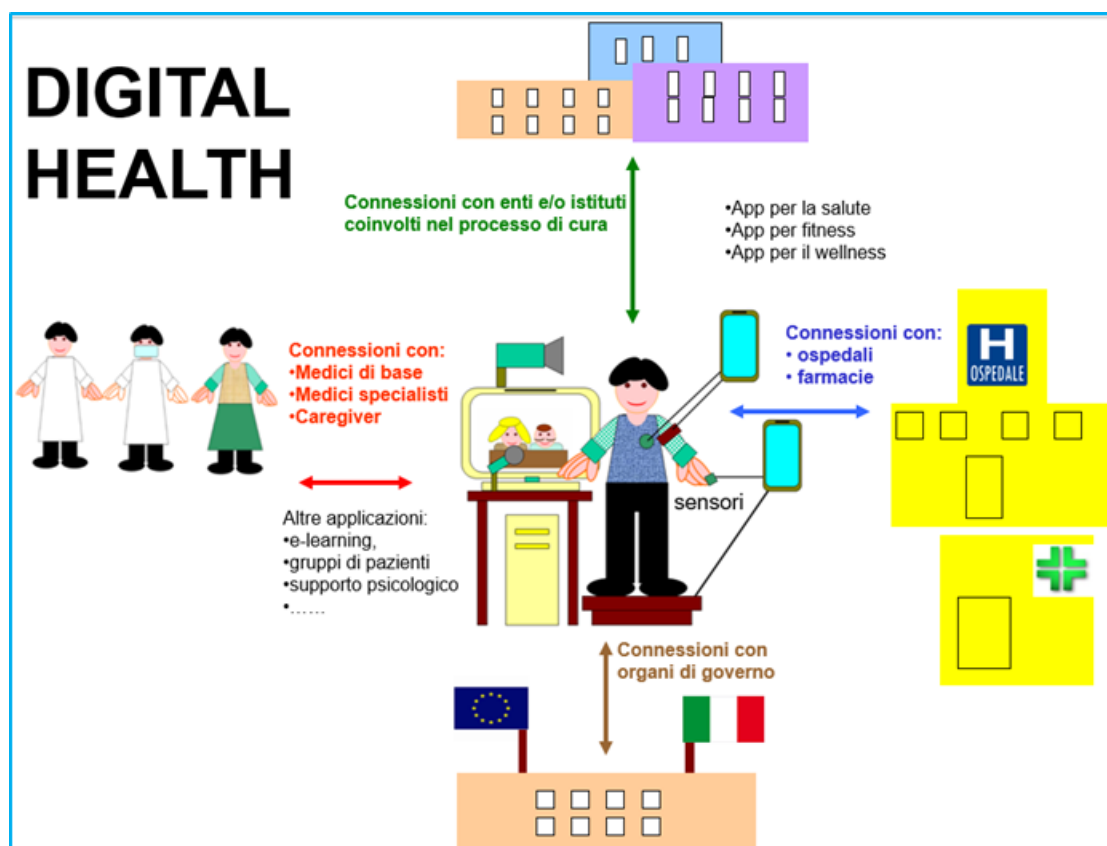


Cari lettori,

con l'uscita di questo numero, avviamo una riflessione intesa a offrire in un prossimo futuro un aggiornamento scientifico più rispondente alla fase 2 dell'epidemia. Le numerosissime pubblicazioni scientifiche di questo periodo, sui molteplici aspetti sanitari legati a Covid-19, costituiscono ora una sufficiente massa critica per delineare le evidenze che portano alla produzione di revisioni sistematiche, anche con dati di metanalisi a corredo. Nel ringraziarvi per le circa 30.000 visite che i COVID Contents hanno avuto prima dell'uscita del numero 8, vi diamo dunque appuntamento per nuova modalità di aggiornamento prevista per metà giugno 2020. La data è indicativa, ma manifesta il nostro impegno a voler "costruire" una squadra stabile, per fornire un aggiornamento puntuale sulle tematiche di maggiore interesse, basata sulle revisioni della letteratura. In Appendice riportiamo alcuni grafici rappresentativi del gruppo di lavoro impegnato nella produzione dei COVID Contents.

Gruppo di lavoro ISS
"Aggiornamento scientifico COVID-19"

L'immagine della settimana: "Digital health"



La "Digital health" si muove a partire dalle tecnologie digitali, anche quelle native nel mondo dei consumi, che convergono nei diversi settori del mondo della salute per migliorare l'efficienza del servizio sanitario, dall'erogazione del servizio, allo stile di vita, alla prescrizione, e l'acquisto del farmaco. Il tutto avviene mantenendo al centro il cittadino-utente che è collegato a medici, specialisti, caregiver, associazioni, attraverso App e/o sistemi wearable (es: smartwatch) che consentano di monitorare il proprio stato di salute, svolgere attività di fitness e wellness, restando connesso con tutti gli attori istituzionali che intervengono nel processo di cura, dagli ospedali alle farmacie, agli organi di governo e agli altri enti e istituzioni coinvolti (immagine ideata da Daniele Giansanti).



area

COMUNICAZIONE

Pan SL, Cui M, Qian J, *International Journal of Information Management*, volume 54, 2020

Information resource orchestration during the COVID-19 pandemic: A study of community lockdowns in China

<https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2020.102143>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Caso di studio basato su informazioni ricavabili dai comportamenti di 6 famiglie tipo cinesi, e ulteriori 8 persone (4 lavoratori della comunità e 4 addetti allo svolgimento di servizi legati all'epidemia) durante i due mesi di lockdown. Le sei famiglie erano rappresentative di nuclei familiari che andavano dalle 8 persone al single, di tutte le fasce d'età: anziani, giovani e di mezza età, bambini.

Metodologia

Nell'indagine sono state coinvolte un totale di 37 persone intervistate direttamente e sottoposte ad una serie di domande incentrate sullo stile di vita delle famiglie prima e dopo il blocco, con particolare riferimento al modo in cui erano state ottenute le informazioni durante la fase del *lockdown* e sulle modalità di adattamento alle nuove tecnologie online. Dopo una prima analisi sul livello di consapevolezza acquisito sull'epidemia e le informazioni aggiuntive ricavate da internet, è stata utilizzata la codifica selettiva sviluppata da Strauss & Corbin (1990), al fine di elaborare una strategia per organizzare i voluminosi dati primari e secondari e le tabelle e figure per identificare la struttura dei dati.

Risultati

Sono state individuate due modalità legate all'organizzazione delle informazioni (attività di reperimento delle risorse informative e attività di adattamento del comportamento alle informazioni) e tre meccanismi connessi con il flusso informativo (emergenza online e convergenza nella capacità di resilienza della comunità, superamento degli ostacoli legati al flusso di informazioni, applicazione della capacità di assorbimento). L'indagine ha permesso di evidenziare il drastico cambiamento imposto dall'epidemia ai tradizionali e consolidati modelli e prassi di acquisizione delle informazioni e all'impatto che ciò ha avuto nei comportamenti quotidiani delle diverse tipologie e fasce di età delle persone.

Rilevanza

Lo studio si propone di contribuire allo sviluppo di una teoria del comportamento delle persone relativamente alle pratiche e ai meccanismi individuali di trattamento e organizzazione delle risorse informative durante un'emergenza sanitaria.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 21 maggio 2020

Basch C H, et al., *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, published online by Cambridge University Press: 11 May 2020

Public Health Communication in Time of Crisis: Readability of On-Line COVID-19 Information

<https://doi.org/10.1017/dmp.2020.151>

X Articolo Editoriale lettera X Rassegna altro

Obiettivo

Gli operatori sanitari raccomandano che i materiali per il grande pubblico, in particolare in caso di emergenza, siano leggibili al livello di lettura di 6° grado per avere il massimo impatto. Lo scopo dello studio è di valutare la leggibilità delle informazioni pubblicate su internet sul COVID-19 per determinare la rispondenza di questi materiali scritti ai livelli di lettura raccomandati.

Metodologia

Il metodo seguito si basa su uno studio trasversale precedente che valutava la leggibilità. Utilizzando la parola chiave "coronavirus", è stata condotta una ricerca in Internet utilizzando Google Chrome come browser. Il campione preso in esame è composto da informazioni ricavate dai primi 100 siti Web che soddisfacevano i criteri di inclusione risultanti dalla ricerca. Sono stati inclusi solo articoli in lingua inglese e presi in esame 5 test di leggibilità: Coleman-Liau Index (CLI), Gunning Fog Index (GFI), Simple Measure of Gobbledygook (SMOG) Grade Level, Flesch-Kincaid Grade Level (FKGL) e Flesch-Kincaid Reading Ease (FRE). Le misure di leggibilità che riportano i livelli di valutazione degli Stati Uniti sono state quindi classificate come "facili", "medie" e "difficili", corrispondenti rispettivamente a livelli di lettura inferiori a 6, 6-10 e superiori a 10. Sono stati considerati statisticamente significativi valori $P < 0,05$.

Risultati

Per i 100 siti Web esaminati, i punteggi medi di leggibilità variavano tra i livelli di voto 6.2 e 17.8. Quattro dei 5 metodi di misurazione (GFI, CLI, SMOG, FRE) hanno rilevato che la leggibilità ha superato il livello di lettura del decimo grado, indicando che il testo di questi siti Web risulterebbe di difficile lettura e comprensione per l'americano medio. Solo 4 siti web sono stati classificati come "facili, <6° grado" (GFI). Il materiale analizzato è risultato scritto a livelli di lettura molto più alti di quelli raccomandati.

Rilevanza

Lo studio mette in evidenza come i messaggi su COVID-19 devono essere leggibili a un livello "facile" e devono contenere linee guida chiare per il comportamento. La ricerca da parte delle persone di informazioni che diano risposte a situazioni di rischio è correlato all'aspettativa che tali informazioni risolvano i loro dubbi. Tuttavia, se le informazioni sono troppo complesse o troppo difficili da interpretare e non portano a chiarimenti, il rischio è che ciò può contribuire a sviluppare o acuire sentimenti di ansia e panico.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 21 maggio 2020

Producing Independent, Systematic Review Evidence: Cochrane's Response to COVID-19

<https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305734>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Sottolineare il fatto che, ora più che mai, le decisioni politiche dovrebbero essere basate e sostenute dalle migliori evidenze scientifiche ed indicare importanti strumenti e rigorosi come le systematic reviews che meglio di altri strumenti forniscono la sintesi delle evidenze utili a sostenere decisioni che devono essere prese rapidamente.

Metodologia

Vengono descritti una serie di strumenti prodotti da Cochrane l'organizzazione mondiale, non finanziata da sponsors commerciali, che produce systematic reviews di alta qualità e altre sintesi di evidenze utili a supportare informed health decisions. Alcuni di questi sono stati lanciati recentemente in seguito alla pandemia del virus COVID-19 per supportare le scelte decisionali, sia nel campo della prevenzione che del trattamento, non solo di clinici ma anche di politici. È stata resa temporaneamente accessibile a tutti La COCHRANE LIBRARY, sono state lanciate inoltre SPECIAL COLLECTIONS, open access e tradotte in diverse lingue, sulle evidenze rilevanti per la pandemia COVID-19. Altre collezioni in via di sviluppo includono lavoro da remoto e telemedicina. È stato inoltre lanciato il Rapid Review Program, una guida metodologica per facilitare la produzione di reviews veloci, su una serie di quesiti posti anche da organizzazioni mondiali come WHO.

Risultati

Cochrane ha costruito un database delle domande ricevute, revisionate da specialisti, ricercabili senza duplicati per gruppi e argomento, identificando rilevanti reviews già esistenti. Tra le domande prioritarie poste da personale sanitario di paesi a medio e basso reddito sul virus SARS-CoV-2, centrale l'individuazione delle più efficaci di strategie di comunicazione e disseminazione atte a modificare i comportamenti di popolazione e sanitari e la valutazione dell'efficacia degli interventi governativi su controllo di trasmissione e prevenzione di nuovi casi.

Rilevanza

L'editoriale descrive l'estrema rilevanza e continuo aggiornamento degli strumenti Cochrane a supporto delle decisioni internazionali. Sottolinea inoltre che le evidenze dinamiche prodotte da Cochrane saranno incorporate in "living" systematic reviews e linee guida utili anche in futuro.

Scheda redatta da:

Giuse Ardita, SC ISS

il 21 maggio 2020

Tommaso Lupia, Giacomo Stroffolini, Roberto Angilletta, Stefano Bonora, Giovanni Di Perri, *European Journal of Internal Medicine* 2020; article in press

Good times, bad times: A diary of a physician in the COVID-19 era

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.009>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli autori aprono questa *Letter* con una considerazione di carattere personale. Difficilmente, nel corso della propria vita, dimenticheranno la loro esperienza di giovani medici (Unità Malattie Infettive, Università di Torino), impegnati nella cura dei malati di COVID-19. L'obiettivo della *Letter* è proprio quello di provare a raccontare questa loro storia.

Metodologia

La *Letter* è strutturata nella forma di un diario che ha inizio alle 7,30 del mattino e termina alle 4 del mattino successivo. Il resoconto degli eventi è narrato in sequenza cronologica. Ad ogni ora segue la descrizione degli avvenimenti occorsi; la mattina alle 7:30, 8:00, 10:00, 12:00 e poi il pomeriggio alle 2:00, 4:00, 6:00; e infine la sera alle 8:00 e alle 10:00, e in piena notte alle 2:00 e ancora alle 4 della mattina successiva, quando, come dicono gli autori "*A new day will soon begin*". Ma cosa succede in quelle ore drammatiche?

Risultati

Nel diario di quella giornata (circa 24 ore), emergono chiaramente tutte le difficoltà che gli autori, come tanti altri medici in questi giorni, si sono trovati a dover affrontare: la gestione dei pazienti, l'aggravamento repentino delle loro condizioni, la scelta delle terapie, l'accesso di nuovi casi, il trasferimento nei reparti di terapia intensiva, il coinvolgimento umano, il tentativo di soddisfare le richieste dei pazienti, la comunicazione con i familiari, lo scambio continuo di informazioni con i colleghi di altri ospedali, la necessità di tenersi aggiornati sullo sviluppo dell'epidemia. Persino la stanchezza fisica e mentale viene messa da parte, la priorità è agire per il bene dei pazienti.

Rilevanza

Questa bellissima *Letter*, scritta con grande concretezza e semplicità, non può che far riflettere sulla portata dello sconvolgimento che l'emergenza COVID-19 ha causato all'interno degli ospedali, specialmente nelle zone più colpite come quella del nord Italia. Aiuta anche a capire il ruolo e ad apprezzare l'ammirevole dedizione del personale medico operante nei giorni più difficili dell'emergenza.

Scheda redatta da:

Federica Napolitani, COS ISS

il 24 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

DIAGNOSI

S. Schiaffino *J Thorac Imaging* 2020

Diagnostic Performance of Chest X-Ray for COVID-19 Pneumonia During the SARS-CoV-2 Pandemic in Lombardy, Italy

<https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000533>

Articolo Editoriale X lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'obiettivo del lavoro è stato valutare le prestazioni diagnostiche della RX toracica eseguita su un campione di pazienti che si sono presentati al PS del policlinico di San Donato Milanese nel periodo compreso tra il 24 febbraio e l'8 aprile 2020.

Metodologia

A tutti i pazienti è stato eseguito il tampone naso-faringeo valutato mediante RT-PCR. I referti della RX sono stati classificati come positivi o negativi secondo i rapporti radiologici originali. Gli indici di prestazione diagnostica valutati sono stati: la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (PPV), il valore predittivo negativo (VAN), con un intervallo di confidenza del 95%. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando Microsoft Excel 2019.

Risultati

Mediante tampone naso-faringeo, sono stati individuati 413 pazienti positivi e 122 pazienti negativi. La valutazione delle immagini RX hanno individuato 363 veri positivi, 50 falsi positivi, 45 falsi negativi, 77 veri negativi, con una sensibilità dell'89%, una specificità del 60,6%, PPV del 87,9% e una VAN del 63,1%.

Rilevanza

La rilevanza è alta in quanto i risultati, pur limitati ad un unico centro, comprendono un numero elevato di pazienti e mettono in evidenza come la RX al torace possa essere utile nella diagnosi della polmonite da COVID-19. Essa ha mostrato una sensibilità più alta rispetto a quella segnalata in altri lavori e si avvicina come prestazione diagnostica a quella della TC, anche in termini di specificità.

Scheda redatta da: Valentina Dini, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19

<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104412>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

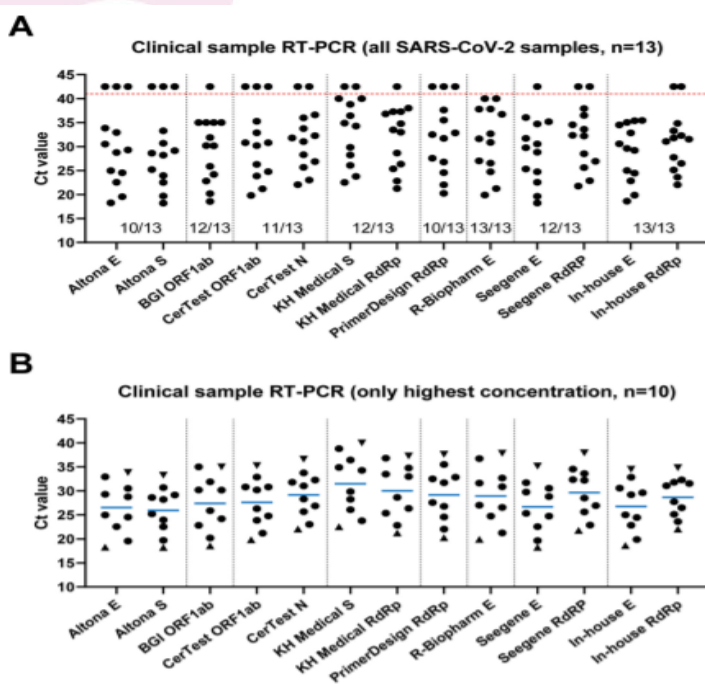
Obiettivo

Scopo di questo studio è di confrontare le prestazioni analitiche e cliniche di base dei kit RT-PCR selezionati di 7 produttori (Altona Diagnostics, BGI, CerTest Biotec, KH Medical, PrimerDesign, R-Biopharm AG, and Seegene).

Metodologia

Sono state effettuate diluizioni seriali di RNA virale per stabilire l'efficienza della PCR e stimare il limite di rilevazione LOD95. È stato preso in esame un gruppo di 13 campioni clinici positivi per SARS-CoV-2 per una valutazione preliminare di sensibilità. Sei campioni clinici positivi sono stati usati per le infezioni virali respiratorie non coronavirus e un pannello di RNA da coronavirus umani correlati è stato usato per valutare la specificità del test.

Risultati



Diversi kit RT-PCR hanno mostrato variazioni nella velocità di rilevamento e nei valori Ct. A) Il grafico mostra i valori Ct ottenuti per tutti i campioni clinici (n = 13) in tutti i test RT-PCR. I punti dati sopra la linea tratteggiata orizzontale sono negativi, ai fini della stampa indicati con Ct 42.5. La velocità di rilevamento del kit RT-PCR completo è indicata sotto i punti dati, ad es. 10/13 significa che 10 campioni su 13 sono risultati positivi secondo le istruzioni per l'interpretazione dei dati fornite dal produttore. Per il kit Seegene, un campione era "inconcludente" secondo la guida del produttore per l'interpretazione ed è stato quindi considerato "negativo". B) Il grafico mostra solo i dati per quei campioni clinici (n = 10) con la più alta concentrazione di RNA SARS-CoV-2 e che sono stati identificati positivamente da tutti i test RT-PCR. Le linee mostrano il valore Ct medio

per ciascun dosaggio, i triangoli mostrano i valori Ct dei campioni con la concentrazione più alta (campione 1) e più bassa (campione 10) secondo la PCR interna del gene E.

E, proteina dell'involucro di SARS-CoV-2; RdRp, RNRNA polimerasi indipendente di SARSCoV-2; N, proteina nucleocapside di SARS-CoV-2; ORF1ab, lettura aperta frame 1a ebb di SARS-CoV-2, include RdRp; RNA polimerasi RNA-dipendente di SARS-CoV-2, parte di ORF1ab; RT-PCR, reazione a catena della polimerasi inversa-trascrittasi; S, proteina di picco di SARS-CoV-2; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta grave.

Rilevanza

Questo lavoro ritiene approvabili tutti i kit analizzati nello studio in termini di sensibilità e specificità. In caso di diagnosi virali in popolazioni con carichi virali bassi, con sintomi lievi o assenti potrebbe essere consigliabile utilizzare kit come RT-PCR di R-Biopharm AG, BGI, KH Medical e Seegene.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

18F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases

<https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Questo studio vuole dimostrare che la tecnica di imaging PET/TC può fornire informazioni utili per una diagnosi precoce di patologie infettive anche in un panorama i cui contorni non sono ancora noti.

Metodologia

Sono riportati 4 casi di pazienti sottoposti ad esame PET/TC 18F-FDG ricoverati al Wuhan Union Hospital con GGO polmonare e febbre tra il 13 gennaio e il 20 gennaio 2020, quando l'epidemia COVID-19 non era ancora riconosciuta e l'infettività del virus non nota. Una revisione retrospettiva della storia medica dei pazienti, i dati clinici e di laboratorio, nonché i risultati di imaging hanno suggerito fortemente una diagnosi di COVID-19.

Risultati

I 4 casi analizzati in questo studio sono caratterizzati dalla presenza di GGO periferiche e/o opacità consolidative in più di due lobi polmonari. In particolare, tutte queste lesioni hanno mostrato un elevato assorbimento del tracciante. Sebbene sia possibile osservare un coinvolgimento bilaterale del parenchima polmonare in diverse malattie polmonari benigne e maligne, è improbabile che i tumori che presentano come GGO siano FDG-captanti. L'elevato assorbimento del tracciante che ha caratterizzato le infezioni polmonari COVID-19 riflette un significativo carico infiammatorio, simile a quello provocato dalla sindrome respiratoria del Medio Oriente o dal virus dell'influenza pandemica H1N1. Sebbene le infezioni da COVID-19 non sembrano essere accompagnate da linfadenopatia, i risultati PET/TC 18F-FDG hanno rivelato un aumento dell'assorbimento di FDG nodale in tre dei quattro casi. Sebbene non sia risultato un evidente allargamento nodale, i dati di imaging indicano per la prima volta che COVID-19 può causare linfadenite, in linea con precedenti dati ottenuti da primati non umani esposti a MERSCoV. Un altro risultato interessante è che nei nostri pazienti non erano evidenti lesioni disseminate, il che suggerisce che COVID-19 ha tropismo polmonare.

Rilevanza

Sebbene la PET/CT 18F-FDG non possa essere utilizzata di routine in un ambiente di emergenza e generalmente non è raccomandata per le malattie infettive, i risultati attuali dimostrano che questa modalità di imaging può svolgere un ruolo diagnostico complementare in COVID-19, specialmente nelle prime fasi in cui i sintomi clinici non sono specifici e la diagnosi differenziale è impegnativa.

Scheda redatta da: Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019

<http://dx.doi.org/10.1002/cti2.1136>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Valutazione della risposta anticorpale di tipo IgM e IgG nei pazienti che hanno sviluppato la SARS-CoV 2 a seguito dell'infezione da COVID-19.

Metodologia

Saggio immunologico (kits CLIA -YHLO) per la quantificazione del livello di anticorpi IgM e IgG nel siero di 338 pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale, con diagnosi confermata con RT-PCR su campioni da tampone nasale e faringeo. Gruppo di controllo costituito da 52 soggetti sani per i quali non sono forniti ulteriori dati.

Risultati

I pazienti sono stati divisi sulla base di criteri, descritti nel lavoro, legati alla sintomatologia in tre gruppi: casi lievi, casi severi e casi critici. Gli autori dichiarano di aver verificato la sensibilità e la specificità del kit. Per la riproducibilità viene dichiarato un coefficiente di variazione minore del 10%. Nella maggior parte dei pazienti le IgM aumentano durante la prima settimana e raggiungono un picco a due settimane, per poi diminuire. Le IgG sono misurabili dopo una settimana, con picco a tre settimane che viene mantenuto fino a 48 giorni. Alcuni dati preliminari sembrano mostrare che i livelli di IgM sono più alti nei gruppi con casi severi e critici rispetto a quello con sintomi lievi, mentre il livello di IgG nei casi critici sembra più basso rispetto agli altri due gruppi. Il livello di IgM sembra essere più alto nei soggetti deceduti rispetto a tutti gli altri pazienti arruolati nello studio.

Rilevanza

Possibile collegamento tra il livello di anticorpi anti-SARS-CoV-2 e la severità dell'evoluzione della malattia nei pazienti affetti da COVID-19. I limiti dello studio, indicati dagli stessi autori, sono legati: all'accuratezza dei risultati ottenuti che andranno confermati con un numero più ampio di pazienti; al gruppo di soggetti esaminato, cioè tutti afferenti allo stesso ospedale dedicato ai casi gravi; alla lunghezza del tempo intercorso tra l'insorgere dei primi sintomi e il ricovero/ monitoraggio del singolo paziente; alla mancanza di dati per una possibile correlazione tra il livello di anticorpi e le copie virali presenti nel paziente. Sono quindi necessari ulteriori studi.

Scheda redatta da:

Raffaella Tinghino, CN CF ISS

il 21 maggio 2020

Usefulness of bronchoalveolar lavage in the management of patients presenting with lung infiltrates and suspect COVID-19-associated pneumonia: A case report

<https://doi.org/doi:10.1016/j.ijid.2020.05.027>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Questo studio presenta un caso clinico di un paziente con tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) compatibile con infezione da SARS-CoV2, ma con due tamponi nasofaringei negativi per la ricerca dell'RNA virale. L'infezione virale è stata confermata da lavaggio broncoalveolare (BAL) positivo dopo 19 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Metodologia

Una paziente di 72 anni è stata ricoverata presso l'Istituto L. Spallanzani di Roma, riferendo una storia febbrile di 17 giorni (fino a 39°C), tosse e mal di gola. Trattata con antibiotici prima del ricovero, ma senza risposta clinica. Ha negato di avere respiro affannoso, dolore toracico e qualsiasi sintomo gastrointestinale (niente nausea, vomito o diarrea). La HRCT del torace ha documentato immagini di molteplici opacità nelle aree sub pleuriche bilaterali. L'esame obiettivo ha rivelato normali segni vitali, con temperatura corporea 38°C e saturazione di ossigeno del 97%. L'auscultazione polmonare era normale. L'analisi dei gas ematici arteriosi ha mostrato una lieve compromissione respiratoria con tensione arteriosa dell'ossigeno 67 mmHg nella respirazione e indice di ossigenazione (rapporto P/F) di 323 mmHg. Il conteggio dei globuli bianchi era $8,75 \times 10^9$ cellule/L, linfociti $1,15 \times 10^9$ cellule/L, il livello di proteina C reattiva 13,85 mg/L (intervallo normale <1 mg/L). Negativa ai test per legionella, pneumococco, clamidia e micoplasma. Due tamponi orofaringei negativi per SARS-CoV-2. Secondo i risultati della HRCT e la febbre persistente, è stata eseguita una broncoscopia (19 giorni dall'esordio dei sintomi) con RT-PCR positiva al SARS-CoV-2 nel BAL. Trattata secondo il protocollo locale, con terapia sintomatica e antivirale incluso lopinavir/ritonavir. Sette giorni dopo il ricovero, i sintomi respiratori della paziente sono migliorati ed è stata dimessa in comunità dopo la raccolta di due test di tampone orofaringeo negativi.

Risultati

Il rilevamento dell'RNA di SARS-CoV-2 nei campioni del tratto respiratorio inferiore, a seguito di due tamponi rinofaringei negativi all'RT-PCR, può essere giustificato dalla persistenza del virus nel tratto respiratorio inferiore. Questo dato suggerisce che la ricerca tramite RT-PCR di SARS-CoV-2 in campioni respiratori quali espettorato indotto o BAL può aumentare la sensibilità diagnostica nei casi con sospetto clinico e radiologico di polmonite COVID-19. In conclusione i campioni negativi del tratto respiratorio superiore non escludono mai la diagnosi e si raccomandano ulteriori campioni del tratto respiratorio inferiore.

Rilevanza

Interessante caso clinico che, da una parte rileva la scrupolosità nelle indagini clinico-diagnostiche che vengono effettuate per il riconoscimento dei casi sospetti, dall'altra lascia riflettere sull'affidabilità della diagnosi effettuata sui tamponi del tratto respiratorio superiore quando negativi, ma con segni clinici di malattia.

Scheda redatta da:

Annapina Palmieri, DMI ISS

il 24 maggio 2020

Peter D. Burbelo, Francis X. Riedo, Chihiro Morishima, Stephen Rawlings, Davey Smith, Sanchita Das, Jeffrey R. Strich, Daniel S. Chertow, Richard T. Davey, Jr. and Jeffrey I. Cohen

Detection of Nucleocapsid Antibody to SARS-CoV-2 is More Sensitive than Antibody to Spike Protein in COVID-19 Patients

<https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20071423>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Il virus SARS-CoV-2, la causa della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), è associata con morbilità e mortalità collegate all'insorgenza di problemi respiratori. La disponibilità di saggi in grado di rivelare anticorpi virus-specifici è importante per capire la prevalenza dell'infezione e lo sviluppo della risposta immunitaria durante l'infezione stessa. L'obiettivo di questo lavoro è quello di mettere a confronto la sensibilità e la specificità della rivelazione di anticorpi specifici contro la proteina del nucleocapside (N) e quelli contro la glicoproteina Spike (S), presenti nel siero di pazienti infetti, mediante un saggio immunologico in fase liquida chiamato Luciferase Immunoprecipitation Systems (LIPS). Un obiettivo secondario è quello di verificare se la pratica di inattivare il virus nel campione biologico a 56 °C per 30', per ragioni di sicurezza, possa o meno inficiare la validità del LIPS.

Metodologia

È stato condotto uno studio retrospettivo, su campioni di sangue provenienti da pazienti COVID-19 e controlli (questi ultimi raccolti prima del 2018, NIH Clinical Center, n=32) provenienti da quattro diversi siti clinici negli USA: University of California, San Diego (UCSD, n=3), University of Washington, Seattle (UW, n=17), EvergreenHealth, Kirkland, Washington (EH, n=23) e NIH Clinical Center, NIH (n=6). L'intervallo di tempo fra l'insorgenza dei sintomi e la raccolta dei campioni varia da 2 a 50 giorni. Il saggio si basa sull'utilizzo della proteina N ed un frammento della proteina S (aa 1-538) espresse come proteine di fusione rispettivamente con Renilla e Gaussia luciferasi. I livelli anticorpali sono stati riportati come media geometrica con intervallo di confidenza del 95%.

Risultati

La rivelazione di anticorpi contro la proteina N è più sensibile rispetto a quella di anticorpi contro la proteina S nei pazienti COVID-19: 100% contro 91% per campioni raccolti dopo 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi mentre in entrambi i casi si è raggiunta una specificità del 100%. Per campioni raccolti prima dei 14 giorni si è avuta una sensibilità del 51% contro il 43% rispettivamente. Il segnale dovuto ai livelli di anticorpi per la N si è rivelato di 32 volte maggiore di quello dei controlli contro 21 volte per quelli della Spike, indicando la robustezza del saggio LIPS. Sono poi stati confrontati i campioni derivati da tre pazienti immunocompromessi (affetti da chronic lymphocytic leukemia, metastatic chordoma, o riceventi un trapianto di cellule ematopoietiche) e tre immunocompetenti per quanto riguarda la rilevazione di anticorpi anti N e anti S ottenendo una rivelazione di anticorpi a tempi più tardivi (circa 14 giorni) e con livelli più bassi nei pazienti immunocompromessi. Infine l'inattivazione del virus al calore (56°C per 30') non ha inficiato i risultati del saggio.

Rilevanza

Anticorpi contro la proteina del nucleocapside del SARS-CoV-2 sono più sensibili di anticorpi contro la glicoproteina Spike, che media l'ingresso del virus nelle cellule, per la rivelazione di un'infezione iniziale. L'analisi di campioni precedentemente inattivati al calore (56 °C per 30'), mediante LIPS rappresenta un metodo sensibile e sicuro per la rilevazione di anticorpi anti SARS-CoV-2.

Scheda redatta da:

Marco Sgarbanti, DMI ISS

il 24 maggio 2020

Lou B, Li T-D, Zheng S-F et al, *European Respiratory Journal*, Maggio 2020

Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset

<https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041707>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Valutazione della risposta anticorpale di tipo IgM e IgG nei pazienti che hanno sviluppato la SARS-CoV-2 a seguito dell'infezione da COVID-19.

Metodologia

Saggio immunologico (kits CLIA -YHLO) per la quantificazione del livello di anticorpi IgM e IgG nel siero di 338 pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale, con diagnosi confermata con RT-PCR su campioni da tampone nasale e faringeo. Gruppo di controllo costituito da 52 soggetti sani per i quali non sono forniti ulteriori dati.

Risultati

I pazienti sono stati divisi sulla base di criteri, descritti nel lavoro, legati alla sintomatologia in tre gruppi: casi lievi, casi severi e casi critici. Gli autori dichiarano di aver verificato la sensibilità e la specificità del kit. Per la riproducibilità viene dichiarato un coefficiente di variazione minore del 10%. Nella maggior parte dei pazienti le IgM aumentano durante la prima settimana e raggiungono un picco a due settimane, per poi diminuire. Le IgG sono misurabili dopo una settimana, con picco a tre settimane che viene mantenuto fino a 48 giorni. Alcuni dati preliminari sembrano mostrare che i livelli di IgM sono più alti nei gruppi con casi severi e critici rispetto a quello con sintomi lievi, mentre il livello di IgG nei casi critici sembra più basso rispetto agli altri due gruppi. Il livello di IgM sembra essere più alto nei soggetti deceduti rispetto a tutti gli altri pazienti arruolati nello studio.

Rilevanza

Possibile collegamento tra il livello di anticorpi anti-SARS-CoV-2 e la severità dell'evoluzione della malattia nei pazienti affetti da COVID-19. I limiti dello studio, indicati dagli stessi autori, sono legati: all'accuratezza dei risultati ottenuti che andranno confermati con un numero più ampio di pazienti; al gruppo di soggetti esaminato, cioè tutti afferenti allo stesso ospedale dedicato ai casi gravi; alla lunghezza del tempo intercorso tra l'insorgere dei primi sintomi e il ricovero/ monitoraggio del singolo paziente; alla mancanza di dati per una possibile correlazione tra il livello di anticorpi e le copie virali presenti nel paziente. Sono quindi necessari ulteriori studi.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 24 maggio 2020

Ceron et al. Journal of Clinical Medicine. Published: 15 May 2020

Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective

<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1491>

DOI: 10.3390/jcm9051491

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Fin dall'inizio della pandemia di COVID-19, i tamponi naso e orofaringei sono stati i campioni raccomandati per i test diagnostici. L'obiettivo di questa review è fornire informazioni aggiornate sull'uso della saliva come campione alternativo per analisi di laboratorio nelle indagini COVID-19.

Metodologia

Vengono descritte le evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo della saliva in pazienti con COVID-19. Recentemente, infatti, diversi studi hanno dimostrato il vasto potenziale della saliva nella diagnosi di COVID-19 per il rilevamento del virus SARS-CoV-2 e degli anticorpi prodotto contro di esso, per la valutazione della risposta immunitaria innata non specifica, così come la possibilità di utilizzare nella saliva nuovi biomarcatori della malattia.

Risultati

L'esecuzione dei tamponi naso e orofaringei deve essere effettuata da un operatore sanitario e può indurre tosse e starnuti, generando aerosol pericoloso per la trasmissione del virus. La saliva, invece, può essere raccolta dal paziente stesso anche in ambiente domestico, riducendo l'esposizione da parte degli operatori sanitari. La saliva può avere diverse applicazioni nel contesto di COVID-19. Permette, infatti, di identificare e quantificare: il genoma virale, le immunoglobuline specifiche, marcatori della risposta immunitaria non specifica come citochine e mediatori della risposta infiammatoria, e nuovi marcatori specifici della malattia. Con lo sviluppo di appropriati metodi e l'uso di analisi adeguate, la saliva può fornire utili informazioni cliniche sulla malattia COVID-19, che potrebbero essere incluse nelle linee guida per la diagnosi, la gestione e il controllo della malattia.

Rilevanza

La saliva, già utilizzata con successo nella diagnosi di molte malattie virali, è un campione semplice da prelevare che minimizza i rischi per gli operatori sanitari. È stato dimostrato che rappresenta un valido campione anche per COVID-19. Tuttavia, è necessario procedere alla standardizzazione dei metodi per prelievo e conservazione del campione ed esecuzione dei saggi.

Scheda redatta da:

Melissa Baggieri, DMI ISS

il 25 maggio 2020

Shi J. et al, *Clinical Chemistry*, Maggio 2020

Molecular and serological assays for SARS-CoV-2: insights from genome and clinical characteristics

<https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa122>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Questa review si focalizza sulle caratteristiche genomiche e cliniche del SARS-CoV-2, sulla base delle quali vengono messi a punto i test di laboratorio molecolari e sierologici, inclusi il disegno dei primers, la scelta del campione di partenza, e le diverse strategie di laboratorio associate ai diversi stadi dell'infezione. Entrambi i test sono necessari per la conferma dei casi.

Metodologia

Si riportano dati biologici, filogenetici, clinici, e di laboratorio che riguardano il virus SARS-CoV-2.

Risultati

Molto spesso i test possono risultare negativi a causa della bassa carica virale nei campioni analizzati, dei reagenti o di errori tecnici per questo è fondamentale ed è garanzia di qualità l'analisi specifica di insieme delle caratteristiche del nuovo virus SARS-CoV-2 e che riguardano il suo genoma (ssRNA +), le proteine strutturali (S, M, N, E), quelle non strutturali (RdRp e Hel), le UTR (untranslated regions) e le ORF, la lunghezza del genoma, le omologie di sequenza e la filogenesi. È importante conoscere il meccanismo di ingresso del virus nelle cellule dell'ospite, quindi l'interazione tra il RBD con ACE2 che coinvolge le subunità S1 e S2, e in quali compartimenti è maggiormente espresso il recettore dell'ospite. Inoltre, è necessario conoscere i sintomi dei pazienti e i diversi stadi della malattia. Oggi sappiamo che nei campioni provenienti dal tratto respiratorio (BALF, saliva, tamponi nasofaringei) la carica virale è molto più alta ($4,33 \times 10^4$ copie/ml). Per quanto riguarda il test molecolare di RT-PCR, per evitare aspecifici, si consiglia di utilizzare primer per l'amplificazione dell'ORF1ab, del gene N e S. Tuttavia nella diagnosi molecolare dei casi sospetti si possono ottenere falsi positivi, dovuti spesso a contaminazioni e falsi negativi, dovuti alla mancata sensibilità dei reagenti o alla bassa carica virale dei campioni, e per questo è necessario dotarsi di un sistema di qualità. Lo stesso deve valere per i test sierologici: dove è consigliato usare come antigeni per la identificazione degli anticorpi, le proteine S1, S, RBD, e N. Infine i test sierologici e molecolari devono essere sulla base dello stadio della malattia: nei primi stadi è utile il test molecolare su campioni del tratto respiratorio, negli stadi intermedi, entrambi i saggi e per determinare la guarigione del paziente il test sierologico.

Rilevanza

La piena comprensione delle caratteristiche genomiche, dei meccanismi di trasmissione e delle caratteristiche cliniche di SARS-CoV-2 porterà a migliori test molecolari e sierologici e fornirà informazioni sul personale dei test clinici per migliorare l'accuratezza dei test SARS-CoV-2. Resta di fondamentale importanza mettere a punto test diagnostici avendo piena conoscenza delle caratteristiche genetiche e biologiche del virus e garantire un controllo di qualità per entrambi i tipi di saggio.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 25 maggio 2020

Hrammer F., Simon V. *Science* (New York, N.Y.) May 14, 2020

Serology Assays to Manage COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1227>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

Gli Autori descrivono l'utilità dell'impiego dei test sierologici nella gestione della malattia COVID-19, a partire dalla diagnosi d'infezione fino alla ricerca di un vaccino efficace.

Metodologia

Analisi descrittiva e critica della letteratura sui test sierologici messi a punto per la ricerca di anticorpi anti-SARS-CoV-2.

Risultati

Sono disponibili in commercio numerosi tipi di test sierologici per la ricerca di anticorpi diretti contro il SARS-CoV-2. I test sierologici "rapidi" sono test di screening di tipo qualitativo e sono utili per l'identificazione di anticorpi (IgG e/o IgM) rivolti contro le proteine di SARS-CoV-2. Questo tipo di test non fornisce alcuna informazione sui livelli anticorpali né sulla capacità degli anticorpi di neutralizzare il virus. I test sierologici di tipo quantitativo, come i test ELISA o CLIA, sono in grado di rilevare non solo la classe degli anticorpi (IgM, IgA, IgG) ma anche la loro concentrazione sierica e per queste ragioni possono essere utili per monitorare la cinetica della risposta anticorpale post-infezione e per studiarne la durata. I test sierologici possono rilevare anticorpi rivolti contro la proteina S (Spike), il dominio RDB (Receptor Binding Domain) o la nucleoproteina N e possono essere effettuati in laboratori con livelli di biosicurezza 2 (BSL2). I test di neutralizzazione, invece, misurano la capacità degli anticorpi sierici di neutralizzare l'infezione di cellule bersaglio da parte del virus e devono essere effettuati in laboratori BSL3 da personale specializzato poiché impiegano SARS-CoV-2 replicante.

Rilevanza

L'impiego di test sierologici è fondamentale sia per la diagnosi indiretta di infezione da SARS-CoV-2 sia per gli studi epidemiologici di sieroprevalenza. I test sierologici "rapidi", quelli di tipo ELISA o CLIA e i test di neutralizzazione forniscono indubbiamente informazioni diverse ma collettivamente possono essere utili per lo sviluppo di un vaccino anti-SARS-CoV-2 efficace, capace cioè di stimolare la produzione di adeguati livelli di anticorpi protettivi. La disponibilità di test sierologici affidabili può contribuire infine a: 1) mettere in relazione la natura e la durata della risposta anticorpale post-infettiva con quella post-vaccinale; 2) valutare eventuali differenze della risposta anticorpale nelle diverse forme cliniche della malattia; 3) effettuare uno screening mirato dei donatori di plasma convalescente (per l'immunoterapia passiva).

Scheda redatta da:

Mariarosaria Marinaro, DMI ISS

il 23 maggio 2020

False negative chest X-Rays in patients affected by COVID-19 pneumonia and corresponding chest CT findings

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

X Articolo Editoriale lettera Rassegna X altro Case report

Obiettivo

Segnalare quattro casi di radiografie del torace falso-negative, in pazienti che sono stati diagnosticati positivi per COVID-19 tramite la RT-PCR. Le scansioni TC senza mezzo di contrasto al torace subito dopo i raggi X mostravano invece i segni di polmonite COVID-19.

Periodo considerato: aprile 2020, Area geografica: Milano

Metodologia

Tutti i pazienti considerati erano di peso normale, quindi gli esami sono stati eseguiti con protocolli standard. I raggi X del torace sono stati acquisiti con la stessa unità radiografica digitale fissa sia in proiezione posteroanteriore che laterale, in posizione ortostatica. Anche per le scansioni TC toraciche è stato utilizzato lo stesso apparecchio. Tutti gli esami radiografici e TC sono stati valutati da radiologi del torace esperti. Le TC sono state eseguite lo stesso giorno della radiografia, dopo un intervallo di tempo mediano di 60 ± 20 min.

Risultati

Nell'istituzione degli autori non viene di norma eseguita la TC toracica per tutti i pazienti con COVID-19 ma in una serie di 100 esami radiografici consecutivi di pazienti positivi con COVID-19 (età media: 64 ± 16 anni; 70 maschi e 30 femmine), confermati da RT-PCR, 25/100 pazienti hanno ricevuto anche la TC del torace. Di queste, quattro su 25 (16%) sono state eseguite dopo una radiografia negativa. 3/4 (75%) di questi pazienti erano operatori sanitari; 3/4 hanno mostrato aree di *crazy paving* alla TC; 3/4 mostravano GGO irregolari; 1/4 (25%) ha mostrato un consolidamento. 3/4 hanno mostrato una distribuzione unilaterale delle lesioni; 4/4 (100%), una distribuzione periferica di anomalie polmonari; 4/4 una localizzazione nella parte posteriore; 4/4 hanno mostrato un coinvolgimento delle zone inferiori. L'*American College of Radiology* non raccomanda l'uso della TC toracica per lo screening dei pazienti per la polmonite COVID-19, inoltre consiglia di implementare le macchine radiografiche portatili per evitare lo spostamento dei pazienti. Tuttavia, a causa dei limiti intrinseci di questa tecnica, sono possibili casi di falsi negativi.

Rilevanza

Lo studio sottolinea come nonostante la radiografia del torace rappresenti lo strumento più rapido e ampiamente disponibile per la valutazione del parenchima polmonare, la letteratura sull'*imaging* della malattia COVID-19 è attualmente focalizzata sulla TC toracica, per la sua maggiore sensibilità.

Scheda redatta da: Alessandra Palma, CN TISP ISS

il 22 maggio 2020

The Role of Non-Contrast Chest CT in Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pediatric Patients

<https://doi.org/10.1007/s12098-020-03338-4>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Questo studio fallisce il suo obiettivo, ma questo non lo rende innocuo, perché propone che la TC precoce senza mdc, come tecnica combinata di diagnosi di agenti patogeni insieme alla RT-PCR, e di follow-up, debba essere incorporata nel protocollo quando si gestiscono pazienti COVID-19 pediatrici sintomatici.

Metodologia

Il COVID-19 viene diagnosticato mediante test di reazione a catena della polimerasi per trascrizione inversa in tempo reale (RT-PCR). Tuttavia, il test presenta diversi limiti e una sensibilità del solo 30-70% alla presentazione iniziale; inoltre, una RT-PCR negativa non esclude COVID-19. Le radiografie del torace (CXR) e la tomografia computerizzata (CT) sono state ampiamente utilizzate per la valutazione dei pazienti con COVID19. Tuttavia, i CXR hanno una bassa sensibilità (20%) e possono apparire normali nella fase iniziale della malattia e pertanto non sono raccomandati come strumento di imaging di prima linea. La TC toracica è ora lo strumento di imaging ampiamente accettato per la valutazione di casi COVID-19 sospetti o confermati, nonché per il monitoraggio della risposta terapeutica e del follow-up. Rispetto alla RT-PCR, la sensibilità, la specificità e la precisione riportate della TC toracica sono rispettivamente del 97%, 25% e 68%, mentre i valori predittivi positivi e negativi sono rispettivamente del 65% e dell'83%. Inoltre, il 60-93% dei pazienti può avere risultati CT positivi molto prima che i test iniziali di RT-PCR diventino positivi.

Risultati

La malattia COVID-19 nella popolazione pediatrica è per lo più lieve, con i risultati CT più comuni che sono opacità unilaterali o bilaterali subpleuriche di vetro smerigliato e consolidamenti con il segno di alone circostante. Ulteriori risultati includono la distribuzione peribronchiale della malattia e l'ispessimento della parete bronchiale. Man mano che la malattia progredisce, i consolidamenti possono estendersi diffusamente dando un aspetto "polmone bianco" accompagnato dal segno broncogramma aria. Durante la fase di recupero, dopo il trattamento, i consolidamenti si riducono per dimensioni e densità, presentando un aspetto del vetro smerigliato. Il versamento pleurico e la linfadenopatia sono rari.

Rilevanza

Questo studio pubblicato in una rivista nazionale indiana, non ha avuto modo di confrontarsi con la letteratura scientifica internazionale. Un protocollo che preveda l'uso della CT anche se senza mdc per uso pediatrico disattende i principi di base della radioprotezione. I pazienti pediatrici hanno una aspettativa di vita che si contrappone all'esposizione indebita a radiazioni ionizzanti se non si dimostri il vantaggio in termini di rapporto costo beneficio. La letteratura già da molto tempo ha rivisto le posizioni iniziali sull'uso della CT pediatrica anche in situazioni di emergenza.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 22 maggio 2020

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

area

EPIDEMIOLOGIA

Wunsch H, *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 May 13

Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402207/>

DOI: 10.1164/rccm.202004-1385ED

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

In questo momento il mondo sta esaminando ogni dato e risultato proveniente dai pazienti COVID-19, in particolare dai malati più critici che stanno ricevendo ventilazione meccanica. Non vi è dubbio che i numeri sono stati pubblicati ovunque, e alcuni di essi - che evidenziano una mortalità molto elevata - stanno causando il panico. L'obiettivo dello studio è affrontare i due importanti problemi che ruotano attorno agli studi epidemiologici in questo ambito. Il *primo problema* affronta gli studi rivolti sia alla tempistica relativa alle fasi di intubazione; sia sulle percentuali dei pazienti intubati e soggetti a ventilazione meccanica in tutto il mondo. Il *secondo problema* è la mortalità riportata per pazienti che ricevono ventilazione meccanica.

Metodologia

La metodologia si basa su una rassegna di 19 interessanti studi scientifici. Lo studio è organizzato in due sezioni dedicate ai due obiettivi specifici indicati sopra. Utili sono anche le tabelle ed un grafico che sono riportati a corredo dello studio.

Risultati

Dallo studio si evidenziano alcune considerazioni importanti che gli autori deducono dalla rassegna: (1) La trasparenza riguardo alle risorse e al processo decisionale clinico può aiutare di più il lettore nell'interpretazione dei dati. (2) Le informazioni di base, come il paese/luogo dello studio e la disponibilità relativa dei letti di terapia intensiva dovrebbe essere inclusa ove possibile; per esempio i modelli in cui solo l'1% dei letti di un ospedale sono letti in terapia intensiva saranno probabilmente diversi rispetto a quelli di un ospedale dove costituiscono il 20% dei letti degli ospedali. (3) Allo stesso modo, informazioni sulle preferenze di cura, come ad esempio "quanti pazienti hanno optato per non ricevere ventilazione meccanica (a causa dell'età, della comorbidità o altre preferenze personali) aiuterebbero a interpretare i dati, Gli autori rimarcano che dagli studi si evidenzia che la decisione di collocare un paziente COVID-19 su un ventilatore non è del tutto chiara e nemmeno gli esiti. Gli autori lamentano inoltre che i dati di ciascun paese sembrano decisamente molto diversi in termini di modello di approccio e terapia.

Rilevanza

Contributo interessante che si focalizza sulla ventilazione meccanica fortemente utilizzata durante la pandemia di COVID-19. Attraverso una rassegna di studi epidemiologici affronta le due problematiche (tra le più importanti di questa pandemia): tempistica e mortalità nell'intubazione.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Hamiel U, Kozer E, Youngster I, JAMA 2020 May 13

SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766182>

DOI: 10.1001/jama.2020.8189

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Nell'attuale pandemia di COVID-19 il numero delle infezioni ed il bilancio dei deceduti sono risultati variabili nelle diverse parti mondo. Sebbene esistano fattori confondenti che possono aver influenzato tale osservazione (età media della popolazione, gestione più o meno efficace della pandemia, numero di test somministrati, sottostima dei casi, ecc), una minor incidenza dei casi e della mortalità per COVID-19 sono state osservate nei paesi con una estesa copertura vaccinale contro la tubercolosi. Per comprendere se una pregressa vaccinazione antitubercolare con il BCG possa aver protetto gli individui adulti dalla infezione o dalla forma severa di COVID-19, sono state confrontate due popolazioni di israeliani, testati per SARS-CoV-2 e vaccinati o meno con il BCG in età pediatrica.

Metodologia

Tra il 1 marzo ed il 5 aprile sono stati testati per SARS-CoV-2 (PCR su tampone naso-faringeo) tutti i gli individui con sintomi compatibili con COVID-19. I risultati sono stati stratificati per età ed il test del chi-quadro è stato usato per confrontare le proporzioni ed i tassi per 100.000 di positività per SARS-Cov2 in due gruppi di individui: gruppo 1) anno di nascita 1979-1981, vaccinati con BCG; gruppo 2) anno di nascita 1983-1985 non vaccinati con BCG.

Risultati

Dei 72.060 individui testati per SARS-CoV-2, 3.064 appartenevano al gruppo 1 (età media 40 anni, 1,02 % della coorte dei nati nel periodo indicato) e 2.869 al gruppo 2 (età media 35 anni, 0,96% della coorte dei nati nel periodo indicato). L'analisi statistica non ha evidenziato differenze significative nella proporzione degli individui risultati positivi per SARS-CoV-2 nei due gruppi (11,7% tra i vaccinati con BCG; 10,4% tra i non vaccinati) o nel tasso di positività calcolato per 100.000 (121 tra i vaccinati vs 100 tra i non vaccinati). In entrambi i gruppi non è stato registrato nessun decesso ma un solo un caso "severo" (ventilazione meccanica/intubazione).

Rilevanza

Lo studio proposto ha dei punti di forza (ampia coorte di pazienti, confrontabilità dei due gruppi ad eccezione del solo *status* di positività al BCG, come richiesto) e una limitazione (la stima del tasso per 100.000 non può essere considerata rappresentativa della popolazione in quanto gli individui inclusi nello studio erano stati selezionati per sulla base di sintomi compatibili con COVID-19). In conclusione, tra gli individui di questo studio non è possibile trovare una correlazione tra una pregressa vaccinazione antitubercolare e un decorso patologico di COVID-19 più o meno grave.

Scheda redatta da:

Nunzia Sanarico, CN CF ISS

il 21 maggio 2020

Riccò et al., *Science of the Total Environment*, published May 1, 2020

SARS-CoV-2 infection and air pollutants: Correlation or causation?

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139489>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La Lettera all'editore si interroga, sulla base della bibliografia attualmente presente sulla possibile relazione tra alcuni inquinanti atmosferici (specificamente PM_{2.5}, PM₁₀, CO, NO₂ e O₃) e casi di COVID-19, e, in considerazione di altri lavori in cui concentrazioni più elevate di inquinanti atmosferici sembrano essere strettamente correlate alla maggiore presenza di infezioni respiratorie causate da agenti patogeni umani, considera se quanto osservato nelle due aree (Cina e Italia) con numerosi casi di COVID-19 ed elevate concentrazioni di inquinanti atmosferici possa essere considerata in termini di correlazione più che di causalità.

Metodologia

Considerazioni degli autori sulla base dell'esame della bibliografia pubblicata.

Risultati

La prima considerazione degli autori è relativa al fatto che i casi confermati di COVID-19 sono solo un indice del vero tasso di incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2, poiché la maggior parte dei casi a- o pauci-sintomatici potrebbero non essere stati soggetti a controllo e non essere stati identificati. In secondo luogo, si sottolinea, che le procedure di notifica possono essere soggette a ritardo e, inoltre, che le aree con elevate concentrazioni di inquinanti sia in Cina che in Italia sono aree in cui l'interazione umana, in particolare nei luoghi di lavoro, nelle strutture sanitarie e commerciali è elevata e con una percentuale maggiore di viaggiatori internazionali. La Lombardia inoltre, ha numerosi legami, sia di carattere industriale che commerciale con la regione di Wuhan, così come l'Emilia Romagna, il Veneto e il Piemonte, regioni caratterizzate da elevato inquinamento atmosferico e da un elevato numero di casi di COVID-19. Di conseguenza, i tassi di notifica più elevati potrebbero essere stati semplicemente dovuti a una diffusione precedente e inosservata dell'epidemia iniziale dalla Cina, con una diffusione tardiva ad altre regioni italiane. Infine, se pur con un certo ritardo, i livelli di inquinanti atmosferici, dovrebbero diminuire come conseguenza del *lockdown*, così come i casi di COVID-19. In realtà si osserva in Emilia Romagna ad esempio che, durante il *lockdown* (in particolare tra il 28 marzo e il 30 marzo), è stato registrato un picco di PM₁₀ apparentemente estraneo alle attività umane, al quale non è corrisposto nessun aumento dei casi notificati di COVID-19 (dopo 7, 14 e 21 giorni).

Rilevanza

La lettera mette in evidenza l'importanza di considerare in maniera più appropriata, al netto di fattori confondenti, la relazione tra inquinamento atmosferico e tassi di incidenza di SARS-CoV-2. In particolare, per confermare una possibile correlazione, sarebbe opportuno confrontare aree geografiche caratterizzate da simili contesti socio-economici ma differenti condizioni ambientali (ad esempio aree altamente inquinate rispetto a altre con ridotti livelli di inquinamento).

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 22 maggio 2020

Thomas Plümper and Eric Neumayer medRxiv preprint

The COVID-19 Pandemic Predominantly Hits Poor Neighborhoods, or does it? Evidence from Germany

<https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20105395>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Preprint

Obiettivo

Mettere nel giusto contesto temporale le affermazioni sulla relazione tra contagio e indicatori socio-economici distinguendo una prima da una seconda fase del fenomeno epidemico in cui agiscono diversi fattori modulanti il contagio.

Metodologia

Si tratta di uno studio di epidemiologia ecologica in cui si calcola su base spaziale la frequenza del contagio in 401 distretti tedeschi misurata a due tempi differenti: prima del 13 aprile (data inizio misure di di stanziamento sociale) e dopo il 13 aprile fino al 17 maggio. La frequenza osservata viene quindi associata a indicatori socioeconomici.

Risultati

La prima fase del contagio relativa a un periodo di inconsapevolezza della presenza del virus presenta in Germania un netto gradiente Sud-Nord con il Meridione molto più colpito del Settentrione grazie all'effetto combinato del contagio avvenuto in gruppi di vacanzieri sulle Alpi Italiane e alla maggiore popolarità (e quindi possibilità di eventi di 'super-spreading') delle feste di carnevale Sud Cattolico rispetto al Nord. Coerentemente in questa fase osserviamo una correlazione POSITIVA tra status economico (Il Sud è in media più ricco del Nord e più proclive ad andare a sciare). Nella seconda fase la situazione si riequilibra e emerge il nesso di correlazione tra contagio e stato socioeconomico inverte di segno riflettendo la maggiore possibilità di di stanziamento sociale della parte più ricca della società

Rilevanza

Il lavoro, molto ben eseguito, ci mette in guardia da facili generalizzazioni e da possibili distorsioni dei (per latro molto interessanti) studi ecologici. Qui il discriminante è dato dal fattore tempo che separa una fase inconsapevole (precoce) da una fase consapevole (tardiva) del contagio dove sono in opera differenti fattori: il caso per la prima fase, il distanziamento sociale per la seconda. Interessante il commento degli autori sulle differenze con l'Italia riguardo alle prime stime di letalità: in Italia la diffusione iniziale del virus è stata di carattere nosocomiale e quindi colpiva persone fragili, in Germania sciatori giovani e in buona salute. Chi si ricorda dei primi dati che davano la letalità del virus 32 volte maggiore in Italia che in Germania con le associate fantasiose ipotesi sui motivi (che andavano dalla geopolitica alla biologia molecolare del virus) ha di che meditare sul ruolo della comunicazione scientifica in questa vicenda.

Scheda redatta da:

Alessandro Giuliani, DAMSA ISS

il 21 maggio 2020

Sarah Beale, et al.

A Rapid Review of the Asymptomatic Proportion of PCR-Confirmed SARS-CoV-2 Infections in Community Settings

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.20.20108183v1.full.pdf>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Preprint

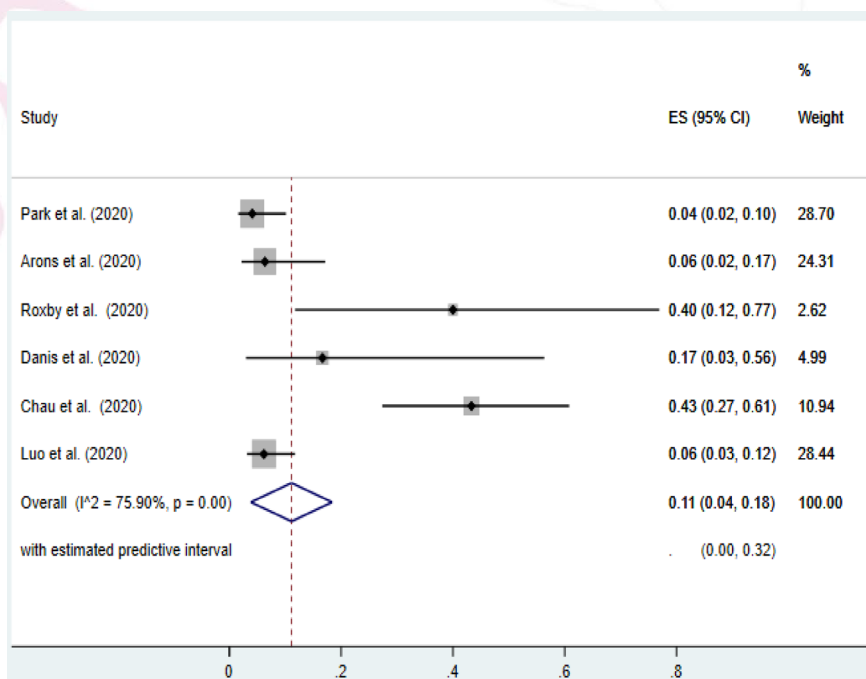
Obiettivo

Eseguire una rassegna sistematica della letteratura scientifica sulla percentuale di asintomatici in corso di COVID-19, facendo riferimento a studi di Comunità.

Metodologia

Ricerca su Medline ed EMBASE per articoli peer-reviewed e BioRxiv e MedRxiv per pre-prints pubblicate prima del 05/05/2020. Inclusi studi di comunità che hanno coinvolto test di PCR sistematici sui partecipanti e monitoraggio dei sintomi con *follow-up*. Estratti i dati sulle caratteristiche dello studio, le frequenze delle infezioni confermate dalla RT-PCR per presenza/assenza dei sintomi, e (se disponibili) i valori di CT della RT-PCR e / o la durata dei riscontri positivi al test. Calcolate le stime della percentuale di asintomatici e gli intervalli di confidenza al 95% per ogni studio.

Risultati



Inclusi 6 studi su 270; La percentuale di asintomatici veri con RT-PCR positiva è stata stimata all'11% (IC al 95%: 4% -18%). Necessarie ulteriori indagini sul grado e la durata dell'infettività per le infezioni asintomatiche. La quantità di genoma virale riscontrato alla RT-PCR mediante valutazione dei CT non è risultata differente tra soggetti sintomatici e asintomatici; dati forniti solo da 3 studi, tra di loro non allineati per limiti di *cut-off* CT per la RT-PCR.

Rilevanza

Il corretto *follow-up* sintomatologico abbinato a test genomici permette di differenziare tra soggetti pre-sintomatici e asintomatici. Lo studio tuttavia non si basa su evidenze nella fascia di popolazione in età scolastica, per la quale al momento non ci sono studi.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS il 21 maggio 2020

The background features several stylized virus particles. On the left, there is a large, solid pink virus particle with multiple protrusions. On the right, there is a large, solid orange virus particle 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

INFECTION CONTROL

Quilliam RS et al., *Environment International*, published May 6, 2020

COVID-19: The environmental implications of shedding SARS-CoV-2 in human faeces

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105790>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'articolo valuta il rischio di trasmissione fecale-orale per gli operatori del ciclo idrico integrato e per la popolazione generale, prendendo in considerazione la diffusione ambientale del virus SARS-CoV-2 e la sua presenza nelle feci.

Metodologia

Viene esaminata parte della letteratura ad oggi esistente sulla presenza e persistenza del virus SARS-CoV-2 nelle feci e nelle matrici idriche, con particolare riferimento agli impianti di depurazione.

Risultati

In diversi articoli viene riportato che il virus SARS-CoV-2 può essere rilevato in feci umane e che l'RNA virale è in grado di persistere nelle stesse fino a 33 giorni anche dopo test negativo per RNA virale nel tratto respiratorio di un paziente, ponendo l'attenzione, oltre che sulla possibile trasmissione fecale-orale anche sulla necessità di gestire in sicurezza i reflui infetti sia in ambito ospedaliero sia presso gli impianti di depurazione, al fine di garantire agli operatori di lavorare in sicurezza. Attualmente i modelli predittivi sul destino ambientale di virus patogeni e sul loro trasferimento all'uomo dalle acque reflue mostrano ancora elevata incertezza, e nel caso dei coronavirus che, a differenza di quelli enterici (es. norovirus), sono dotati di *envelope*, l'incertezza è ancora maggiore. Ci sono evidenze di persistenza di coronavirus nei reflui fino a 14 giorni a seconda delle condizioni ambientali ma anche di scarsa resistenza ai processi di trattamento. Le criticità possono insorgere in quei contesti in cui la depurazione non è efficace.

Rilevanza

L'articolo, pone l'attenzione sul potenziale rischio di trasmissione fecale-orale per gli operatori degli impianti di depurazione ma anche per la popolazione, soprattutto in assenza di adeguati trattamenti dei reflui. Si sottolinea la necessità di indirizzare le ricerche per migliorare la comprensione della possibile trasmissione fecale-orale del virus. Si sottolinea altresì l'utilità della sorveglianza delle acque reflue come valido strumento per avere informazioni relative alla circolazione del virus, soprattutto nel caso di diffusione dello stesso da parte di pazienti asintomatici.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 21 maggio 2020

First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community

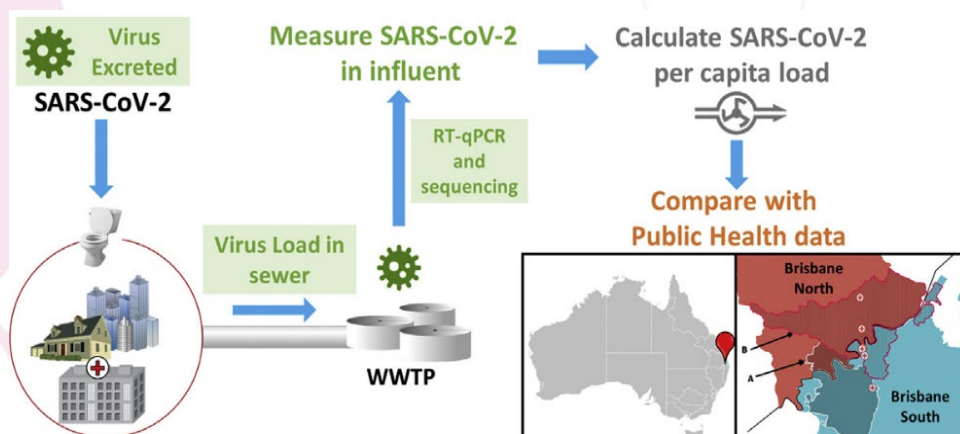
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138764>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'articolo, mediante dati sperimentali originali, si propone di mostrare l'efficacia dell'epidemiologia delle acque reflue (*Wastewater-Based Epidemiology* - WBE), come strumento precoce di prevenzione, per monitorare la diffusione di Covid-19 nella popolazione.

Metodologia



Sono state analizzate reflui urbani non trattati nel Queensland (Australia), provenienti da una stazione di pompaggio e due impianti di trattamento di reflui (Waste Water Treatment Plant - WWTP) mediante *reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction* (RT-

qPCR) utilizzando primer/probes N_Sarbeco e NIID_2019-nCOV_N. Il sequenziamento di conferma è stato effettuato attraverso le piattaforme Sanger (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) e Illumina (MiSeq, Illumina, San Diego, CA, USA). Per la concentrazione sono stati utilizzati sia un metodo di estrazione diretta dell'RNA virale su membrane elettronegative (A) sia ultrafiltrazione (B). Applicando una simulazione Monte Carlo ai risultati, è stato stimato il numero di persone infette e confrontato con i dati clinici disponibili.

Risultati

Due dei 9 campioni disponibili, provenienti dallo stesso impianto di trattamento sono risultati positivi (27/03/2020 e 01/04/2020) (N_Sarbeco). Gli stessi campioni, sono invece risultati negativi utilizzando il saggio IID_2019-nCOV_N, a dimostrazione della migliore sensibilità del saggio N_Sarbeco (LOD 8,3 copies per reaction). I due metodi di concentrazione (A e B) hanno prodotto risultati contrastanti. Il modello (simulazione Monte Carlo) ha stimato un intervallo mediano tra 171 (01/04/2020) e 1.090 (27/03/2020) di persone infette, ragionevolmente in accordo con le osservazioni cliniche (297 e 404, rispettivamente).

Rilevanza

Lo studio, dopo Olanda e USA, ha rilevato la presenza di RNA virale di SARS-CoV-2 nei reflui non trattati provenienti da un impianto di trattamento in Australia. L'applicazione di WBE per il monitoraggio, anche precoce, dell'infezione causata da SARS-CoV-2 può essere uno strumento di prevenzione molto utile, ma necessita di ulteriori ricerche, dalla standardizzazione dei metodi all'interpretazione dei dati.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 21 maggio 2020

Carducci AL et al., *Water Research*, published May 5 ,2020

Making Waves: Coronavirus detection, presence and persistence in the water environment: State of the art and knowledge needs for public health

<https://doi.org/10.1016/j.watres.2020>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La review si propone, attraverso un'analisi della letteratura disponibile, di valutare sulla base dei dati di persistenza di Coronavirus in diversi ambienti acquatici la presenza nelle acque reflue e la possibile trasmissione fecale-orale, sottolineando l'importanza delle corrette pratiche di depurazione al fine di scongiurare la diffusione e la trasmissione del nuovo virus SARS-CoV-2.

Metodologia

La ricerca bibliografica è stata eseguita utilizzando PubMed, Scopus, Web of Science e il server medRxiv, includendo nella ricerca i pre-print, senza limitazioni temporali e utilizzando le parole chiave: coronavirus, SARS-CoV-2, SARS, MERS, COVID-19 associate con acqua, acque reflue, liquame, fanghi, biosolidi, eseguendo un'accurata selezione dei risultati ottenuti.

Risultati

Dal 1978 ad oggi, sono stati selezionati solamente 22 studi, sulla base dei criteri di ricerca imposti e in particolare un lavoro è stato pubblicato nel 1978, gli altri a partire dall'insorgenza di SARS (2002-2003) e MERS (2012). Nove articoli, in cui vengono utilizzati virus surrogati animali e/o coronavirus umani, consistono in studi *in vitro* su metodi di concentrazione, persistenza in acqua di diverso tipo e in differenti condizioni, efficacia di rimozione dei sistemi di trattamento delle acque. Gli altri 11 lavori consistono in studi di monitoraggio e solamente 2 articoli includono entrambi gli aspetti. Tra i risultati riportati si evidenzia che sia i coronavirus umani che i surrogati sono meno resistenti dei virus "nudi" negli ambienti acquatici soprattutto all'aumentare della temperatura. Inoltre SARS-CoV risulta essere completamente inattivato con 10 mg/l di cloro o 20 mg/l di biossido di cloro per 30 minuti. A partire dal 2019, sette studi hanno evidenziato la presenza di coronavirus in acqua, liquami, liquami o biosolidi. Inoltre, si evidenzia la mancanza di metodi standardizzati, anche al fine di confrontare i risultati tra i diversi studi, per la concentrazione di virus dotati di *envelope*.

Rilevanza

La review, sulla base della letteratura esistente suggerisce di approfondire le ricerche sulla presenza e persistenza del coronavirus SARS-CoV-2 nell'ambiente attraverso l'istituzione di reti di sorveglianza dell'epidemia attraverso l'analisi dei reflui anche al fine di valutare possibili implicazioni del riuso a fini agricoli. Si raccomanda, inoltre, di affrontare la pandemia in corso, in un'ottica precauzionale, come se la trasmissione fecale-orale fosse possibile. Ulteriori sforzi di ricerca sono necessari anche per standardizzare i metodi di rilevazione e concentrazione di virus dotati di *envelope* da matrici acquatiche.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 21 maggio 2020

Clinical Characteristics of Re-hospitalized Patients with COVID-19 in China

<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26002>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Descrivere 11 casi di riospedalizzazione di pazienti con COVID-19, precedentemente dimessi dall'ospedale, con positività al tampone o alla presenza di anticorpi sierici.

Metodologia

Analisi retrospettiva in un unico centro, su un piccolo campione di pazienti.

Risultati

I pazienti erano stati dimessi in base ai seguenti criteri: 1) assenza di febbre per più di 3 giorni; 2) miglioramento dei sintomi respiratori; 3) miglioramento sostanziale dei reperti radiologici; 4) almeno due tamponi negativi ad un giorno di distanza. Dal marzo 2020, nell'ospedale No. 3 People's Hospital of Jiangnan University, sono stati di nuovo ricoverati 11 pazienti, 3 maschi e 8 femmine, di età media di 48.45 ± 14.12 anni (da 33 a 72). L'intervallo tra la dimissione e la riammissione era di 16.00 ± 7.14 giorni (da 6 a 27). Il numero dei risultati negativi alla RT-PCR prima della dimissione era di 2.63 ± 0.92 (da 2 a 5). Durante il secondo ricovero, 1 paziente ha mostrato positività sia per il tampone sia per le IgM-IgG, 5 pazienti erano positivi per IgG-IgM ma negativi alla RT-PCR, 3 pazienti erano positivi per tampone e le IgG ma non per IgM. Un paziente è risultato negativo alla RT-PCR per 5 volte, prima del riscontro di positività al giorno 8 dopo la dimissione. Tra le cause di un risultato falso negativo potrebbe essere una localizzazione del virus nei polmoni ma non nelle vie aeree superiori, con assenza del virus nella cavità nasale e nell'orofaringe. I sintomi nella riammissione erano principalmente tosse e febbre; in generale, la sintomatologia era più lieve.

Rilevanza

I dati indicano che alcuni pazienti, apparentemente guariti, possono essere portatori del virus. In Cina, le linee guida attuali prevedono che i pazienti dimessi continuino l'isolamento domiciliare per 14 giorni e che siano riesaminati dopo 2 e 4 settimane.

Scheda redatta da: Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 21 maggio 2020

Coronavirus Contact-Tracing Apps: Can They Slow the Spread of COVID-19?

<http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01514-2>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

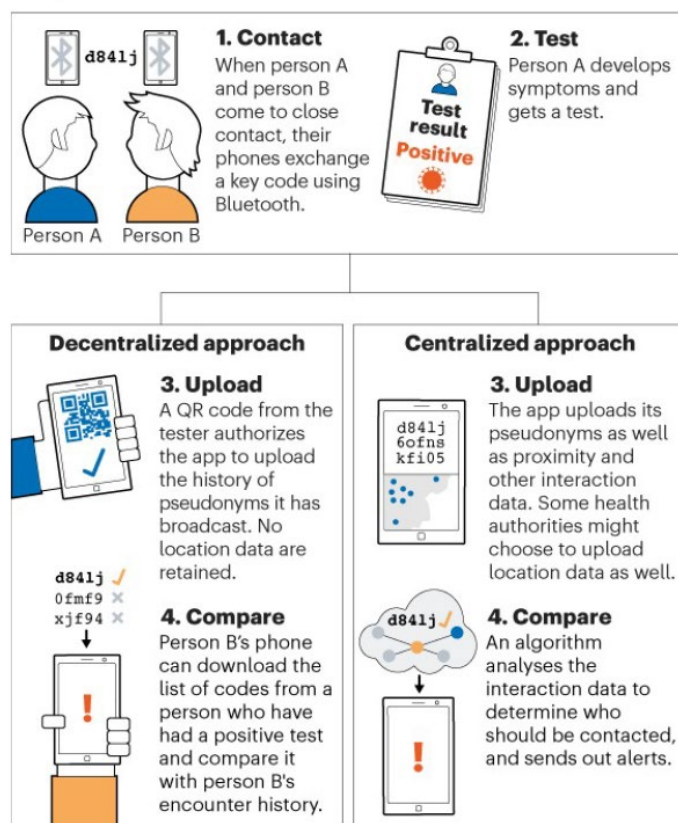
Obiettivo

L'articolo descrive i recenti sviluppi sulla tracciabilità dei contatti via app con Bluetooth, orientati alla privacy.

Metodologia

Vengono messi a confronto due approcci di implementazione di "contact tracing" Bluetooth, centralizzato (adottato fino ad ora dai singoli paesi) e decentralizzato (nuovo approccio che sarà possibile grazie allo sviluppo di una piattaforma di tracciamento dei contatti, che Apple e Google stanno implementando, dal 10 aprile).

Risultati



In entrambi gli approcci, i telefoni trasmettono pseudonimi transitori, che altri telefoni possono registrare, ma una volta che una persona viene diagnosticata con COVID-19, le applicazioni divergono: le app decentralizzate mantengono l'elenco dei contatti sul telefono mentre le applicazioni centralizzate memorizzano tali dati su un server centrale. Vantaggi della piattaforma Apple/Google: le funzioni crittografiche per generare ed elaborare gli pseudonimi saranno integrate nei sistemi operativi, evitando il consumo eccessivo della batteria dei telefoni; maggiore accuratezza di misura del segnale per determinare la "vicinanza" di due telefoni; la gestione degli pseudonimi avviene interamente sui telefoni degli utenti, garantendo maggiore riservatezza e sicurezza dei dati; non sarà consentito l'utilizzo della piattaforma alle app che registrano dati di geo-localizzazione.

Rilevanza

Il messaggio che emerge è che sistemi di tracciamento volontari e più rispettosi della privacy, potrebbero avere un maggior successo di utilizzo, tale da rendere tali sistemi efficaci nel controllo del tracciamento dei contatti.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 22 maggio 2020

Influence of wind and relative humidity on the social distancing effectiveness to prevent COVID-19 airborne transmission: A numerical study

<https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2020.105585>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

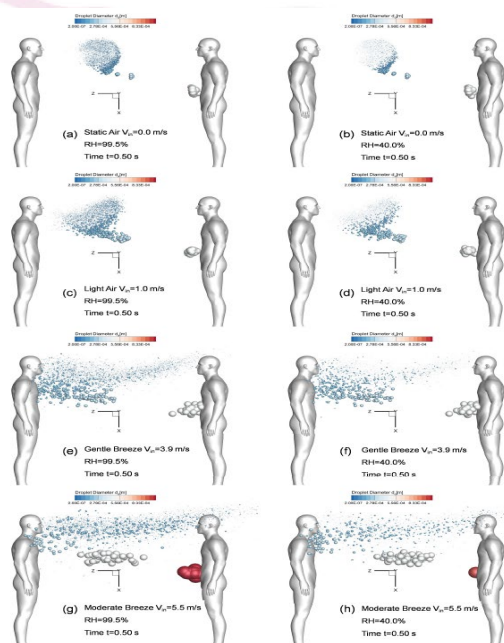
Obiettivo

Lo studio, basato sulla la simulazione di trasmissione tra due essere umani virtuali di un colpo di tosse contenente SARS-CoV-2, si pone l'obiettivo di fornire informazioni per orientare al meglio le politiche di distanziamento fisico per contenere la diffusione del virus SARS-CoV-2.

Metodologia

È stato validato e utilizzato un modello computazionale di fluidodinamica delle particelle (CFPD) per simulare la trasmissione di goccioline contenenti SARS-CoV-2, considerando diverse intensità di vento (da 0 a 16 km/h) e diversa umidità relativa (RH: 40% e 99,5%) al fine di valutare il trasporto transitorio, la condensazione/evaporazione e la deposizione di goccioline cariche di SARS-CoV-2 di diverse dimensioni (2-2000 μm) lungo il corpo e nella regione della testa tra due umani virtuali posti a distanza di 1,83 e 3,05 m, rispettivamente, anche considerando l'effetto della copertura facciale sulla riduzione della trasmissione.

Risultati



Selezionando $t = 0,5$ s come tempo rappresentativo del colpo di tosse, le dimensioni e le posizioni delle goccioline in diversi casi sono visualizzate nella Figura. I risultati evidenziano come all'aumentare della velocità del vento il microdroplet segue fedelmente le linee di flusso del getto d'aria e si deposita sui corpi umani e sulle regioni della testa in meno di 5 secondi, anche con la distanza di separazione di 3,05 m. In condizioni di umidità relativa maggiore (RH 95%) le dimensioni delle goccioline aumentano a causa dell'effetto di crescita igroscopica, che aumenta le frazioni deposte sia sull'uomo che sul terreno, mentre in condizioni di umidità relativa minore (RH 40%), per via dell'evaporazione le goccioline risultano di dimensione minore e raggiungono distanze $>1,83$ m.

Rilevanza

Lo studio analizza criticamente il valore di distanza di 1,83 m, che sembrerebbe non essere cautelativa per la diffusione del virus tra due persone, in caso di vento moderato, e ribadisce l'importanza dell'utilizzo dei DPI. Il maggior limite dello studio è relativo al fatto che i due essere umani virtuali si trovano in una condizione di staticità. Sarebbe utile approfondire con ulteriori simulazioni la distribuzione delle dimensioni delle goccioline generate da diverse attività di emissione (ad es. starnuti, respiro vigoroso e dialogo ad alto volume) o esseri umani di diverse altezze.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 23 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

Toussie D. et al., *Radiology*

Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes In Young and Middle Age Adults with COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201754>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Scopo del lavoro è determinare la relazione tra i risultati clinici iniziali della radiografia del torace (CXR) e le variabili di esito di ricovero ospedaliero e / o intubazione in pazienti giovani con COVID-19 e analizzare il valore prognostico di un sistema di punteggio di gravità per la CXR al momento dell'arrivo al pronto soccorso (DE).

Periodo considerato: marzo 2020, Area geografica: New York, USA

Metodologia

Nello studio retrospettivo sono stati presi in considerazione 338 pazienti di età compresa tra 21 e 50 anni (62% maschi, età media 39 anni) che si sono presentati al DE del Mount Sinai Hospital di New York, dal 10 al 26 marzo 2020 e a cui è stato diagnosticato il COVID-19 tramite RT-PCR. Due radiologi cardiotoracici hanno esaminato le opacità nelle CXR di ogni paziente, dividendo le radiografie in 6 zone ed assegnando ad ognuna un punteggio di gravità. La relazione tra i parametri clinici e di laboratorio, il punteggio delle CXR e gli esiti del paziente è stata valutata utilizzando la regressione logistica multivariata.

Risultati

Nel lavoro è stato trovato che un punteggio di gravità CXR ≥ 2 e obesità o obesità patologica erano predittori indipendenti di ricovero ospedaliero (n=145, 43%). Dei pazienti ricoverati, un punteggio CXR ≥ 3 era un predittore indipendente di intubazione (n=28). Non sono state riscontrate invece differenze significative nei tassi di ospedalizzazione tra genere, razza / etnia o per quelli con una storia di fumo, asma, diabete mellito o infezione da HIV. Questi risultati sottolineano come COVID-19, nonostante le sue numerose manifestazioni non respiratorie, sia principalmente una malattia respiratoria e i cambiamenti del parenchima polmonare (opacizzazione nelle CXR) sono i principali motori della progressione della malattia. Inoltre, lo studio identifica una serie di caratteristiche demografiche e cliniche che sono fortemente correlate a questi risultati.

Rilevanza

Lo studio è interessante perché convalida l'uso dei punteggi di gravità delle CXR iniziali come indicatore prognostico indipendente degli esiti nei pazienti COVID-19 ed identifica una serie di caratteristiche demografiche e cliniche correlate che consentono l'identificazione di pazienti ad alto rischio.

Scheda redatta da: Alessandra Palma, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Neurologic Involvement in COVID-19: Radiologists' Perspective

<https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.035>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Si propongono linee guida dedicate al percorso di pazienti con sindromi neurologiche da COVID-19, per garantire a tutti equità di accesso alle cure e appropriatezza del trattamento.

Metodologia

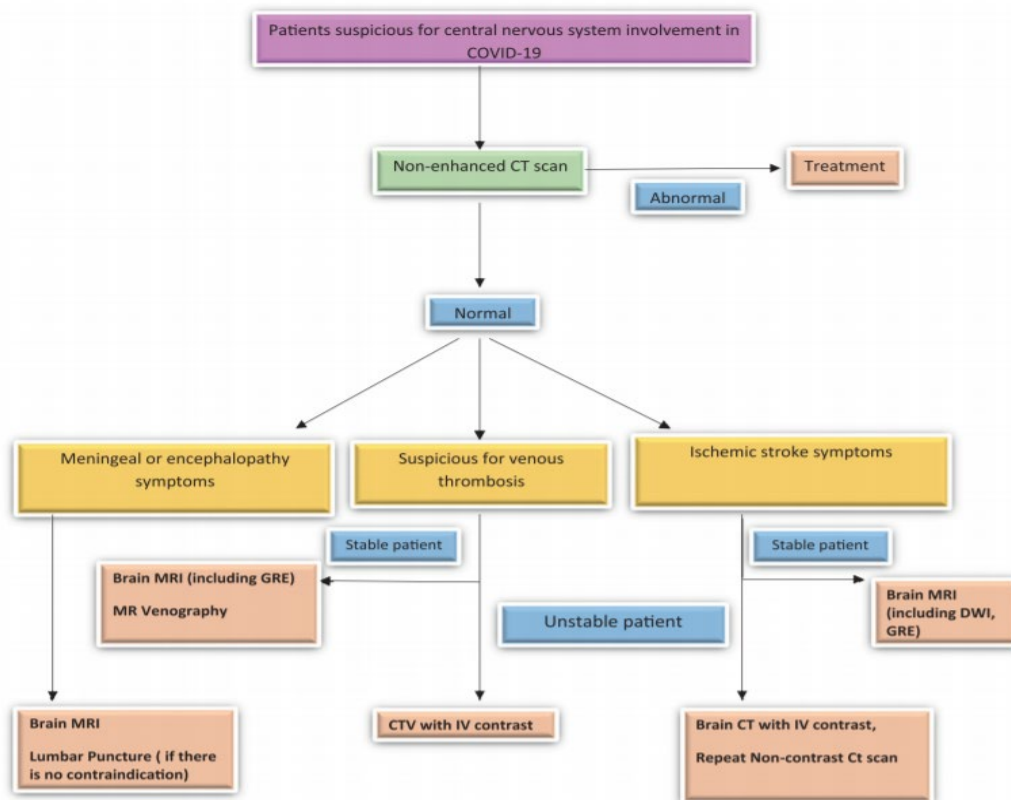


Diagramma di flusso della gestione dei pazienti con COVID-19 con sospetto coinvolgimento del SNC.

CVT, trombosi venosa cerebrale; MRV, Venografia a risonanza magnetica.

Risultati

L'ACR e Centers for Disease Control and Prevention concordano sul rinvio di studi di imaging non urgenti o non emergenti durante la pandemia di COVID-19. La neuroimaging non necessaria può causare ritardi nell'esecuzione di TC toraciche per i pazienti con COVID-19, che attualmente ha una priorità più elevata negli ospedali di riferimento. La sanificazione in caso di MRI è più complessa per il bore è molto più stretto. Infine nei pazienti sottoposti a MRI si devono rimuovere le clip metalliche che possono spostarsi durante la misura.

Rilevanza

Questo studio, supportato da dati empirici e di letteratura sconsiglia la neuroimaging per pazienti COVID con complicazioni neurologiche. Questa dovrebbe essere preservata solo per i pazienti ad alto rischio di sviluppare gravi eventi neurologici.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa577>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Partendo dall'osservazione che uno stato di iper-infiammazione e di grave linfopenia caratterizza i pazienti con COVID-19, lo scopo del lavoro è quello di valutare come lo stato infiammatorio influenzi la risposta immunitaria citotossica nel corso dell'infezione da SARS-CoV-2.

Metodologia

Nello studio sono stati coinvolti 48 pazienti affetti da COVID-19 e 20 soggetti sani. Campioni di sangue sono stati raccolti entro 5 giorni dal ricovero e analizzati per: i) i livelli plasmatici di IL-1- β , IL-6, IL-8 and TNF- α ; ii) i livelli d'espressione della perforina in diverse sottopopolazioni linfocitarie; iii) il profilo di cellule del sistema immunitario circolanti. L'analisi delle componenti principali (PCA) è stata utilizzata come metodo per identificare e visualizzare gli orientamenti principali relativi al profilo immunologico.

Risultati

In accordo con studi di recente pubblicati, gli autori riportano alti livelli di citochine pro-infiammatorie e la presenza di linfopenia, a carico principalmente dei linfociti T CD3+, nei pazienti COVID-19. Nessuna variazione numerica viene invece osservata per altre sottopopolazioni del sistema immunitario e neppure per la frequenza di cellule che esprimono la perforina. Allo stesso modo non si osservano livelli più elevati di citochine pro-infiammatorie nei pazienti in terapia intensiva (n=7) rispetto a quelli che non lo sono (n=41). Ciò suggerisce che l'iperproduzione dei fattori pro-infiammatori sia una caratteristica generale dell'infezione sintomatica. Gli autori osservano anche un'espansione delle cellule soppressorie di derivazione mieloide, senza differenze significative nelle diverse categorie di pazienti, che potrebbe interferire con l'induzione di una risposta immunitaria efficiente nei confronti del virus. Dato interessante è che in pazienti in terapia intensiva si osserva la presenza di numero ridotto di cellule natural killer (NK), che esprimono la perforina. Ciò suggerisce la presenza di alterazioni funzionali delle cellule NK in pazienti con gravi forme di COVID-19 che richiedono la terapia intensiva.

Rilevanza

Questo lavoro è di rilevanza poiché fornisce la prima evidenza di una correlazione tra i mediatori dell'infiammazione, in particolare IL-6 e IL-8, e la riduzione dell'attività antivirale citotossica, sia innata che acquisita. Alla luce di questo lavoro, gli interventi terapeutici in corso, mirati a bloccare l'attività di citochine pro-infiammatorie, in particolare di IL-1, IL-6 e IFN-gamma, potrebbero avere l'ulteriore vantaggio di migliorare l'attività citotossica sia delle cellule NK che dei linfociti T.

Scheda redatta da:

Sandra Gessani, MEGE ISS

il 21 maggio 2020

Puelles VG et al., *N Engl J Med.* 2020 May 13, 2020

Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2011400>

DOI: 10.1056/NEJMc2011400

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Il SARS-CoV-2 causa una sindrome respiratoria acuta grave infettando preferenzialmente le cellule del tratto respiratorio. Ad oggi, ci sono poche informazioni riguardo l'affinità di questo virus per gli altri organi. Questo studio indaga quali organi siano infettati da SARS-CoV-2 e con quale intensità.

Metodologia

I dati raccolti provengono da 27 autopsie effettuate presso il Dipartimento di Medicina Legale del Centro Medico Universitario di Amburgo, in Germania. Le biopsie sono state effettuate in media 2.8 giorni *post mortem*. I campioni di tessuto (polmone, faringe, cuore, rene, fegato, sangue e cervello) sono stati sistematicamente prelevati durante le autopsie. Da tutti i campioni conservati è stato estratto e quantificato l'RNA di SARS-CoV-2. Allo scopo di fornire una più precisa localizzazione virale nei diversi compartimenti renali i campioni, fissati in formalina, sono stati analizzati attraverso la microscopia confocale ad alta risoluzione spaziale per individuare la distribuzione dell'RNA e delle proteine di SARS-Co-2.

Risultati

Come atteso, lo studio ha evidenziato che l'RNA di SARS-CoV-2 era maggiormente presente nel tratto respiratorio ma ha evidenziato la sua presenza, anche se in misura minore, nei reni, fegato, cuore, cervello e sangue. Il 77% dei pazienti dello studio presentava più di due comorbidità e, quando SARS-CoV-2 era presente nei reni, le comorbidità erano ancora più numerose, anche se questi pazienti non erano affetti da una malattia renale cronica. Lo studio ha inoltre valutato, tramite microdissezione tissutale, la carica virale di SARS-CoV-2 nei compartimenti renali di 6 pazienti sottoposti ad autopsia. 3 di questi 6 pazienti presentavano una carica virale rilevabile in tutti i compartimenti renali esaminati, preferenzialmente a carico delle cellule glomerulari. Questa osservazione è stata inoltre confermata dall'individuazione dell'RNA e delle proteine virali tramite la microscopia confocale.

Rilevanza

Il forte tropismo renale di SARS-CoV-2 descritto in questo studio, potrebbe spiegare il danno renale che i clinici osservano frequentemente nei pazienti, anche quando l'infezione non determina una forma grave di COVID-19. Più in generale, l'organotropismo di SARS-CoV-2 potrebbe influenzare il decorso della malattia, aggravando le patologie preesistenti nelle persone infettate.

Scheda redatta da: Antonio Ciaramella, CORI ISS

il 21 maggio 2020

de Abajo FJ et al., *The Lancet*, May 2020

Use of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19 Requiring Admission to Hospital: A Case-Population Study

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31030-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8)

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Si tratta di uno studio caso-popolazione effettuato a Madrid, Spagna, a partire dall'epidemia di COVID-19, volto a valutare, sulla base di evidenze epidemiologiche, l'ipotesi che inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) predispongano a una forma grave di COVID-19.

Metodologia

Sono stati selezionati pazienti di età $>_{18}$ anni con una diagnosi confermata attraverso PCR di COVID-19 che hanno richiesto l'ammissione in 7 diversi ospedali di Madrid tra il 1 e il 24 marzo 2020. Come gruppo di riferimento, sono stati selezionati random 10 pazienti per caso, abbinati per età sesso, regione, data di ammissione in ospedale, dal database dell'assistenza sanitaria primaria spagnola (BIFAP) nell'ultimo anno disponibile (2018). È stata valutata l'associazione tra i COVID-19 che richiedono ammissione all'ospedale e l'uso di RAAS inibitori rispetto all'uso di altri farmaci antipertensivi.

Risultati

Nello studio sono stati inseriti 1.139 casi e 11.390 controlli. Tra i casi il 39% erano femmine e l'età media era 69,1 anni (SD 15,4). Una significativa più alta proporzione di casi avevano pre-esistenti patologie cardiovascolari (OR 1,98, 95%CI 1,62-2,41) e fattori di rischio (1,46, 1,23-1,73). Rispetto agli utilizzatori di altri farmaci antipertensivi, i pazienti in terapia con RAAS inibitori mostravano un OR elaborato per COVID-19 che necessita di ricovero in ospedale di 0,94 (95%CI 0,77-1,15). Non è stato osservato un aumento di rischio né con ACE inibitori né con bloccanti del recettore dell'angiotensina. Sesso, età e pregresso rischio cardiovascolare non modificavano l'OR tra l'uso di RAAS e la richiesta di ricovero ospedaliero per COVID-19, mentre un rischio ridotto è stato valutato per pazienti diabetici in terapia con RAAS inibitori (OR elaborato 0,53, 95%CI 0,34-0,80). Gli OR elaborati erano simili per diverse gravità di COVID-19.

Rilevanza

Questo studio caso-popolazione fornisce evidenze che la terapia con inibitori di RAAS non aumenta il rischio di ricovero ospedaliero per COVID-19, compresi i casi fatali e quelli ammessi alla terapia intensiva, e pertanto non deve essere interrotta per prevenire casi gravi di COVID-19.

Scheda redatta da: Marina Ceccarini, CN MR ISS

il 21 maggio 2020

Franchini M et al., *American journal of hematology*, 14 maggio 2020

The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection

<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25865>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Portare a conoscenza il personale sanitario di un primo caso di correlazione tra l'Emofilia A acquisita (AHA) e un'infezione acuta di SARS-CoV-2.

Metodologia

Rassegna di dati scientifici presenti in letteratura.

Risultati

L' AHA, a differenza di altre forme di coagulopatia, non è ereditaria e rappresenta una malattia molto rara e potenzialmente letale. È causata dalla produzione di auto-anticorpi contro il fattore VIII della coagulazione. Un paziente affetto da AHA, ricoverato in gravi condizioni, è stato trattato con successo con il fattore VII ricombinante e con farmaci antiemorragici e immunosoppressivi, riportando una completa remissione della malattia. A distanza di 9 anni il paziente è stato ricoverato con diagnosi di malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) e ha avuto una riconferma della diagnosi da AHA. Il trattamento con i farmaci usati precedentemente e con i farmaci antivirali ha portato alla guarigione. La letteratura riporta una stretta correlazione tra SARS-CoV-2 ed il sistema emostatico, oltre a quella tra AHA e altre infezioni virali. La recente associazione tra Trombocitopenia Idiopatica o Immune (ITP) e COVID-19 rafforza l'ipotesi che il virus induca una disregolazione che potrebbe avere un ruolo chiave nella patogenesi di AHA.

Rilevanza

Dato che un'infezione acuta di SARS-Cov-2 può indurre la ricomparsa della patologia AHA, si evidenzia la necessità di un monitoraggio giornaliero della coagulazione (APTT) in pazienti ricoverati con una forma acuta di COVID-19, e di un test per rilevare inibitori contro il fattore VIII nei casi in cui si verificasse un quadro emorragico.

Scheda redatta da:

Lucia Gaddini, CN RVF ISS

il 21 maggio 2020

Decreased T cell populations contribute to the increased severity of COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.019>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli autori hanno effettuato una analisi dei linfociti nei pazienti affetti da COVID-19 ed hanno valutato la eventuale relazione tra i cambiamenti osservati in alcune popolazioni di linfociti e la severità della malattia.

Metodologia

Lo studio è stato condotto tra gennaio e febbraio 2020 su 154 pazienti affetti da COVID-19 presso l'ospedale Renmin dell'università di Wuhan. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi in base alla severità della malattia: malattia moderata (49 pazienti, età 63 ± 13); malattia severa (61 pazienti, età 63 ± 14); malattia critica (44 pazienti, età 63 ± 15). I pazienti sono stati sottoposti a prelievi di sangue e l'espressione dei linfociti T (CD3+, CD4+, CD8+), dei linfociti B (CD19+) e delle cellule NK (CD16+CD56) è stata analizzata mediante citometria a flusso.

Risultati

Sono state acquisite le informazioni sulle caratteristiche demografiche ed eventuali comorbidità (diabete mellito, ipertensione, malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, malattie epatiche croniche, patologie dell'apparato respiratorio e tumori) dei pazienti. In base ai dati sembrerebbe che solo i pazienti con diabete mellito, ipertensione, malattie cardiovascolari e cerebrovascolari hanno maggiori probabilità di sviluppare la forma critica della malattia causata dal coronavirus. Inoltre, i pazienti con forma critica di COVID-19 hanno mostrato una percentuale di mortalità più alta. Dall'analisi dei linfociti del sangue periferico è emerso che in generale il numero dei linfociti T diminuisce nei pazienti affetti da COVID-19. Il numero dei linfociti T appartenenti alle popolazioni CD3+, CD4+, CD8+ inoltre diminuisce significativamente nel gruppo con malattia critica rispetto al gruppo con malattia severa e con malattia moderata. Non sono state rilevate differenze significative nel numero delle cellule NK o delle cellule B tra i tre gruppi di pazienti. In base ai dati ottenuti gli autori sottolineano che il numero ridotto dei linfociti T CD3+, CD4+, CD8+ può riflettere la gravità della malattia causata da questo nuovo coronavirus. Inoltre, sottolineano che il monitoraggio dei cambiamenti osservati nelle cellule T può avere importanti implicazioni per la diagnosi e il trattamento di pazienti con malattia severa che possono evolvere in pazienti con malattia critica.

Rilevanza

Il lavoro fornisce informazioni che confermano l'importanza del ruolo delle cellule T nei pazienti affetti da COVID-19. Si ritiene che sia interessante perché aggiunge informazioni sulle differenze riscontrate nel numero dei linfociti T (CD4+ e CD8+) nei pazienti con diverso grado di severità della patologia, tuttavia per capire il meccanismo dettagliato tramite il quale i linfociti T controllano il COVID-19 sono necessari ulteriori studi.

Scheda redatta da: Patrizia Iacovacci, CN CF ISS

il 21 maggio 2020

Levi et al., 11 *Lancet Haematology* May 2020

Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19

[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Riassumere le caratteristiche della coagulopatia in corso di COVID-19, le alterazioni degli esami di laboratorio, l'incidenza di eventi tromboembolici e le possibili terapie.

Metodologia

Rassegna della letteratura.

Risultati

I reperti più frequenti nei pazienti con coagulopatia in corso COVID-19 sono l'aumento dei livelli di D-dimero, una lieve piastrinopenia (presente nel 70-95% dei pazienti) e un prolungamento del tempo di protrombina, che può non essere rilevato quando il valore è espresso come international normalised ratio (INR). In corso di coagulopatia intravasale disseminata (DIC), associata a sepsi, la piastrinopenia è più elevata e non si raggiungono i livelli di D-dimero osservati nella COVID-19. Altri valori anormali includono un aumento della lattato deidrogenasi e, in alcuni pazienti, un aumento di ferritina, come si osserva in pazienti con microangiopatia trombotica. I reperti autoptici mostrano una caratteristica deposizione di trombi, ricchi di piastrine nei piccoli vasi dei polmoni e degli altri organi. Non si osservano comunque segni di emolisi o schistociti negli strisci di sangue e la conta piastrinica non è così bassa come ci si aspetterebbe nella microangiopatia trombotica. In conclusione, i dati fin qui descritti suggeriscono che si tratti della combinazione di una DIC di grado lieve associata ad una microangiopatia trombotica polmonare, che potrebbe creare seria disfunzione d'organo nei pazienti più gravi. Elementi che possono causare questo quadro sono l'IL-6, che attiva i processi coagulativi e la produzione di trombina, e TNF alfa e IL1, che sopprimono gli agenti endogeni anticoagulanti. Le infezioni da coronavirus sono associate ad attivazione del sistema di fibrinolisi, che è stato associato ad aumentata mortalità in modelli animali. Il danno endoteliale prodotto dall'infiammazione potrebbe causare un massiccio rilascio di attivatori del plasminogeno, che spiegherebbe le alte concentrazioni di D-dimero e i prodotti di degradazione della fibrina nei pazienti con COVID-19. Uno studio in Cina sull'uso profilattico di eparina ha mostrato una mortalità inferiore nel gruppo trattato con alti livelli di D-dimero rispetto al controllo.

Rilevanza

È stato suggerito che il rapido deterioramento della funzionalità respiratoria nei pazienti con COVID-10 possa essere dovuto a embolia polmonare, ma le procedure diagnostiche (tipo angio-TAC) sono di difficile esecuzione nei pazienti sotto ventilazione meccanica. In vista dello stato di ipercoagulabilità di questi pazienti, e il potenziale rischio di trombosi, è opportuno condurre una profilassi eparinica, in assenza di controindicazioni. Il rischio di complicanze emorragiche in questi pazienti appare comunque basso. Studi prospettici sull'efficacia dell'uso profilattico dell'eparina sono in corso.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 21 maggio 2020

Complement Activation in Patients with COVID-19: a Novel Therapeutic Target

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.006>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Valutare il ruolo del complemento nella patogenesi di COVID-19. Il complemento è un mediatore della risposta immunitaria innata che si attiva per contrastare l'infezione da parte di agenti patogeni, ma può anche causare processi infiammatori che portano a lesione dei tessuti. È stato già dimostrato il suo ruolo patogenetico nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) causata da influenza, RSV e SARS.

Metodologia

Analisi dei livelli plasmatici di sC5b-9 e C5a, come indicatori dell'attivazione del complemento, in 31 pazienti COVID-19, 21 uomini e 10 donne, età compresa tra 31 e 85 anni con gradi differenti di difficoltà respiratoria. Di questi pazienti, 17 presentavano un quadro COVID-19 moderato e i rimanenti 14 una malattia severa e ricovero in terapia intensiva. I campioni di plasma sono stati prelevati tra 1 e 6 giorni dal ricovero e utilizzati per il dosaggio di sC5b-9 e C5a mediante saggi immunoenzimatici. I plasmi di 27 soggetti sani sono stati usati come controlli del saggio. Altri parametri considerati: Proteina C reattiva (PCR), IL-6, ferritina, globuli bianchi, neutrofili, linfociti, piastrine, tempo di protrombina (PT), il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), fibrinogeno e frammento di fibrina D-dimero.

Risultati

I livelli di sC5b-9 plasmatici sono risultati significativamente più alti nei pazienti COVID-19 rispetto ai soggetti sani e nei pazienti con malattia grave rispetto a quelli con malattia moderata. I livelli di C5a plasmatici sono risultati significativamente più alti nei pazienti COVID-19 rispetto ai soggetti sani, ma senza mostrare differenza significativa tra i due gruppi di pazienti. C5a sembra essere eliminato più velocemente di sC5b-9, rendendo quest'ultimo un migliore indicatore dell'attività del complemento. In linea con altri lavori, i pazienti mostrano alti livelli della PCR e anomalie del sistema di coagulazione. C'è una leggera correlazione tra i livelli di sC5b-9 e C5a con quelli della PCR, ma i fattori del complemento sembrano comportarsi come variabili indipendenti, rendendoli indicatori più sensibili e predittivi dell'outcome di malattia. Ulteriori studi che includano pazienti con malattia lieve devono essere intrapresi per validare i risultati di questo studio.

Rilevanza

I dati suggeriscono che l'attivazione del complemento è presente nei pazienti COVID-19 ed è coinvolta nella fisiopatologia delle complicazioni cliniche. Farmaci che bloccano il complemento, quali eculizumab e narsoplimab potrebbero quindi essere utilizzati con successo nella terapia di COVID-19.

Scheda redatta da:

Donatella Negri, DMI ISS

il 21 maggio 2020

Ni L, Ye F, et al., *Immunity*. 2020 May 3. pii: S1074-7613(20)30181-3 Epub ahead of print] PubMed PMID: 32413330; PubMed Central PMCID: PMC7196424

Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301813>

DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.023

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

In questo studio, è stato raccolto il sangue da pazienti guariti da COVID-19 e quindi dimessi dall'ospedale ed è stata analizzata la presenza, il titolo e l'attività neutralizzante di anticorpi IgG e IgM specifici per SARS-CoV-2 e la risposta dei linfociti T.

Metodologia

Quattordici pazienti guariti recentemente dall'infezione (8 appena guariti e 6 dopo due settimane dalla dimissione), 3 soggetti sani il cui sangue era stato raccolto prima dell'epidemia e 3 soggetti sani che erano stati a stretto contatto con individui infetti sono stati arruolati. IgG / IgM e IgG1 / IgG2 / IgG3 specifiche per SARS-CoV-2 sono stati analizzate con test ELISA utilizzando come antigeni NP ricombinante (espresso in *E. coli*) e S-RBD (espresso con il sistema Baculovirus in cellule di insetti). Il test sugli anticorpi neutralizzanti è stato eseguito mediante l'uso di pseudovirus che esprime la proteina SARS-CoV-2 S. Le cellule T secernenti IFN-gamma sono state rilevate con il kit Interferon-gamma ELISpot e i PBMC sono stati analizzati mediante FACS per rilevare le popolazioni che esprimono CD45, CD3, CD8, CD56, CD56.

Risultati

I Pazienti COVID19 montavano una risposta IgG (prevalentemente IgG1) e IgM specifica per NP e S-RBD e questa risposta si manteneva almeno due settimane dopo la guarigione. I pazienti appena guariti avevano più alto titolo di anticorpi neutralizzanti. C'era una correlazione positiva tra titolo di anticorpi neutralizzanti e di IgG anti-S-RBD. Nei pazienti dopo due settimane dalla guarigione rispetto a quelli appena guariti si osservava un aumento di cellule NK mentre nessuna differenza è stata osservata in termini di popolazioni linfocitarie rispetto ai soggetti sani. Cellule T anti-virali erano presenti sia nei pazienti appena guariti che dopo due settimane dalla guarigione e il numero delle cellule T specifiche per NP correlava significativamente con il titolo di anticorpi neutralizzanti.

Rilevanza

I risultati di questo lavoro suggeriscono che sia le cellule B che le cellule T partecipano alla risposta immunitaria protettiva nei confronti di questa infezione virale. Inoltre l'analisi delle IgG anti-S-RBD potrebbe essere utile per dimostrare la capacità neutralizzante dei sieri dei pazienti COVID-19.

Scheda redatta da:

Elena Ortona, MEGE ISS

il 21 maggio 2020

Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>

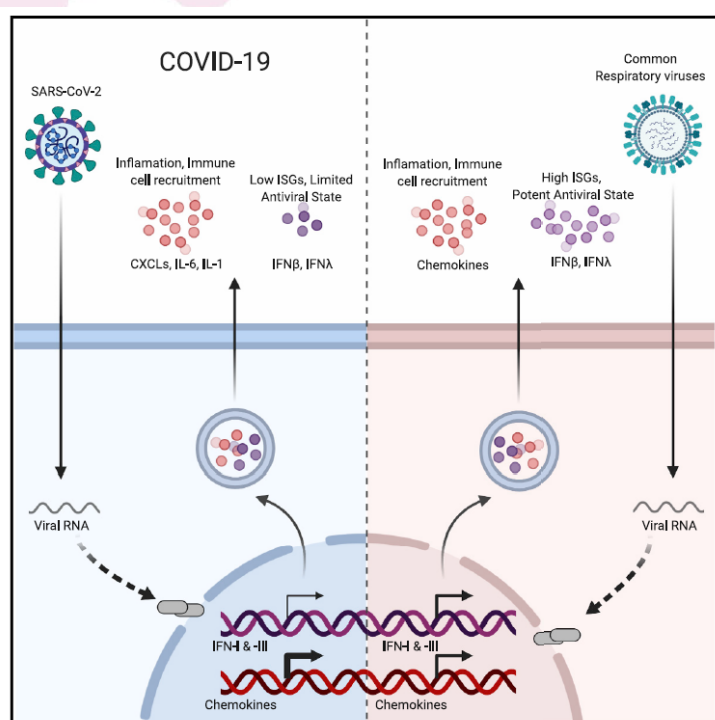
X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Al fine di comprendere meglio quali meccanismi peculiari vengono attivati dal SARS-CoV-2 rispetto a quanto indotto da altri *virus* che causano infezioni respiratorie, gli autori hanno caratterizzato la risposta trascrizionale attivata dal *Coronavirus* in linee cellulari stabili o primarie infettate *in vitro* e in campioni prelevati da animali infetti o da pazienti COVID.

Metodologia

Mediante saggi di PCR semiquantitativa è stata analizzata l'espressione di diversi geni indotta a seguito dell'infezione con SARS-COV-2 in sistemi *in vitro*, in modelli animali o in pazienti COVID. I risultati sono stati comparati con quelli ottenuti negli stessi sistemi in studio ma a seguito di infezione con altri *virus* respiratori quali SARS-Cov-1, MERS, *human parainfluenza virus 3*, *respiratory syncytial virus* o *influenza A virus*.



Risultati

I risultati ottenuti mostrano come il SARS-CoV-2 induca un pattern di trascrizione genica peculiare rispetto ad altri virus respiratori. In particolare è stata riscontrata una limitata attivazione dei geni per gli interferoni di tipo I e II e un altro livello trascrizionale di citochine pro-infiammatorie quali IL-6 e IL-1. Sono stati inoltre riscontrati i livelli di attivazione trascrizionale di gene per chemochine con azione stimolatoria e di circhiamo per linfociti T, NL, monociti, macrofagi e neutrofili.

Rilevanza

Un dato interessante riportato in questo studio è la minima induzione da parte del SARS-CoV-2 di interferoni di tipo I e III che

indica una scarsa risposta dell'ospite volta a limitare la replicazione virale. Inoltre, i dati ottenuti indicano che ci possa essere un ruolo importante anche dei neutrofili nella risposta immunitaria al SARS-CoV-2, in accordo con quanto riportato in altri lavori dove si è riscontrato un alto numero di neutrofili in circolo nei pazienti COVID. Gli autori suggeriscono quindi che i neutrofili possano avere una valenza prognostica per individuare i pazienti a rischio di sviluppare sintomi gravi. Infine, il fatto che le interleuchine IL-6 e IL-1RA vengano rilasciate in maniera consistente a seguito dell'infezione dal SARS-COV-2 suggerisce che farmaci in sperimentazione quali Tocilizumab (anticorpo anti IL-6) e Anakinra (forma ricombinante dell'IL-1RA in grado d'inibire gli effetti infiammatori dell'IL-1 endogena) possano essere efficaci nel trattamento dei pazienti COVID. Tale aspetto andrà naturalmente verificato nei *trial* clinici in corso.

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

il 21 maggio 2020

Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa579>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Sono disponibili poche informazioni riguardo all'impatto dell'infezione da HIV sull'esito clinico in pazienti infettati da SARS-CoV-2. Questo studio retrospettivo descrive le caratteristiche cliniche di pazienti HIV+ con diagnosi probabile o provata di infezione da SARS-CoV-2 seguiti all'Ospedale Sacco di Milano.

Metodologia

È stata condotta una ricerca nel database dell'ospedale per identificare pazienti HIV+ con diagnosi probabile (basata sulla presenza di febbre e sintomi respiratori, fattori di rischio epidemiologico, diagnosi di polmonite interstiziale) o provata (basata su un tampone faringeo positivo per l'acido nucleico virale) di COVID-19 nel periodo che va dal 21 febbraio al 20 aprile 2020. I dati della popolazione in studio sono stati stratificati per sesso.

Risultati

Sono stati identificati 47 pazienti HIV+ con diagnosi probabile o provata di infezione da SARS-CoV-2. L'età media dei pazienti è di 51 ± 11 anni (circa 10 anni inferiore a quella osservata nei pazienti COVID-19 HIV-) e il 77% sono maschi. Il 94% ha carica virale soppressa e conta dei linfociti CD4+ maggiore di $350/\text{mm}^3$. Il 64% presenta almeno una comorbidità (82% delle femmine e 58% dei maschi), soprattutto dislipidemia (32%), ipertensione arteriosa (30%) e co-infezione con HBV o HCV (11%). L'80% è in terapia con inibitori dell'enzima integrasi, l'11% con inibitori della proteasi e il 42% con l'inibitore della trascrittasi inversa tenofovir. Il 59% (28 pazienti) ha una diagnosi positiva per SARS-CoV-2 e di questi 13 sono stati ospedalizzati e 2 sono deceduti. Meno del 50% dei pazienti hanno ricevuto trattamenti per SARS-CoV-2: idrossiclorochina (17%), azitromicina (15%), inibitori delle proteasi lopinavir/ritonavir (11%), tocilizumab (2 pazienti) e remdesivir (un paziente).

Rilevanza

Questo lavoro descrive la coorte finora più numerosa di pazienti HIV+ con COVID-19. I risultati suggeriscono un rischio inferiore di malattia severa e decesso nei pazienti HIV+ rispetto alla popolazione generale con COVID-19. Gli autori indicano tra le possibili cause di questo effetto la terapia antiretrovirale e la mancanza di una piena funzionalità del sistema immunitario nei pazienti HIV+. Il principale limite dello studio è rappresentato dal fatto che include pazienti con diagnosi non confermata di infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, vista la scarsità di dati pubblicati finora sull'argomento, il lavoro può fornire informazioni utili per la gestione dei pazienti HIV+ con COVID-19.

Scheda redatta da: Laura Fantuzzi e Maria Cristina Gauzzi, CN SG ISS

il 21 maggio 2020

Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa579>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Sono disponibili poche informazioni riguardo all'impatto dell'infezione da HIV sull'esito clinico in pazienti infettati da SARS-CoV-2. Questo studio retrospettivo descrive le caratteristiche cliniche di pazienti HIV+ con diagnosi probabile o provata di infezione da SARS-CoV-2 seguiti all'Ospedale Sacco di Milano.

Metodologia

È stata condotta una ricerca nel database dell'ospedale per identificare pazienti HIV+ con diagnosi probabile (basata sulla presenza di febbre e sintomi respiratori, fattori di rischio epidemiologico, diagnosi di polmonite interstiziale) o provata (basata su un tampone faringeo positivo per l'acido nucleico virale) di COVID-19 nel periodo che va dal 21 febbraio al 20 aprile 2020. I dati della popolazione in studio sono stati stratificati per sesso.

Risultati

Sono stati identificati 47 pazienti HIV+ con diagnosi probabile o provata di infezione da SARS-CoV-2. L'età media dei pazienti è di 51±11 anni (circa 10 anni inferiore a quella osservata nei pazienti COVID-19 HIV-) e il 77% sono maschi. Il 94% ha carica virale soppressa e conta dei linfociti CD4+ maggiore di 350/mm³. Il 64% presenta almeno una comorbidità (82% delle femmine e 58% dei maschi), soprattutto dislipidemia (32%), ipertensione arteriosa (30%) e co-infezione con HBV o HCV (11%). L'80% è in terapia con inibitori dell'enzima integrasi, l'11% con inibitori della proteasi e il 42% con l'inibitore della trascrittasi inversa tenofovir. Il 59% (28 pazienti) ha una diagnosi positiva per SARS-CoV-2 e di questi 13 sono stati ospedalizzati e 2 sono deceduti. Meno del 50% dei pazienti hanno ricevuto trattamenti per SARS-CoV-2: idrossiclorochina (17%), azitromicina (15%), inibitori delle proteasi lopinavir/ritonavir (11%), tocilizumab (2 pazienti) e remdesivir (un paziente).

Rilevanza

Questo lavoro descrive la coorte finora più numerosa di pazienti HIV+ con COVID-19. I risultati suggeriscono un rischio inferiore di malattia severa e decesso nei pazienti HIV+ rispetto alla popolazione generale con COVID-19. Gli autori indicano tra le possibili cause di questo effetto la terapia antiretrovirale e la mancanza di una piena funzionalità del sistema immunitario nei pazienti HIV+. Il principale limite dello studio è rappresentato dal fatto che include pazienti con diagnosi non confermata di infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, vista la scarsità di dati pubblicati finora sull'argomento, il lavoro può fornire informazioni utili per la gestione dei pazienti HIV+ con COVID-19.

Scheda redatta da: Laura Fantuzzi e Maria Cristina Gauzzi, CN SG ISS

il 21 maggio 2020

Chen L et al., *Acta ophthalmologica*, 19 maggio 2020

Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of 535 Cases of COVID-19 in Wuhan, China: A Cross-Sectional Study

<http://dx.doi.org/10.1111/aos.14472>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Analizzare le manifestazioni oculari e le caratteristiche cliniche dei pazienti COVID-19 affetti da SARS -CoV-2 a Wuhan, in Cina.

Metodologia

Studio su 535 pazienti COVID-19 ricoverati presso Mobile Cabin Hospital and Tongji Hospital. Dati demografici, epidemiologici, clinici radiologici e di laboratorio (tamponi naso-faringei analizzati mediante RT-PCR) sono stati correlati con eventuali presenza di sintomi di patologie oculari, utilizzo di farmaci oculari e con eventuali patologie oculari croniche.

Risultati

Su 535 pazienti il 5% presentava una congiuntivite congestionale. La durata media della congestione connettivale è stata di $5,9 \pm 4,5$ giorni. Questi pazienti presentavano anche altri sintomi oculari, come secrezione congiuntivale, dolore oculare, secchezza oculare e fotofobia. È stato rilevato inoltre che alcuni pazienti COVID-19 avevano patologie croniche oculari, come congiuntivite (6,2%), xeroftalmia (4,5%) e cheratite (2,6%). I sintomi clinici più comuni erano quelli noti in letteratura: febbre, tosse e affaticamento. Un totale di 343 pazienti (641%) era risultato positivo al SARS-Cov-2 mediante tampone naso-faringeo. È stata rilevata la presenza una correlazione tra congiuntivite congestionale e contatto mano-occhi nei pazienti COVID-19.

Rilevanza

Relazione tra patologie oculari e COVID-19 e individualizzazione della congiuntivite congestionale come un probabile e ulteriore sintomo che potrebbe verificarsi nei pazienti affetti da SARS-CoV-2.

Scheda redatta da:

Lucia Gaddini, CN RVF ISS

il 22 maggio 2020

Bo Diao et al., *Front Immunol.* 2020 May 1;11:827.

Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>

DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Le cellule T rivestono un ruolo cruciale nell'immunità antivirale ma non è ancora chiaro come se ne modifichi il numero e lo stato funzionale nel corso dell'infezione causata da SARS-CoV-2. L'obiettivo degli autori è stato quello di analizzare le principali sottopopolazioni di cellule T, CD4⁺ e CD8⁺, nel sangue periferico dei pazienti COVID-19.

Periodo considerato: dicembre 2019 - gennaio 2020, Area geografica: Wuhan, Cina.

Metodologia

In questo studio retrospettivo sono stati confrontati i dati relativi a 522 pazienti COVID-19 confermati tramite il saggio di RT-PCR (*range* età 0-97 anni) con quelli di 40 controlli sani (*range* età 2-62 anni). In tutti i soggetti è stato effettuato il conteggio delle cellule T CD4⁺ e CD8⁺ tramite citometria a flusso e quantificati i livelli sierici delle citochine TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10 (per entrambe le indagini non viene fatta menzione della procedura utilizzata). In un sottogruppo di 14 pazienti COVID-19 è stata valutata, sempre in citometria a flusso, l'espressione dei marcatori di *exhaustion* sulla superficie delle cellule T (PD-1⁺ e TIM-3⁺).

Risultati

I pazienti COVID-19 presentavano un numero significativamente ridotto di cellule T totali, di T CD4⁺ e di T CD8⁺ e tale riduzione appariva ancora più marcata nei pazienti ricoverati in terapia intensiva. La sopravvivenza dei pazienti si riduceva quando le conte delle cellule T scendevano al di sotto di valori soglia indicati dagli autori (cellule T totali 800/ μ L; cellule T CD8⁺ 300/ μ L; cellule T CD4⁺ 400/ μ L). Parallelamente, il numero di cellule T dei pazienti COVID-19 correlava negativamente con la concentrazione di IL-6, IL-10 e TNF- α nel siero. Come atteso, gli autori osservavano che il miglioramento della patologia coincideva con la riduzione di IL-6, IL-10 e TNF- α e con l'aumento delle cellule T. Dal punto di vista funzionale, le cellule T dei pazienti COVID-19, quando passavano dallo stato prodromico a quello sintomatico, presentavano livelli significativamente più alti di PD-1 e TIM-3, due molecole espresse dai linfociti *exhausted*.

Rilevanza

Il numero di cellule T è significativamente ridotto nei pazienti COVID-19 e quelle che rimangono in circolo sembrano funzionalmente *exhausted*. Gli autori suggeriscono che i pazienti con un numero di cellule T totali inferiore a 800/ μ L, anche se non in terapia intensiva, potrebbero comunque richiedere un intervento urgente pur non mostrando dei segni clinici gravi che lascino presagire un decorso infausto.

Scheda redatta da: Antonio Ciaramella, CORI ISS

il 25 maggio 2020

Neuroleptic Malignant Syndrome in a COVID-19 Patient

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.042>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Descrivere il caso di un paziente COVID-19 con sindrome maligna da neurolettici.

Metodologia

Case report.

Risultati

Un uomo di mezza età con una storia clinica di schizofrenia, epatite C e numerosi tentativi di suicidio è stato portato al pronto soccorso in uno stato mentale alterato. Presentava ipertermia, tachicardia, tachipnea ed era in una condizione di ipossia. All'esame obiettivo il paziente presentava rigidità muscolare, non aveva reazioni motorie o verbali a stimoli dolorosi, non apriva gli occhi. La radiografia del torace rivelava infiltrati polmonari bilaterali e lasciava presupporre una infezione COVID-19. Il paziente è stato immediatamente intubato. Tre settimane prima il paziente aveva ricevuto una iniezione di aloperidolo decanoato. Le analisi di laboratorio mostravano una lieve leucocitosi, aumento di marker infiammatori (proteina C reattiva, ferritina, LDH) e di creatinichinasi. Il paziente presentava insufficienza renale. Il test per COVID-19 è risultato positivo. Il paziente è stato ammesso in un reparto di terapia intensiva, ventilato meccanicamente e trattato con antibiotici ad ampio spettro ed idrossiclorochina. È stato inoltre trattato con dantrolene e successivamente con bromocriptina (oltre a levetiracetam per prevenire le convulsioni). Il paziente è stato sottoposto a emodialisi. Dopo 4 giorni sono stati sospesi gli antibiotici e le condizioni generali iniziavano a migliorare (senza però un miglioramento dello stato mentale), così come i risultati delle analisi di laboratorio. Il paziente è rimasto intubato e sedato.

Rilevanza

Questo è il primo caso descritto di sindrome maligna da neurolettici in un paziente COVID-19. In genere la sindrome è associata all'uso di antipsicotici o antiemetici ma diversi studi suggeriscono che alcune condizioni, comprese malattie organiche a carico del cervello, possono costituire un fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome maligna da neurolettici. È noto che diversi pazienti COVID-19 manifestano sintomi neurologici e vi sono evidenze di danni cerebrali in seguito all'infezione. Sebbene non si può escludere che l'iniezione di aloperidolo effettuata tre settimane prima possa aver avuto un ruolo, è possibile che l'infezione da COVID-19 abbia reso il paziente più suscettibile allo sviluppo della sindrome maligna da neurolettici. Un possibile collegamento tra COVID-19 e sindrome maligna da neurolettici andrebbe quindi ulteriormente studiato.

Scheda redatta da: Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 25 maggio 2020

Karimi S et al., *Eye* 18 May 2020

Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 in the tears of patients with Coronavirus disease 2019

<https://doi.org/10.1038/s41433-020-0965-2>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Valutare la presenza del SARS-CoV-2 nelle lacrime dei pazienti con COVID-19.

Metodologia

Sono stati effettuati campionamenti del secreto nasofaringeo e delle lacrime in 43 pazienti con COVID-19 grave per la ricerca di SARS-CoV-2 attraverso RT-PCR.

Risultati

Sono stati arruolati 43 pazienti, di cui 14 donne e 29 uomini. L'età media era di 56 ± 13 anni. Un paziente presentava congiuntivite bilaterale che si manifestava con congestione e secrezione di muco. Un altro paziente riportava la sensazione di corpo estraneo nell'occhio. Le lacrime sono risultate positive in tre casi (7% dei casi esaminati). È risultato positivo il paziente con la congiuntivite, ma non quello con la sensazione di corpo estraneo. Due pazienti non avevano sintomi oftalmologici.

Rilevanza

Si deve tener presente la possibile infettività delle lacrime anche in pazienti privi di sintomatologia oculare.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 25 maggio 2020

COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease

<http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.2000413>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli autori, analizzando la letteratura, suggeriscono che la severità dell'infezione da SARS-CoV-2 è associata con una disregolazione della risposta immunitaria infiammatoria, che a sua volta inibisce lo sviluppo di una immunità protettiva all'infezione. Di conseguenza, l'uso di farmaci che possano modulare l'infiammazione senza compromettere la risposta immune adattativa può essere la strategia terapeutica più efficace.

Metodologia

Analisi della letteratura.

Risultati

In seguito all'infezione, il sistema immunitario monta una risposta innata per limitare l'infezione e favorire la risposta anticorpale. In seguito ad infezione da COVID-19 la risposta infiammatoria è a volte disregolata portando alla cosiddetta "tempesta citochinica", che si manifesta con una produzione incontrollata di citochine infiammatorie come IL-6, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1a, TNF- α , IL-10, IL-7, IL-2. Questa causa linfopenia ed impedisce la formazione di anticorpi. In generale le donne sono in grado di risolvere maggiormente le complicanze infiammatorie per due motivi: producono quantitativamente meno citochine e molte proteine coinvolte nella risposta immune sono codificate dal cromosoma X. Questo potrebbe spiegare, in parte, la differenza di mortalità tra donne e uomini per COVID-19. Il fattore età, inoltre, così come la presenza di malattie pregresse, può essere correlato con la disregolazione del sistema immunitario e con l'aumento del livello di citochine infiammatorie. In generale, sia i pazienti asintomatici che sintomatici hanno più o meno la stessa carica virale, mentre la gravità dei sintomi sembra legata direttamente al livello di citochine. Si deve anche considerare il ruolo di ACE-2, il recettore per SARS-CoV-2 che è particolarmente espresso nelle cellule alveolari del polmone, oltre che nell'intestino, nel miocardio, nei tubuli renali, nella vescica e nei testicoli. ACE-2 controlla l'infiammazione nell'intestino idrolizzando l'angiotensina II ad angiotensina anti-infiammatoria 1-7. Nei pazienti COVID-19 con sintomi severi ACE-2 è depleto a causa del legame con il virus, e questo può causare disfunzione del sistema renina-angiotensina, attraverso un aumento dei livelli di angiotensina II, portando ad aumento dell'infiammazione e dell'edema polmonare. Sulla base di queste considerazioni, la review prosegue con un'analisi delle strategie terapeutiche contro l'infezione da COVID-19 che tengano conto delle caratteristiche della risposta immunitaria.

Rilevanza

Vi sono evidenze chiare che la mortalità da COVID-19 è determinata dal sesso, dall'età e da malattie pregresse associate con una disfunzione del sistema immunitario. Per questo una infiammazione tipo sepsi o una tempesta citochinica può essere fatale. Le strategie terapeutiche attuali mirano soprattutto al controllo della viremia e dell'infiammazione. È necessario comunque che queste terapie non rallentino o blocchino lo sviluppo della risposta immunitaria. Secondo gli autori una terapia combinata di un farmaco antiinfiammatorio che blocchi il recettore di tipo I per l'angiotensina II (losartan) con plasma iperimmune potrebbe essere estremamente promettente.

Scheda redatta da:

Domenico Genovese, CN CF ISS

il 25 maggio 2020

Shivraj Hariram Nile et al.

COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610120300708>

DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.002

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

Si esaminano i diversi approcci terapeutici fin qui proposti per controllare lo storm citochinico e l'iper-infiammazione che caratterizzano l'infezione da Sars-CoV-2. Vengono presi in considerazione farmaci con attività antivirale, piccole molecole, anticorpi monoclonali, oligonucleotidi, peptidi e la famiglia degli interferoni (IFNs).

Metodologia

L'infezione da Sars-Cov2 è caratterizzata da tre fasi: 1) asintomatica in cui il virus non è sempre rilevabile; 2) fase con sintomatologia non severa che interessa le vie aeree superiori; 3) fase severa, potenzialmente letale, caratterizzata da ipossia, presenza di infiltrati polmonari e progressione verso sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). L'ARDS è la causa principale di morte nei pazienti COVID-19 ed è caratterizzata dalla tempesta citochinica, una risposta infiammatoria sistemica incontrollata. In questo scenario, il riposizionamento degli IFNs e di altri farmaci già approvati rappresenta un'opzione promettente.

Risultati

Studi condotti in modelli sperimentali di infezione con SARS-CoV e MERS-Cov e in pazienti infettati con MERS-CoV trattati con gli IFNs da soli o in combinazione con Remdesevir, l'antivirale usato contro Ebola, hanno dato risultati promettenti. Sono state identificate altre molecole tra antivirali, antimalarici e analoghi nucleotidici già approvati che potrebbero essere associati alla terapia con gli IFNs. Il meccanismo d'azione di queste terapie combinate va dall'inibizione della proteasi virale al controllo dei livelli di citochine pro-infiammatorie prodotte con un conseguente miglioramento della funzionalità polmonare ed una riduzione della carica virale.

Rilevanza

Allo stato attuale, il trattamento della risposta infiammatoria incontrollata che caratterizza il COVID-19 si focalizza principalmente sul supporto e sul trattamento sintomatico dell'infiammazione, della tempesta citochinica e della compromissione delle funzioni respiratorie. Sebbene lo sviluppo di un vaccino sia di fondamentale importanza al fine di prevenire future ondate di infezioni, rimane altrettanto rilevante capire come trattare quei pazienti che sono più a rischio di sviluppare o che sviluppano la sintomatologia più severa.

Scheda redatta da:

Marilena Paola Etna, DMI ISS

il 25 maggio 2020

Gemmati D., *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3474

COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males?

<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/10/3474>

DOI: 10.3390/ijms21103474

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'obiettivo del lavoro è di analizzare le ipotesi sulla diversa suscettibilità all'infezione da COVID-19 dovuta alle differenze genetiche, infiammatorie, di immunità che intercorrono tra uomo e donna.

Metodologia

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

Risultati

Dati dell'Organizzazione mondiale della sanità riportano la mortalità per l'infezione da SARS-CoV2 circa all'1,7% per le donne rispetto al 2,8% per gli uomini. SARS-CoV-2 utilizza il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina umana (ACE2) per invadere le cellule dell'ospite causandone una diminuzione nell'espressione e provocando l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina e conseguente arresto polmonare. Il gene di ACE2 si trova, insieme a molti altri geni immuno-correlati responsabili della risposta immunitaria innata, sul cromosoma X, per cui le donne risultano essere potenzialmente eterozigoti a differenza degli uomini. Poiché i geni legati all'X possono attivarsi in modo differente nelle donne, sebbene l'espressione di ACE2 sia più alta che negli uomini, si può creare un mosaicismo cellulare che porterebbe ad una maggiore plasticità del sistema immunitario e ad un bilanciamento nell'infiammazione tali da spiegare il basso rischio e la migliore prognosi dell'infezione da SARS-CoV-2.

Rilevanza

Lo studio è interessante poiché sottolinea come i meccanismi genetici legati alla differenza di sesso possano influenzare l'infezione e la risposta per SARS-CoV2. Sebbene ulteriori indagini epidemiologiche dovranno essere condotte, tuttavia questo approccio potrebbe portare a nuove conoscenze sulla suscettibilità/ricettività al virus e allo studio di terapie sempre più efficienti e personalizzate in attesa di un vaccino sicuro ed efficace.

Scheda redatta da:

Carla Raggi, CN CF ISS

il 25 maggio 2020

Farfour E, et al., *J Cyst Fibros.* 2020; S1569-1993(20)30113-2

COVID-19 in lung-transplanted and cystic fibrosis patients: Be careful

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402680/>

DOI: 10.1016/j.jcf.2020.03.021

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Pazienti in età avanzata e con comorbidità presentano un rischio più alto di contrarre forme più severe di infezione da SARS-CoV-2. È probabile che la stessa severità sia presente in soggetti affetti da fibrosi cistica (FC) e che hanno subito un trapianto polmonare, sebbene ancora poche siano le evidenze accumulate in merito. L'obiettivo degli autori di questo studio è di descrivere gli *effetti singolari* della infezione da SARS-CoV-2 su un paziente affetto da FC e con un trapianto polmonare eseguito a causa della patologia stessa.

Metodologia

Il paziente FC in questione è un uomo di 35 anni, trapiantato di polmoni nel 2012. L'uomo viene ricoverato a causa di febbre, dispnea, astenia, mialgia, mal di testa, diarrea; non presenta faringite e non ha alcun problema cardiaco. La prima e la seconda RT-PCR, effettuate nei primi due giorni di ricovero su un campione nasofaringeo, risultano negative a SARS-CoV-2; la seconda indagine molecolare tuttavia era risultata positiva a infezione da *rhinovirus*. Il terzo giorno, a causa del peggiorare delle condizioni cliniche del paziente, si rende necessario il ricorso a terapia intensiva e a respirazione meccanica. Le indagini molecolari, questa volta eseguite su *liquido bronco-alveolare*, confermano la presenza di una grave infezione da COVID-19.

Risultati

Gli autori descrivono questo singolare caso di paziente trapiantato di polmone a causa della FC al fine di evidenziare: i) la possibile presenza di sintomi atipici nelle fasi precoci della infezione; ii) la minor sensibilità delle analisi molecolari effettuate dopo tampone naso-faringeo; iii) la possibile presenza di infezione da SARS-CoV-2 in pazienti nei quali vengano identificati altri patogeni responsabili di infezioni respiratorie (*rhinovirus*). Sottolineano che la negatività riscontrata dai primi due tamponi nasofaringei, possa dipendere da una non corretta esecuzione delle indagini. Gli autori riportano anche i dati di uno studio, precedentemente pubblicato, in cui la percentuale di pazienti SARS-CoV-2 risultati positivi impiegando un tampone nasale era inferiore (63%) a quella identificata con indagine eseguita su prelievo bronco-alveolare (93%).

Rilevanza

Lo studio sostiene l'utilità dell'esecuzione di analisi microbiologiche più approfondite, impiegando anche campioni prelevati da vie respiratorie più profonde, per diagnosticare precocemente infezioni da SARS-CoV-2 in una classe specifica di pazienti affetti da FC.

Scheda redatta da:

Marco Salvatore, CN MR ISS

il 24 maggio 2020

Jean-Laurent Casanova, Helen C. Su, on behalf of the "COVID Human Genetic Effort" (un grande gruppo di scienziati e medici).

A global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420306115>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Review

Obiettivo

L'infezione da SARS-CoV-2 mostra un'immensa variabilità clinica inter-individuale, da infezione silenziosa a malattia letale. Il ruolo della genetica umana nel determinare la risposta clinica al virus al momento non è chiaro. Gli studi sugli "outliers", cioè persone che rimangono non infette nonostante l'esposizione virale e, all'opposto, su giovani pazienti apparentemente sani affetti da malattia letale, presentano l'opportunità di rivelare i determinanti genetici umani di infezione e malattia. Gli autori spiegano di aver istituito una rete di medici e scienziati di varie parti del mondo (Europa, USA) per scambiare informazione sui pazienti COVID-19 o le persone che restano asintomatiche. Il fine è individuare e studiare dal punto di vista genetico i rari casi in cui giovani apparentemente sani si ammalano di COVID-19, a volte in maniera mortale, così come studiare le caratteristiche genetiche degli asintomatici e di coloro che, pur essendo soggetti a rischio per età e sottostanti patologie, riescono ad ammalarsi in maniera lieve e sopravvivono al COVID-19.

Metodologia

La metodologia è dare informazioni sui caratteri genetici riconosciuti alla base di altre patologie infettive, che sono chiaramente implicati nella suscettibilità o resistenza a virus e batteri. Si informa della costituzione di una rete di medici che si scambiano continuamente informazioni e collaborano a studi genetici. Sono riassunti alcuni degli studi genetici che rivelano come si possa essere più suscettibili a patogeni normalmente non aggressivi, oppure resistere a malattie potenzialmente letali.

Risultati

Al momento il gruppo è costituito, ma non ha ancora prodotto dati riguardanti le caratteristiche genetiche dai vari malati di COVID-19 e degli asintomatici. I membri del gruppo sono elencati alla fine dell'articolo. Avendo come riferimento il passato e lo studio di altre patologie, comprese quelle indotte da virus influenzale, ci si concentrerà soprattutto sui geni dell'interferon di tipo I e II, e addirittura su quelli di tipo III (questi per esempio sono associati con l'eliminazione del virus HCV). Altri caratteri genetici fondamentali, riconosciuti in molte patologie, sono i geni del maggior complesso di istocompatibilità (MHC), detti HLA nell'uomo.

Rilevanza

L'articolo è rilevante, è una implicita pubblicità sulla possibilità di collaborare al gruppo. Elenca una serie di esempi in cui caratteri monogenici possono determinare la suscettibilità o meno a malattie, anche da parte di persone sane e giovani. Per esempio uno dei primi studi riportati è sulla suscettibilità mendeliana alla malattia micobatterica (MSMD), causata da errori di *interferon* di tipo II (IFN- γ). Inoltre, sia il virus *Epstein-Barr* (EBV) che il *beta human papillomavirus* (beta-HPV) sono generalmente benigni, ma possono causare una malattia letale che è rigorosamente dovuta a un carattere genetico trasmissibile. La grave malattia indotta da EBV può essere causata da errori di attività di cellule B infettate da EBV, da cellule T e NK tossiche con qualche alterata caratteristica. Il gruppo dovrà studiare i caratteri genetici che spieghino, quindi, la diversa reazione al virus SARS-CoV-2 da parte soprattutto degli "outliers", quindi la collaborazione è necessaria, essendo "outliers", per definizione, rari.

Scheda redatta da:

Loredana Frasca, CN RVF ISS

il 24 maggio 2020

Tang Z, *British journal of Haematology* (2020)

High Fluorescent Lymphocytes Are Increased in COVID-19 Patients

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16867>

DOI: 10.1111/bjh.16867

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'autore commenta risultati recenti in cui si evidenziano significative riduzioni nel numero di linfociti T, soprattutto CD8, e linfociti B presenti nel sangue periferico dei pazienti COVID-19. In questo contesto illustra i dati ottenuti su una popolazione di cellule altamente fluorescenti (HFL) che correla con i linfociti B attivati e plasmacellule.

Metodologia

Analisi retrospettiva delle HFL con il citometro Sysmex XE-5000 in 111 pazienti ricoverati presso l'ospedale di Wuhan nel periodo tra il 29 gennaio e l'8 marzo 2020.

Risultati

I risultati ottenuti indicano che la diminuzione dei linfociti è direttamente proporzionale alla severità dell'infezione. Analogamente il numero di HFL risulta aumentato in relazione alla gravità della sintomatologia.

Rilevanza

L'autore propone la misurazione delle HFL come possibile biomarcatore dell'andamento dell'infezione. Ulteriori verifiche devono essere tuttavia condotte per una validazione del dato.

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

il 24 maggio 2020

Russell M Viner e Elizabeth Whittaker [Epub ahead of print]

Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31129-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31129-6/fulltext)

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

I dati disponibili indicano che nei bambini l'infezione causata da SARS-Cov-2 si manifesta con un andamento clinico più benigno rispetto all'adulto. Tuttavia, non è chiaro se questo indichi una minore suscettibilità dei bambini rispetto agli adulti o se la malattia abbia un andamento clinico asintomatico. Nello stesso tempo, da varie pubblicazioni vengono descritti casi di una sindrome infiammatoria multisistemica in età pediatrica, clinicamente seria sebbene rara.

Periodo considerato: maggio 2020, Area geografica: UK

Metodologia

I due Autori presentano una panoramica su COVID-19 e popolazione pediatrica, sottolineando due aspetti: a) il grado di trasmissibilità di SARS-Cov-2 dai bambini agli adulti nelle comunità dopo il *lockdown*; b) la sindrome infiammatoria acuta in età pediatrica. In particolare, per quest'ultima gli autori si soffermano sulla recente pubblicazione di autori italiani che presentano una casistica di 10 bambini ricoverati nell'Ospedale di Bergamo.

Risultati

Recenti pubblicazioni riportano casi di bambini con sintomatologia in parte simili a quelli della malattia di Kawasaki ma con differenti manifestazioni cliniche e necessità terapeutiche. Viene riportata la casistica (analizzandone età dei pazienti, caratteristiche cliniche e terapie) pubblicata dall'Ospedale di Bergamo. La definizione provvisoria di questa sindrome è sindrome infiammatoria multisistemica temporalmente associata a SARS-CoV-2. Dal momento che casi simili vengono descritti in vari Paesi, sono state avviate iniziative, anche internazionali, per standardizzare approcci diagnostici e trattamento. Molta importanza viene data al fatto che la comprensione della sua patogenesi potrebbe fornire informazioni importanti sulla risposta immunitaria all'infezione da SARS-CoV-2 ed elementi di conoscenze scientifiche per approfondire anche gli studi sui vaccini.

Rilevanza

L'editoriale sottolinea che, nonostante l'infezione da SARS-CoV2 presenti un andamento clinico generalmente benigno nei bambini, l'attenzione deve essere posta sull'insorgenza della sindrome infiammatoria multisistemica che seppure rara è grave; è, quindi, necessario allertare i pediatri. Inoltre occorre approfondire se esiste, e in quale entità, il ruolo della trasmissione dell'infezione dai bambini agli adulti.

Scheda redatta da:

Domenica Taruscio, CN MR ISS

il 25 maggio 2020

Yip C e Lee S.Y., *British journal of Haematology* (2020)

Temporal Changes in Immune Blood Cell Parameters in COVID-19 Infection and Recovery from Severe Infection

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16847>

DOI: 10.1111/bjh.16847

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'autore ipotizza che lo studio di alcuni parametri ematologici possa fornire importanti informazioni sullo stato del sistema immunitario durante l'infezione e sull'esito dell'infezione stessa.

Metodologia

Studio osservazionale di diverse sottopopolazioni leucocitarie attraverso il Sysmex XN che si basa su parametri di forward scatter, side scatter e sul contenuto di RNA in coorti di pazienti ricoverati in 3 ospedali cinesi. Sono stati analizzati 76 casi di cui 56 con sintomatologia lieve e 20 casi severi/gravi.

Risultati

Le conte su sangue totale sono state condotte il giorno del ricovero e nei giorni successivi. Lo studio condotto ha analizzato i linfociti attivati (RE-Lymph) e quelli secernenti anticorpi (AS-Lymph). Variazioni nel numero dei leucociti, neutrofili e piastrine è stato osservato nel corso dell'infezione. In particolare, mentre il numero di linfociti diminuiva, quello relativo ai RE-Lymph e agli AS-Lymph tendeva ad aumentare nelle infezioni con decorso più severo, senza importanti variazioni nel numero di leucociti, piastrine e neutrofili. Nei casi più lievi invece aumentavano soprattutto i RE-Lymph. L'aumento degli AS-Lymph si osservava soprattutto nella seconda settimana parallelamente alla sierconversione e alla presenza di linfociti B plasmacitoidi e plasmacellule esprimenti il marcatore CD38.

Rilevanza

L'autore afferma che ulteriori analisi si devono condurre per definire se l'incremento degli AS-Lymph osservato nei casi più gravi ha un effetto protettivo o dannoso associato alla produzione di anticorpi enhancing (potenzianti l'attività del virus) e per definire una valenza prognostica.

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

il 24 maggio 2020

Zhang X. et al., *Nature* 20 May 2020

Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Analizzare i dati clinici, immunologici e molecolari in 326 pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 a Shanghai per evidenziare i fattori determinanti nell'andamento della malattia.

Metodologia

Sulla base dei dati clinici ed epidemiologici, i 326 pazienti sono stati raggruppati in 4 categorie: 5 asintomatici, 293 pazienti con sintomi lievi (febbre e manifestazioni radiologiche di polmonite); 12 con sintomi più marcati (dispnea con segni radiologici rapidamente ingravescenti), considerati gravi; 16 pazienti con sintomi da distress respiratorio acuto, richiedente la ventilazione meccanica o l'ossigenazione extracorporea (pazienti critici). Dei 326 pazienti, 315 (96,63%) sono stati dimessi; 6 (1,84%) sono deceduti. Dai 112 campioni (espettorato, tampone orofaringeo) sono stati analizzate le sequenze geniche del virus. Sono state inoltre caratterizzate le popolazioni linfocitarie e la produzione di citochine.

Risultati

I dati di sequenziamento suggeriscono due principali linee evolutive con storie di esposizione differenti, ma con virulenza e andamento clinico simili. La linfopenia era predittiva di progressione della malattia. L'analisi delle sottopopolazioni mostrava che i linfociti CD3+ erano più significativamente modificati; tale modifica era presente non solo nei casi lievi, gravi e critici, ma anche negli asintomatici. Le cellule B CD19+ mostravano invece un significativo declino solo nei casi critici. Alti livelli di IL6 e IL8 erano descritti nei gruppi di pazienti con malattia grave o critica e il reperto si correlava alla linfopenia. In 5 casi (1,53%), il virus era presente in pazienti asintomatici.

Rilevanza

I dati mostrano che il genoma virale è piuttosto stabile e che le limitate variazioni nella sequenza osservate non influenzano l'andamento clinico della malattia. I determinanti della malattia sembra originare piuttosto da età, comorbidità, sesso, linfocitopenia e cytokine storm.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 25 maggio 2020

Mitchell F. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 May 20

Vitamin-D and COVID-19: Do Deficient Risk a Poorer Outcome?

[https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30183-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30183-2)

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Porre l'attenzione sulla carenza di vitamina D come possibile fattore implicato nella diffusione e severità del COVID-19 e sull'opportunità di suggerire l'integrazione di vitamina D come misura di sanità pubblica nella prevenzione del COVID-19.

Metodologia

Analisi critica delle evidenze, se pur circostanziali, a sostegno della raccomandazione.

Risultati

L'autrice parte dalla considerazione che la mortalità da COVID-19 è chiaramente più alta in alcuni paesi rispetto ad altri. Le cause possono essere molteplici, incluse differenze nella proporzione di persone anziane, la salute generale, l'accessibilità e la qualità del servizio sanitario e le condizioni socioeconomiche. Ma sempre più evidenze, se pur circostanziali, sembrano collegare gli esiti del COVID-19 anche allo *status* della vitamina D. La vitamina D ha una funzione ben nota nel mantenimento della salute ossea, ma una sua carenza è stata associata anche a diverse malattie non trasmissibili e a un'aumentata suscettibilità a malattie infettive, in particolare alle infezioni delle alte vie respiratorie. Sebbene gli studi clinici abbiano raramente dimostrato reali benefici dell'integrazione con vitamina D come misura preventiva o terapeutica, una notevole eccezione è rappresentata proprio dagli studi sulle infezioni respiratorie acute. Una meta-analisi del 2017, basata su 11.321 partecipanti a 25 studi clinici randomizzati controllati, ha dimostrato che l'integrazione con vitamina D protegge dalle infezioni respiratorie acute, soprattutto i pazienti con livelli particolarmente bassi, (<25 nmol/L) di 25-idrossivitamina D (il marcatore dello *status* della vitamina D). SARS-CoV-2 è comparso nell'emisfero Nord alla fine del 2019, cioè in inverno, quando i livelli della 25-idrossivitamina D sono al minimo, e le nazioni di questo emisfero hanno avuto il maggior numero di casi e di mortalità. Un'analisi trasversale (cross-sectional) in diversi paesi europei ha mostrato un'associazione tra mortalità da COVID-19 e status della vitamina D in differenti popolazioni. Fanno eccezione alla tendenza di maggiore severità alle latitudini più settentrionali i bassi tassi di mortalità nei paesi nord-europei – in cui la carenza di vitamina D è minore a causa della diffusa fortificazione dei cibi – e l'Italia e la Spagna, in cui nonostante la latitudine, la prevalenza di carenza di vitamina D è sorprendentemente comune. Infine, secondo i dati dell'Ufficio Nazionale di Statistica dell'UK, i neri - più a rischio di carenza di vitamina D a causa della pelle scura – hanno una probabilità di 4 volte superiore di morire di COVID-19 rispetto ai bianchi. Il ruolo protettivo della vitamina D potrebbe essere dovuto a 2 diversi meccanismi: l'aumentata produzione di peptidi antimicrobici nell'epitelio respiratorio che potrebbe diminuire la probabilità di infezione e lo sviluppo di sintomi, e la riduzione della risposta iper-infiammatoria, associata a prognosi più severa e collegata alla dis-regolazione del sistema renina-angiotensina.

Rilevanza

L'opinione è autorevole e sintetizza su una rivista di elevato impatto diversi argomenti a favore di un ruolo della vitamina D nel COVID-19, di cui si è discusso nella comunità scientifica nelle ultime settimane, in numerosi editoriali e lettere. Poiché la popolazione è invitata a stare a casa il più possibile, le autorità sanitarie della Gran Bretagna hanno raccomandato l'integrazione di vitamina D in estate e autunno durante questa pandemia. L'integrazione è di particolare importanza nella popolazione più anziana, che è quella più a rischio di malattia severa e di carenza di vitamina D. Questa posizione è condivisa da 2 eminenti scienziati della Gran Bretagna, seppur con opinioni diverse

sul possibile ruolo della vitamina D: la Dott.ssa Kenny, convinta sostenitrice della necessità che gli enti di sanità pubblica raccomandino l'assunzione di integratori di vitamina D durante questa pandemia, pur in assenza di evidenze di studi clinici randomizzati, difficili da ottenere in tempi brevi; il Dott. Martineau, il quale ritiene più cautamente che la carenza di vitamina D possa essere al massimo uno dei molteplici fattori che determinano l'esito del COVID-19, ma facile da correggere e con poca spesa.

Scheda redatta da:

Maria Cristina Gauzzi e Laura Fantuzzi, CN SG ISS e Roberta Pozzi CN PRFC ISS

il 25 maggio 2020

Elena Cuadrado-Payán et al., *The Lancet* 2020 May 16

SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31052-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31052-7)

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Le infezioni da SARS-CoV-2 e da virus dell'influenza presentano varie similarità, tra le quali i meccanismi di trasmissione, la presentazione clinica e l'incidenza stagionale. Questa corrispondenza descrive quattro pazienti con co-infezione SARS-CoV-2/virus influenzale.

Metodologia

Sono stati analizzati i dati clinici di 4 pazienti (tre uomini e una donna) che si sono presentati al pronto soccorso della Clinica Ospedaliera di Barcellona con tosse non produttiva, febbre e dispnea da 3 giorni. Tutti i pazienti sono risultati positivi al saggio RT-PCR per SARS-CoV-2 e al test rapido per influenza (influenza A nei pazienti 1 e 2, A e B nel paziente 3, B nel paziente 4).

Risultati

L'età dei pazienti è di 53, 78 e 56 anni per gli uomini (pazienti 1-3) e di 81 anni per la donna (paziente 4). Tutti hanno una storia clinica di ipertensione, 2 sono in emodialisi a causa di malattia renale allo stadio terminale (pazienti 1 e 4) e 2 hanno diabete di tipo 2 (pazienti 2 e 4). Al momento dell'accesso al pronto soccorso, tre pazienti hanno tachipnea e broncospasmo con bassa saturazione di ossigeno (pazienti 1, 2, 4). La radiografia del torace ha rilevato infiltrato bilaterale nel paziente 2 e polmonite bilobare destra nel paziente 4. Un paziente (paziente 3) è stato dimesso dopo 48 ore senza trattamenti e sviluppo di complicanze, mentre gli altri sono stati sottoposti a intubazione e ventilazione meccanica, e trattamento con l'inibitore delle proteasi lopinavir-ritonavir, idrossiclorochina e aseltamivir (farmaco antivirale per il trattamento dell'influenza). I pazienti 2 e 4 sono stati trattati anche con interferone beta. Dopo 72 ore dal ricovero, il paziente 1 ha mostrato miglioramenti, mentre gli altri due erano ancora sottoposti a ventilazione meccanica.

Rilevanza

I 4 pazienti co-infettati SARS-CoV-2/virus influenzale descritti in questo studio si aggiungono a un caso precedentemente descritto in Cina. I risultati riportati suggeriscono che l'andamento clinico nei pazienti co-infettati sia analogo a quello riscontrato nei pazienti infettati solo da SARS-CoV-2. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per valutare gli effetti della co-infezione in un numero maggiore di pazienti. Questo aspetto sarà di particolare importanza nella prossima stagione influenzale, durante la quale la comunità medica dovrà valutare una possibile diagnosi COVID-19 anche in pazienti con altre infezioni virali, soprattutto nelle aree epidemiche.

Scheda redatta da: Maria Cristina Gauzzi e Laura Fantuzzi, CN SG ISS il 25 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 is positioned below the word 'area'.

area

PREPAREDNESS

Seifert A, *J Gerontol Soc Work*. 2020 May 13:1-3

The Digital Exclusion of Older Adults during the COVID-19 Pandemic

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01634372.2020.1764687?journalCode=wger20>

DOI: 10.1080/01634372.2020.1764687

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio è svolto in Svizzera e si focalizza sulla comunicazione dell'anziano sia sociale, che di altro tipo, durante la pandemia di COVID-19. L'obiettivo è quello di evidenziare sia come la parola d'ordine che sta guidando le scelte politiche in ogni settore durante la pandemia sia "digitalizzazione", sia come tuttavia ci sia una fetta di popolazione che, per età e mancata formazione sulle tecnologie che ruotano in questo ambito sta rimanendo tagliata fuori di fatto da queste scelte.

Metodologia

La metodologia raggiunge l'obiettivo utilizzando due strumenti: (a) La narrazione sequenziale dei cambiamenti dovuti alla pandemia per quanto riguarda la digitalizzazione; (b) La raccolta delle evidenze utilizzando una rassegna di lavori scientifici adeguata aggiornata al momento della diffusione della pandemia.

Risultati

Lo studio presenta tre polarità. La *prima polarità* affronta i processi di digitalizzazione in generale a partire dai favolosi sviluppi della tecnologia mobile. La *seconda polarità* entra in dettaglio sui processi di diffusione della digitalizzazione in era COVID-19, ormai in ogni aspetto della vita quotidiana e in sanità. La *terza polarità* si focalizza sull'anziano e osserva come questa accelerazione spinta verso la digitalizzazione lo stia di fatto isolando. Gli autori con particolare cura offrono un'analisi sia su quali siano le cause di questo isolamento dell'anziano dal digitale, sia su quali potrebbero essere le soluzioni. Non è sicuramente infatti sufficiente la buona volontà di un familiare (laddove l'anziano non sia solo) nel fare un training sul digitale, ma occorrono scelte politiche e di sistema decise e forti per rispondere a questo problema che sta determinando una vera e propria discriminazione sociale.

Rilevanza

Contributo interessante che proviene dalla Svizzera, che pur essendo un paese, che per cultura e tradizione è molto attento alla figura dell'anziano, non esita ad auto-interrogarsi, per il tramite degli autori, su il rapporto tra la digitalizzazione e l'anziano, ed in particolare su come la prima stia determinando, in era COVID-19, l'esclusione del secondo dalla vita sociale. Si pensi ad esempio al rapporto difficile che un anziano ha con lo smartphone, le password e i *token* digitali e come oggi sia ormai indispensabile utilizzare l'*e-banking* maneggiando con destrezza questi elementi per evitare il contagio. Le riflessioni sono utili non solo per i ricercatori, ma anche per operatori e politici coinvolti nei processi di digitalizzazione.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Rachel Pryor et al., *Am J Infect Control* 2020 May 11;S0196-6553(20)30274-1

The Electronic Medical Record and COVID-19: Is It Up to the Challenge?

[https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(20\)30274-1/abstract](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(20)30274-1/abstract)

DOI: 10.1016/j.ajic.2020.05.002

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La pandemia di COVID-19 è stata di forte stimolo per i processi di digitalizzazione e di integrazione delle tecnologie nei sistemi sanitari internazionali. La centralizzazione dei dati clinici e demografici dei pazienti, come è noto, ha la potenzialità di permettere una migliore tempestività nell'intervento della cura ed una migliore mappatura in tempo reale dello stato di diffusione della pandemia. Un interrogativo che ci stiamo tutti noi ponendo è quanto la pandemia abbia trovato i sistemi sanitari di tutto il mondo preparati. Il punto di partenza di tutto questo processo deve per forza passare per un elemento base e cardine allo stesso tempo: il *record medico del paziente* (RMDP). L'obiettivo dello studio svolto in USA è proprio quello di interrogarsi sia sullo stato di avanzamento ed integrazione di questo elemento sia sul *preparedness* nei confronti di eventi tipo la pandemia di COVID-19, fondamentale in questo momento.

Metodologia

La metodologia raggiunge l'obiettivo attraverso due passaggi. Il primo passaggio consiste nell'analisi dello stato di integrazione dell'RMDP. Il secondo passaggio è relativo ad una analisi della funzionalità dell'RMDP nei confronti delle azioni e dell'attività eccezionale che ruotano attorno alla pandemia dei COVID-19.

Risultati

Gli autori nella loro analisi evidenziano in modo assai critico che nonostante i vantaggi, come un migliore coordinamento dell'assistenza ai pazienti e l'accesso alle informazioni sui pazienti, l'RMDP nel suo stato attuale di integrazione pone significativi ostacoli alle attività sia di monitoraggio che di contrasto e di prevenzione dell'infezione. Parte dell'analisi ruota attorno alle difficoltà della figura poliedrica dell'operatore (non solo sanitario) che lavora nel settore della prevenzione dell'epidemia, ed evidenzia come, purtroppo molte attività debbano essere svolte da questo lavoratore attraverso anche molti processi di tipo manuale.

Rilevanza

Contributo interessante focalizzato su un elemento cardine della digitalizzazione di sistemi sanitari: il record medico del paziente. Sicuramente il *preparedness* dei sistemi sanitari internazionali nei confronti della pandemia non può non passare per questo elemento. Gli autori offrono un'analisi molto interessante che parte dalla situazione relativa al loro territorio, ma che è esportabile pure in altre realtà ed è di sicura utilità sia per gli studiosi che per gli altri operatori coinvolti in questo ambito.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Webb Hooper M, Nápoles AM, Pérez-Stable EJ, *JAMA* May 11, 2020

COVID-19 and Racial/Ethnic Disparities

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766098>

DOI:10.1001/jama.2020.8598

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Viewpoint

Obiettivo

Gli autori desiderano sollevare l'attenzione sull'impatto disuguale di COVID-19 sulle comunità più vulnerabili. L'obiettivo è quello di sensibilizzare la comunità medica e scientifica a una raccolta di dati epidemiologici rappresentativi che tengano conto anche dell'etnia e dei fattori socio-economici, al fine di ottenere una migliore comprensione della malattia e poter intervenire precocemente sulle situazioni a rischio implementando interventi mirati di sanità pubblica in vista delle prossime ondate.

Metodologia

Nell'editoriale, gli autori illustrano alcuni dati sull'onere sproporzionato degli esiti correlati a COVID-19 che grava sulle minoranze etniche e sulle popolazioni svantaggiate, provando a spiegare le possibili cause sottostanti.

Risultati

Pochi Paesi riportano dati stratificati per etnia; laddove ciò avviene, le stime preliminari di prevalenza e mortalità in più aree geografiche mostrano esiti differenziali per diversi gruppi etnici. Le disparità più pervasive si osservano a svantaggio degli individui afroamericani e latinoamericani e, laddove esistono dati, delle popolazioni di indiani d'America, nativi dell'Alaska e delle isole del Pacifico. Le cause alla base delle disuguaglianze in salute sono complesse e comprendono, oltre a cause biologiche, determinanti sociali e strutturali di salute, razzismo e discriminazione, svantaggi economici ed educativi, accesso e qualità dell'assistenza sanitaria, comportamento individuale. Le popolazioni delle minoranze etniche hanno in genere più comorbidità sottostanti (diabete, malattie cardiovascolari, asma, HIV, obesità, ecc.). Inoltre, le minoranze e le persone povere nelle aree urbane vivono in condizioni più affollate sia dal punto di vista del vicinato che delle famiglie e hanno maggiori probabilità di essere impiegati in professioni rivolte al pubblico (ad es. servizi e trasporti) che impediscono l'allontanamento fisico. Man mano che emergeranno ulteriori dati, ci saranno probabilmente prove di disuguaglianze tra etnie dovute a differenze nell'assicurazione sanitaria, scarsa qualità delle cure, distribuzione iniqua dei test e delle risorse ospedaliere, divario digitale, insicurezza alimentare, insicurezza abitativa, ed esposizioni legate al lavoro.

Rilevanza

La raccolta e la diffusione dei dati COVID-19 che tengano conto dell'etnia rimangono criticamente importanti per guidare le politiche, l'assistenza sanitaria, la prevenzione e gli sforzi di intervento. I motivi alla base del disuguale impatto di COVID-19 in alcuni gruppi di popolazione sono, nella maggior parte dei casi, prevedibili e affrontabili con interventi sanitari adattati ai contesti locali e alle caratteristiche della comunità. Mettendo in luce le disuguaglianze in salute, la pandemia ha creato una finestra di opportunità per affrontarne le cause e raggiungere una maggiore equità per le popolazioni vulnerabili.

Scheda redatta da: Susanna Caminada, DSP MI Sapienza Università di Roma il 21 maggio 2020

Alexandra L Phelanab *The Lancet*, May 4, 2020

COVID-19 immunity passports and vaccination certificates: scientific, equitable, and legal challenges

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31034-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31034-5)

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Commento

Obiettivo

Criticità, dal punto di vista scientifico e giuridico, sulla possibile creazione di un “passaporto” di immunità per il COVID-19.

Metodologia

Le riflessioni dell'autore si basano sulle seguenti considerazioni:

- necessità di dati scientifici certi sulla possibile immunità da ulteriori infezioni derivanti dalla presenza di anticorpi anti SARS-CoV-2 nel siero nonché, in caso positivo, sulla durata di tale immunità;
- esigenza di saggi sierologici “convalidati” e attendibili per evitare i rischi di falsi negativi o falsi positivi;
- possibili rischi di discriminazioni, soprattutto negli Stati dove l'accesso alle cure mediche non è universalmente garantito.

Risultati

Il passaporto di immunità potrebbe:

- imporre una restrizione artificiale su chi può o non può partecipare alle attività sociali ed economiche, incidendo sulla libertà di circolazione internazionale;
- indurre un “falso positivo” a cambiare abitudini di vita, esponendo sé stesso ed altri al rischio di contagio;
- indurre persone a contrarre l'infezione per ottenere il passaporto, mettendo a rischio la salute pubblica;
- incentivare le disuguaglianze incrementando così il danno inflitto da COVID-19 su popolazioni già vulnerabili;
- giustificare, in alcuni Stati, la mancanza di opportune politiche per il welfare, incentivando fenomeni corruttivi;
- determinare un pericoloso parallelismo con i certificati internazionali di vaccinazione, il cui scopo è la protezione sanitaria e promuovere le campagne vaccinali. Al contrario, i passaporti dell'immunità finiscono con l'incentivare la diffusione del virus.

Rilevanza

L'adozione di un passaporto di immunità potrebbe minare il concetto stesso dello stato di salute della popolazione, che non può essere collegato al possedere o meno lo stato di immunità rispetto ad una malattia. Lo stato di salute deve essere garantito da leggi che prevengano il contagio, impediscano ogni forma di discriminazioni sulla base di uno stato immunitario e favoriscano la piena realizzazione dei diritti economici e sociali.

Scheda redatta da: Raffaella Tinghino, CN CF ISS

il 21 maggio 2020

Frazer JS, Shard A, Herdman J, *Journal of medical engineering & technology*

Involvement of the open-source community in combating the worldwide COVID-19 pandemic: a review

<http://dx.doi.org/10.1080/03091902.2020.1757772>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Si vuole evidenziare come il forzato isolamento dovuto alla pandemia COVID-19 nell'era della comunicazione tecnologica abbia unito per la prima volta con grande coinvolgimento la comunità open-source (dove dati, idee e informazioni, sono rese pubbliche al fine di incoraggiare la collaborazione), nello sforzo comune di sperimentare e produrre materialmente strumenti innovativi in campo biomedico. Viene qui presentata una review che esamina il coinvolgimento della comunità open-source nel settore di prototipizzazione dei dispositivi medici di protezione personale, ma anche nel settore della diagnostica e della condivisione di dati.

Metodologia

Durante il periodo pandemico la tecnologia è fondamentale nella diagnosi, nel monitorare la diffusione della malattia e nel cercare di contenere la trasmissione del virus. In combinazione con la stampa in 3D permette di produrre prototipi a basso costo di pezzi di ricambio anche per maschere o ventilatori. Vengono descritti diversi dispositivi il loro vario grado di protezione, ed esaminato anche il livello di comfort se usati sul lungo periodo, suggerendo che migliorare il design può migliorarne la conformità e l'efficacia. Un problema centrale è quello dell'approvvigionamento e dell'innalzamento dei prezzi. Produttori e produttori-pirata hanno studiato e sviluppato test per produrre dispositivi a basso costo, anche fatti in casa. Molti sono i sistemi open-source per la produzione di ventilatori in 3D, ma non sempre conformi agli standard richiesti. Lo stesso vale per la condivisione di *collaborative data* che talvolta per incompletezza o per incompatibilità dei sistemi di reporting possono risultare carenti in qualità e utilità.

Risultati

La collaborazione globale è probabilmente la chiave di svolta per trovare soluzioni ed idee innovative ai problemi sorti durante la pandemia del COVID-19; tuttavia la natura stessa della comunità open-source, nella sua fluidità, spesso cozza con gli standard esatti e rigorosi che regolano per legge i dispositivi medici.

Rilevanza

L'articolo risulta interessante perché riporta una sintesi della letteratura di settore, mettendone in luce lati positivi e criticità.

Scheda redatta da:

Giuse Ardita, SC ISS

il 21 maggio 2020

Management of patients with COVID-19 in radiology departments, and indications regarding imaging studies – recommendations of the Polish Medical Society of Radiology

<https://doi.org/10.5114/pjr.2020.95022>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Presentare la 2a versione delle Raccomandazioni della Società Polacca di Radiologia in relazione al COVID-19

Metodologia

Le Raccomandazioni sono state elaborate da un gruppo nazionale di esperti provenienti dai Dipartimenti di Radiologia e Radiologia e Medicina nucleare di alcune città della Polonia Varsavia, Lublin, Tychy,, Katowice, Bydgoszcz, Gdansk. Le procedure dovevano affrontare aspetti legati a: regole generali per minimizzare il rischio di infezione allo staff; misure di sicurezza per il paziente con sospetta o confermata infezione da SARS-CoV-2; l'uso di dispositivi di protezione individuale da parte dello staff; l'impiego di apparecchiature a Raggi-X portatili; il transito dei pazienti ai o dai DR e le misure di sicurezza da applicare nelle sale di aspetto; indicazioni per gli studi di imaging in pazienti con sospetta o confermata infezione da SARS-CoV-2 da effettuare nei DR con apparecchiature radiologiche/scanner TC e relative procedure di decontaminazione; indicazioni specifiche per l'impiego di Ecografia, Ecocardio e Risonanza Magnetica.

Risultati

Il lavoro descrive le regole di condotta, le procedure e le misure di sicurezza che devono essere seguite nei Dipartimenti di Radiologia (DR), così come le indicazioni per gli studi di imaging, in concomitanza con la pandemia COVID-19. In Polonia diversi ospedali sono stati completamente dedicati al COVID-19, mentre altri hanno mantenuto attività parallele. Si raccomanda quindi che procedure standard siano stabilite per ciascun DR e adattate alle situazioni locali. Le principali conclusioni possono essere riassunte come segue: 1. Gli studi di imaging consentono di visualizzare le lesioni ma non forniscono diagnosi, per la quale si richiede positività al test RT-PCR; la TC e la radiografia toracica hanno alta sensibilità ma bassa specificità al COVID-19; gli studi di imaging devono essere effettuati solo quando i risultati possono modificare la gestione clinica del paziente; le apparecchiature a Raggi-X portatili sono raccomandate per uso nel reparto dove sono ricoverati pazienti con sintomatologia acuta e che richiedono ventilazione; di routine la TC ad alta risoluzione si effettua senza mezzo di contrasto (mdc); il mdc si utilizza solo nel caso di sospetta comorbidità come ad es. embolia polmonare; ci deve essere una chiara informazione sullo stato del paziente (sospetto/confermato COVID-19) per una efficace protezione sia dello staff che dello stesso paziente; lo staff deve essere fornito di adeguati dispositivi di protezione individuale; l'ecografia polmonare è un esame non particolarmente adatto per evidenziare lesioni da COVID-19 e raccomandato solo se eseguito da medici con consolidata esperienza nel campo; la Risonanza Magnetica non è raccomandata nel caso di pazienti COVID-19.

Rilevanza

Le Raccomandazioni della Società Polacca di Radiologia sono sostanzialmente in linea con quelle di altri Paesi, confermando un approccio condiviso sull'impiego dell'imaging radiologico in relazione al COVID-19.

Scheda redatta da:

Maria Antonella Tabocchini, CN TISP ISS

il 22 maggio 2020

Dean F. Sittig, Hardeep Singh, *JAMA* 18 maggio 2020

COVID-19 and the Need for a National Health Information Technology Infrastructure

[http:// doi:10.1001/jama.2020.7239](http://doi:10.1001/jama.2020.7239)

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Un'infrastruttura IT sanitaria nazionale con un set riveduto di regole, regolamenti e norme sociali potrebbe consentire la raccolta di dati a livello di paziente in tempo reale da organizzazioni sanitarie negli Stati Uniti. Questo dovrebbe essere un obiettivo globale.

Metodologia

1. I dati provenienti da un'infrastruttura IT sanitaria nazionale potrebbero generare in modo efficiente stime più accurate del carico di malattia in tempo reale e della necessità di risorse, come personale ospedaliero, dispositivi di protezione individuale, letti di unità di terapia intensiva e ventilatori. 2. I dati di questa IT potrebbero essere in grado di identificare terapie nuove e migliori confrontando i risultati del trattamento in base a fattori specifici del paziente, del medico e dell'Azienda. Queste informazioni potrebbero aiutare ad assegnare risorse limitate alle aree di maggiore necessità. 3. Nelle emergenze sanitarie, potrebbero essere raccolti set di dati limitati su base locale, statale o regionale per consentire ai funzionari della sanità pubblica di identificare gli hotspot, limitare le grandi riunioni, limitare il movimento delle persone e allocare risorse sanitarie limitate. 4. Se i dati clinici dell'infrastruttura IT sanitaria potessero essere collegati ai dati di localizzazione basati sul telefono cellulare, sarebbero possibili diversi interventi critici per controllare la pandemia. 5. Un'infrastruttura IT sanitaria nazionale potrebbe servire da base essenziale per le strategie di sorveglianza basate sulla salute pubblica che essa stessa propone.

Risultati

Il sistema IT può consentire la condivisione dei dati solo a scopi di controllo dell'epidemia, imponendo la sola trasmissione a senso unico delle informazioni pertinenti da altri dipartimenti governativi nel database NHI e senza consentire a nessuno al di fuori del sistema sanitario di accedere a cartelle cliniche o altre informazioni personali. La *governance* degli aspetti più restrittivi dell'infrastruttura potrebbe essere supervisionata da un consorzio bipartisan pubblico e privato che include esperti che rappresentano punti di vista legali, sociali, politici, tecnici ed etici ad ampio raggio.

Rilevanza

Concentrando l'attenzione verso la massimizzazione dei benefici delle scarse risorse, alla equità di accesso alle cure e alla definizione delle priorità degli sforzi per salvare vite umane mantenendo la fiducia e la riservatezza, un'infrastruttura IT sanitaria nazionale potrebbe soddisfare i più elevati standard etici.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP

il 21 maggio 2020

Hopman J, Allegranzi B, Mehtar S. JAMA. 2020 Mar 16

Managing COVID-19 in Low- and Middle-Income Countries

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763372>

DOI: 10.1001/jama.2020.4169

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Le misure di quarantena e di distanziamento sociale rappresentano misure efficaci di prevenzione dal virus COVID-19 da applicare tra le popolazioni a basso e medio reddito e tra i rifugiati

Metodologia

Messaggi corretti, brevi e motivazionali devono arrivare nelle comunità contro la disinformazione e per mantenere la fiducia nelle scelte governative.

Risultati

È possibile contenere la diffusione del COVID-19 se le decisioni dei Governi applicano interventi di salute pubblica come isolamento, quarantena, distanziamento sociale, contenimento delle comunità e vietano grandi assembramenti: il WHO in questo contesto indica misure di prevenzione e controllo, standard diretti alle strutture nazionali di salute pubblica per la sicurezza dei pazienti, del personale medico e infermieristico, e dei visitatori. Nell'attuale crisi pandemica l'Africa ha organizzato l'African task force for coronavirus preparedness, AFTCOR, per le diagnosi di laboratorio, le attività di sorveglianza e controllo in entrata/uscita dai confini, per la prevenzione e controllo nelle strutture sanitarie, per il trattamento clinico, per la comunicazione del rischio e per la gestione delle forniture e stoccaggio. Se il COVID-19 si diffondesse in Africa, molti Paesi a basso e medio reddito non sarebbero in grado di fare diagnosi. Secondo lo United Nations High Commissioner for Refugees, UNHCR, agenzia delle Nazioni Unite per i rifugiati, i campi profughi dislocati in paesi a rischio COVID-19 hanno risorse limitate. Comorbidità come le malattie cardiovascolari, diabete e malattie respiratorie croniche, ipertensione e neoplasie sono spesso non controllate adeguatamente mentre l'assistenza sanitaria interna ai campi è debole come deficitario resta l'accesso alle strutture sanitarie. Per questi motivi si teme che l'epidemia di COVID-19 possa avere gravi conseguenze nei campi profughi. La gestione delle malattie non trasmissibili e la riduzione dei fattori di rischio per il COVID-19 nei campi profughi è possibile come sviluppato, e applicato, dal modello per diabete e ipertensione di MSF, Medecines sans Frontieres nel campo profughi di Shatila. In questa situazione pandemica è essenziale che tutti facciano la loro parte. Anche a media e organi di informazione è chiesta grande responsabilità. Durante l'epidemia di Ebola del 2014-2016 che ha colpito l'Africa Occidentale e la Repubblica Democratica del Congo nel 2019-2020 molti apparati dell'informazione diffusero diffidenza sull'IPC, infection prevention and control, causando stigma nei confronti dei pazienti. Ai social media è chiesto di sostenere le scelte sanitarie dei Governi nella preparazione e nel controllo dell'epidemia con messaggi chiari, coerenti e semplici che sostengano l'opinione pubblica nel consenso sulle misure di IPC: per limitare l'epidemia, messaggi e istruzioni appropriate anche da parte degli organi di informazione, allontanano la paura dal tessuto sociale e ne migliorano i comportamenti.

Rilevanza

La Cina ha dimostrato come la pandemia di COVID-19 può essere limitata quando le misure di sanità pubblica vengono implementate rapidamente. Ciò è necessario per gestire il COVID-19 nei Paesi a basso e medio reddito.

Scheda redatta da:

Ernesto Costabile, CN SG ISS

il 22 maggio 2020



area

SALUTE MENTALE

Fahed M. Barron GC. Steffens DC

Ethical and Logistical Considerations of Caring for Older Adults on Inpatients Psychiatry During the COVID-19 Pandemic

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748120303286?via%3Dihub>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Preprint

Obiettivo

Gli autori cercano di rispondere, o sollecitare risposte, a tre quesiti in relazione ad esigenze organizzative, logistiche ed etiche nell'ambito della cura e assistenza psichiatrica dei soggetti anziani in ricovero: 1) come prevenire la diffusione del COVID-19 nelle unità delle cliniche psichiatriche; 2) come prevenire tale diffusione in tutte le strutture (ospedali, ambulatori, residenze assistenziali, gruppi di intervento domiciliare) 3) come poter eseguire lo screening dei pazienti psichiatrici anziani.

Metodologia

Presentazione di due "case-study" relativi a pazienti di una struttura psichiatrica, per inquadrare la problematica della cura ai pazienti anziani insieme alla gestione del contenimento della pandemia da COVID-19 in queste strutture. Discussione delle evidenze e confronto critico con le esperienze e le scelte operate da altri paesi.

Risultati

I centri psichiatrici debbono affrontare due sfide: quella posta a tutti i servizi sanitari dal COVID-19 e quella posta dall'impatto dell'infezione sui pazienti più anziani - il CDC stima, infatti, negli USA, l'80% dei decessi tra soggetti con più di 65 anni - considerando, in particolare, che questi pazienti hanno una capacità collaborativa spesso deteriorata dalla condizione psichiatrica stessa. Importanti per definire nuove procedure risultano sostanzialmente 1) le evidenze emergenti di una manifestazione non classica dell'infezione tra gli anziani, e, 2) le implicazioni di tipo etico che sorgono con i pazienti psichiatrici nella valutazione della loro "capacity". Per questo ultimo aspetto, ci si trova di fronte alla necessità di scegliere se tener conto della "capacity" del paziente, nella sua scelta di collaborare o meno a misure di prevenzione, secondo standard classici o se rivedere la griglia valutativa in senso più conservativo, in relazione alla minaccia di sanità pubblica che il COVID-19 rappresenta. Le implicazioni di ordine logistico-gestionale ed etiche richiedono la messa a punto di nuove linee guida per poter erogare l'assistenza e la cura migliori nelle divisioni di psichiatria, limitando al massimo il rischio di contagio e diffusione dell'infezione tra pazienti, personale sanitario e visitatori delle strutture.

Rilevanza

Il lavoro offre la possibilità di ricostruire e indirettamente confrontare tempi di insorgenza, andamenti, esperienze, indicazioni e linee guide pre-COVID-19 e scelte maturate in paesi diversi sul tema delle misure a contenimento dell'infezione in ambienti di cura psichiatrici, con focus sulla cura dei pazienti più anziani.

Scheda redatta da:

Virgilia Toccaceli, CR SCIC ISS

il 21 maggio 2020

Fore HH, *The Lancet*. Global health

A wake-up call: COVID-19 and its impact on children's health and wellbeing

[http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30238-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30238-2)

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'articolo è un commento a un paper sulla stessa rivista. L'autrice pone l'accento sulle conseguenze di salute (fisica e psicologica) per le mamme e i bambini in paesi a basso e medio reddito in seguito alla semi-paralisi dei servizi sanitari dovuta a COVID-19.

Metodologia

L'autrice, executive director dell'UNICEF, confronta le nuove evidenze dell'articolo commentato con quelle già messe in atto da UNICEF.

Risultati

Si propongono 6 aree chiave sulle quali concentrare gli sforzi. La prima riguarda il mantenere i bambini in salute, continuando a far funzionare i servizi di base come per esempio le vaccinazioni, e ben nutriti assicurandosi che viveri e dispositivi di protezione raggiungano anche le comunità remote. Secondo, dare priorità ai fondi che consentono di mantenere acque pulite e l'igiene. Terzo, fornire ai bambini le soluzioni, tecnologiche o no, affinché possano continuare ad imparare e istruirsi. Quarto, fornire alle famiglie gli ammortizzatori sociali necessari durante la pandemia come aspettative retribuite per malattia o per cura dei figli. Quinto, fornire servizi per la prevenzione della violenza sulle donne e i bambini che durante la crisi diventano ancora più vulnerabili. Sesto e ultimo, non dimenticarsi dei casi particolari come i rifugiati e i migranti o i bambini che vivono in aree dove sono in corso guerre.

Rilevanza

I punti sopra elencati sono un buon riassunto delle questioni importanti da tenere in considerazione con l'obiettivo di ridurre gli effetti della pandemia in termini di recessione globale andando verso un mondo più sano, più equo, resiliente e sostenibile.

Scheda redatta da:

Sonia Brescianini, CR SCIC ISS

il 21 maggio 2020

Pecoraro L, Dalle Carbonare L, De Franceschi L et. al., *Acta paediatrica*

The psycho-physical impact that COVID-19 has on children must not be underestimated

<http://dx.doi.org/10.1111/apa.15347>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Obiettivo del lavoro è porre l'attenzione sull'impatto psico-fisico che l'epidemia da COVID-19 ha sui bambini.

Metodologia

Il lavoro confronta la situazione italiana con quella della provincia di Wuhan per quanto riguarda i casi di COVID-19 e l'impatto della pandemia e del *lockdown* nei bambini.

Risultati

Gli autori, basandosi su dati di letteratura, estrapolano delle raccomandazioni per il benessere psico-fisico dei bambini durante la pandemia da COVID-19. Suggestiscono, primo, di incoraggiare i genitori a dare il buon esempio per il mantenimento della salute psico-fisica e a indentificare segni precoci di ripercussioni psicologiche e fisiche nei loro figli. Secondo, identificano gli psicologi come attori che possono avere un ruolo molto importante nell'aiutare i genitori ad alleviare le tensioni in questo momento così critico e unico. Terzo, ribadiscono che il ruolo degli insegnanti non deve essere dimenticato. Quest'ultimi devono promuovere messaggi motivazionali per coinvolgere i bambini in attività fisica, seguire una buona dieta, e un normale ritmo sonno veglia.

Rilevanza

L'articolo assume rilevanza nel contesto italiano in quanto sono descritti i rischi che i bambini corrono durante la pandemia e vengono proposti 3 interventi rivolti a diversi attori affinché l'impatto sia ridotto il più possibile.

Scheda redatta da:

Sonia Brescianini, CR SCIC ISS

il 21 maggio 2020

Wang H, Xia Q, Xiong Z, et al. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233410. Published 2020 May 14.

The psychological distress and coping styles in the early stages of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic in the general mainland Chinese population: A web-based survey

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233410>

DOI:10.1371/journal.pone.0233410

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Con questo studio si è voluto verificare se la pandemia da COVID-19 abbia causato un disagio psicologico nella popolazione cinese e investigare quali fattori abbiano prevalentemente influito sulle problematiche riscontrate.

Periodo considerato: febbraio 2020, Area geografica: Cina

Metodologia

Lo studio è di tipo trasversale e prevede il coinvolgimento di adulti (18+ anni) volontari. L'indagine è stata condotta online tra il 1 e il 4 febbraio 2020 e consisteva nella compilazione online di questionari per la raccolta di informazioni socio-demografiche, valutazione del disagio psicologico (Kessler 6 psychological distress Scale -K6) e della capacità di far fronte a situazioni critiche e inaspettate (Simplified Coping Style Questionnaire - SCSQ). I questionari sono stati diffusi con un sistema a cascata. Dopo aver somministrato il questionario ad un ristretto campione della popolazione generale, rappresentativo per età, sesso, livello di istruzione e zona di residenza, è stato chiesto loro di somministrare lo stesso questionario a 10 amici/conoscenti. Quest'ultimi a loro volta diffondevano il questionario ad altre 10 persone.

Risultati

Hanno partecipato allo studio 1.599 volontari residenti in 26 regioni della Cina. Il campione (età media 33,9 anni) è rappresentato prevalentemente da donne (66,8%). La quasi totalità del campione (99,0%) era preoccupato per i resoconti dei media relativi all'epidemia, mentre metà del campione si è sentito nervoso e in difficoltà nel controllare le proprie emozioni. Il 34,2% ha mostrato una incapacità di far fronte a situazione critica. L'analisi multivariata ha evidenziato che i fattori che maggiormente hanno influito sulla condizione di disagio psicologico sono stati: non avere un partner, aver visitato la zona di Wuhan, significativi cambiamenti nello stile di vita, difficile controllo emotivo, maggiore frequenza di sogni legati all'epidemia e incapacità di gestire una situazione.

Rilevanza

Lo studio descrive gli effetti psicologici della pandemia nella popolazione generale cinese e illustra i fattori che hanno avuto un ruolo nel generare situazioni di grave disagio interiore. Interessante e originale, rispetto ad altri studi simili, è la valutazione della capacità personale di fronteggiare un problema.

Scheda redatta da: Emanuela Medda, CR SCIC ISS

il 21 maggio 2020

Sher L. *Sleep Med.* 2020;70:124.

COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32408252/>

DOI: 10.1016/j.sleep.2020.04.019

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Questa lettera, alla luce della diffusione del virus SARS-CoV-2 in tutti i Continenti, vuole sottolineare quanto evidenziato ad oggi dalla letteratura (elevati livelli di ansia e depressione nella popolazione generale e maggiore prevalenza di disturbi del sonno) e richiamare l'attenzione sul possibile incremento dei suicidi.

Metodologia

Gli autori presentano i risultati di diversi studi al fine di dare un quadro della risposta psicologica alla pandemia.

Risultati

La recente letteratura riporta che il 16,5% della popolazione cinese ha mostrato livelli di ansia moderati/severi, il 53,8% degli individui giudica l'impatto psicologico severo e il 35% dichiara di aver sperimentato un disagio psicologico. Inoltre, ad un incremento nei livelli di ansia, depressione e rabbia si associa un decremento delle emozioni positive e della soddisfazione di vita. Operatori sanitari, inoltre, mostrano depressione (50,4%), ansia (44,6%), insonnia (34,0%) e senso di angoscia (71,5%). Altri autori hanno descritto l'associazione tra ansia e disturbi del sonno e in particolare hanno osservato che negli individui più isolati ad elevati livelli di ansia e stress corrisponde una bassa qualità del sonno. Gli autori della lettera osservano che i disturbi del sonno sono di per sé un fattore di rischio per il suicidio (ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e morte suicida) e che spesso l'insonnia si associa ad ansia e depressione. Alla luce di queste considerazioni sarà quindi importante identificare e trattare l'insonnia, sia nei pazienti psichiatrici che nella popolazione generale, ed inoltre formare i medici affinché siano in grado di identificare intenti suicidari nei soggetti con disturbi del sonno.

Rilevanza

La lettera assume grande rilevanza perché propone un quadro sintetico degli effetti psicologici della pandemia e sottolinea l'importanza di interventi mirati a prevenire i suicidi.

Scheda redatta da: Emanuela Medda, CR SCIC ISS

il 21 maggio 2020

Van Orden KA. et al., *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 May 18

Strategies to Promote Social Connections Among Older Adults During ‘Social Distancing’ Restrictions

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.004>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Fornire ai medici che lavorano con pazienti anziani strategie per promuovere la connessione sociale e far fronte ai rischi dell'isolamento dovuto alle misure di distanziamento sociale adottate per la pandemia COVID-19.

Metodologia

Descrizione dell'approccio teorico, inclusi strategie e materiali, e di tre casi clinici.

Risultati

La mancanza di connessioni sociali significative è spesso associata a ridotta qualità di vita, comportamenti non sani (es. fumo, dieta non bilanciata, sedentarietà) ed esiti sanitari negativi (es. malattie cardiovascolari, depressione, mortalità). Gli autori propongono un approccio teorico che include diverse strategie e può essere usato dai clinici e condiviso con i pazienti in brevi sessioni telefoniche (circa 30 minuti ciascuna) con l'obiettivo di costruire un "Connections Plan" per far fronte all'isolamento sociale (analogamente alla creazione del "piano di sicurezza" per il rischio di suicidio). I tre casi clinici descritti illustrano l'approccio teorico adottato in diversi setting: una persona che vive a casa da sola, una persona che vive in una nursing home e una persona che parla spagnolo e vive da sola. Nell'articolo sono inclusi la rappresentazione grafica del modello teorico cognitivo comportamentale per la connessione sociale (da utilizzare per spiegare il modello ai pazienti), la tabella con le strategie (es. cambiare le proprie prospettive, far fronte all'ansia, praticare la meditazione mindfulness e risolvere problemi in modi creativi di connettersi come videochiamate e volontariato da casa), un esercizio per correlare pensieri ed emozioni e il modello per sviluppare il "Connections Plan".

Rilevanza

L'articolo è interessante in quanto fornisce delle indicazioni pratiche da attuare per facilitare la connessione sociale per le persone anziane. Come scritto dagli autori, la socialità è essenziale per la salute e il benessere a qualsiasi età: il funzionamento sociale "resta attivo" per tutta la vita, anche in età avanzata, quando si riscontra un calo di funzioni fisiche, sensoriali e cognitive. La pandemia, considerate le restrizioni adottate, potrebbe costituire anche un'opportunità per sperimentare ed individuare gli approcci più efficaci per promuovere la connessione sociale per le persone anziane in diversi contesti (es. casa, residenze sanitarie assistite).

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 25 maggio 2020

The background features abstract, organic shapes in shades of pink, light green, and orange, resembling splashes or stylized cells. A thin blue horizontal line is positioned below the word 'area'.

area

TECNOLOGIE A SUPPORTO

Vokinger KN, Nittas V, Witt CM, Fabrikant SI, von Wyl V. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20282

Digital Health and the COVID-19 Epidemic: An Assessment Framework for Apps From an Epidemiological and Legal Perspective

<http://dx.doi.org/10.4414/sm.w.2020.20282>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Sviluppo di un framework per la valutazione dell'affidabilità delle numerose app che si sono sviluppate per gestire la pandemia di COVID-19, da un punto di vista epidemiologico (app per gestire/mitigare l'attuale pandemia, app per gestire le conseguenze sul benessere personale) e da un punto di vista legale, con riferimento all'attuale base giuridica in materia di privacy e diritti costituzionali esistente in Svizzera.

Metodologia

Gli autori hanno sviluppato un framework di valutazione di app, basato su una checklist esistente di affidabilità per applicazioni sanitarie (*van Haasteren A, Gille F, Fadda M, Vayena E. Development of the mHealth App Trustworthiness checklist. Digit Health. 2019;5*) e su altri elementi derivati da strumenti di valutazione presenti in letteratura (ricerca in PubMed e Google Scholar degli ultimi 10 anni, che ha prodotto una selezione finale di 7 pubblicazioni). Il framework comprende una checklist di affidabilità costituita da *domini* di valutazione che riguardano aspetti tecnici, epidemiologici e legali e da tre sezioni relative a tipologia di app e trattamento dati.

Risultati

La checklist risultante comprende 40 domande in 8 *domini*: "Scopo", "Usabilità", "Accuratezza delle informazioni", "Attributi dell'organizzazione/Reputazione", "Trasparenza", "Privacy", "Controllo dell'utente/Autodeterminazione". Il framework sviluppato comprende, oltre alla checklist, tre sezioni a risposta aperta per la valutazione di: 1) uso della app come misura di controllo dell'epidemia (scopo e base dell'evidenza); 2) base legale (es. immagazzinamento e uso dei dati raccolti, la proprietà dei dati e i diritti di accesso o il trasferimento di informazioni a terzi); 3) mitigazione dell'epidemia (contributo della app alle misure di controllo dell'epidemia) e popolazione target (per chi può essere adatta la app).

Rilevanza

Il framework proposto dagli autori fornisce una guida esaustiva per la valutazione dell'affidabilità di una app contro il COVID-19, della sua logica epidemiologica e della sua solidità legale. Sebbene sviluppato per l'ambiente svizzero, il framework è trasferibile ad altri contesti, in particolare in Europa, dove vige la stessa regolamentazione per la protezione dei dati (regolamento GDPR, General Data Protection Regulation). Inoltre, il framework fornisce anche alcuni orientamenti per i produttori su quali informazioni sarebbero auspicabili al fine di facilitare la trasparenza e l'affidabilità, entrambi fattori chiave in tempi di crisi e incertezza.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Hofman H et al., *Med Educ.* 2020 May 13

Virtual Bedside Teaching Rounds on Patients With COVID-19

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/medu.14223>

DOI: 10.1111/medu.14223

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Formazione medica

Obiettivo

La pandemia di coronavirus (COVID-19) rappresenta una sfida significativa per l'educazione medica. Alcune linee di indirizzo recenti suggeriscono che gli studenti di medicina non siano coinvolti in attività dirette di assistenza ai pazienti a meno che non sia necessaria una forza lavoro sanitaria in situazioni di criticità. Gli obiettivi degli autori, sulla base di quanto premesso sono: (a) Entrare in merito alle linee guida attorno a questa problematica; (b) Illustrare come sia possibile fornire formazione sul campo agli studenti di medicina nella cura dei pazienti, mitigando il rischio di infezione; (c) Dimostrare che esiste la possibilità di mantenere metodi di insegnamento efficaci garantendo la sicurezza degli studenti.

Metodologia

La metodologia segue un format specifico che la rivista fornisce agli autori per questa tipologia di articoli. Il format prevede un flusso basato su (a) domande relative a problematiche da risolvere e (b) risposte fornite in termini di soluzioni. Sono riportati a corredo due interessanti *link* a documenti accessibili su siti WEB.

Risultati

I risultati sono divisi in due parti. Nella *prima parte* viene illustrata l'architettura info-telematica configurata dai ricercatori per permettere agli studenti una presenza virtuale al "letto del paziente" attraverso dei tablet e un sistema di comunicazione audio/video e chat basato su Zoom. Gli studenti apprendono in questo modo con la tecnica della video conferenza importanti nozioni dirette provenienti dal letto del paziente. Lo studio è corredato da una indagine di *client-satisfaction* dove il client è proprio lo studente. La *seconda parte* è proprio dedicata ai risultati relativi alla sottomissione del sondaggio. Quattordici studenti hanno completato un'indagine anonima basata su quattro semplici domande su una scala Likert a 4 livelli (da 0=*fortemente in disaccordo* a 3=*fortemente d'accordo*). Tra gli intervistati, il 92,85% ha concordato fermamente sul fatto che questa esperienza abbia migliorato la propria conoscenza di COVID-19; il 92,85% ha decisamente concordato sul forte coinvolgimento e il 92,85% si è dichiarato fortemente interessato nella prosecuzione di queste sessioni di formazione denominate "Round COVID virtuali". Tutti gli studenti hanno deciso di raccomandare "Round COVID" ad altri colleghi.

Rilevanza

Contributo interessante che affronta le difficoltà della formazione medica in era COVID-19. Lo studio illustra delle soluzioni che sono di forte utilità per chi opera in questo ambito.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Krausz M et al., *AJMIR Public Health Surveill.* 2020 May 15;6(2):e18995

Emergency Response to COVID-19 in Canada: Platform Development and Implementation for eHealth in Crisis Management

<https://publichealth.jmir.org/2020/2/e18995/>

DOI: 10.2196/18995x

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio è svolto in Canada da tutti autori canadesi che lavorano nel settore sanitario. Gli autori ricordano come le emergenze di salute pubblica, come le epidemie, esercitano un'enorme pressione sui sistemi sanitari, mettendo a nudo gli eventuali profondi problemi strutturali e funzionali nell'organizzazione delle cure. L'attuale pandemia di coronavirus (COVID-19) in questo momento sta facendo ciò a livello globale. L'improvviso aumento della domanda di risorse sanitarie sta esercitando pressioni sui percorsi assistenziali preesistenti. Questo periodo eccezionale richiede strumenti efficienti per una *governance* intelligente e l'allocazione delle risorse in modo ottimale. Lo scopo di questo studio è quello di disseminare una soluzione innovativa basata sul web, che affronta le sfide del momento dal triaging, al monitoraggio, fino alla erogazione dei servizi.

Metodologia

La metodologia affronta, in risposta all'epidemia di COVID 19, lo sviluppo di una piattaforma digitale di gestione della crisi, flessibile e con l'obiettivo di migliorare la risposta del sistema sanitario, che, in particolare permetta: (a) la condivisione di cartelle cliniche esistenti; (b) una interazione (per discussioni di casi ed altre problematiche medico-economico-sanitarie) tra operatori sanitari, decisori e altre figure coinvolte. Nella definizione della piattaforma gli autori hanno particolarmente curato l'analisi della letteratura scientifica.

Risultati

La piattaforma sviluppata è stata offerta alle autorità sanitarie dell'Ontario in modalità *non profit*. Tra le potenzialità della piattaforma si evidenziano sul campo la capacità di semplificare notevolmente il *triage*, la presa in carico del paziente, il monitoraggio, il rinvio (se del caso) o l'erogazione di servizi. Per quanto riguarda gli aspetti centrati sui sistemi di elaborazione delle informazioni si rileva che la piattaforma permette una fornitura di servizi *online* e centralizza la raccolta e l'analisi dei dati, massimizzando l'uso delle risorse umane esistenti, facilitando il processo decisionale basato su prove e minimizzando il rischio sia per gli utenti che per gli operatori. Gli autori inoltre evidenziano sia la portatilità che l'espandibilità della loro proposta rimarcando tuttavia che soluzioni basate sul Web hanno una grande efficacia a patto che siano condivise.

Rilevanza

Contributo interessante che proviene da una nazione, il Canada, con uno dei sistemi sanitari più efficaci e egualitari della Terra. Lo studio testimonia che, anche in questo territorio, la sanità elettronica si è fatta spazio.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

K. Zhang et al., *Cell* (2020)

Clinically Applicable AI System for Accurate Diagnosis, Quantitative Measurements and Prognosis of COVID-19 Pneumonia Using Computed Tomography

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.045>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Proposta e studio di un sistema basato su metodi di Artificial Intelligence (AI) per l'analisi di immagini Computed Tomography (CT) del torace in grado tra l'altro di: distinguere polmoniti COVID-19 (Novel Coronavirus Pneumonia - NCP) e supportare, in combinazione con dati clinici, una precoce prognosi clinica.

Metodologia

Viene utilizzato un consistente dataset di 617775 CT-slice da 6752 scansioni CT di 4154 pazienti di differenti coorti del China Consortium of Chest CT Image Investigation, che include diversi ospedali cinesi di 4 zone colpite in vario modo dall'infezione COVID-19, e circa 1.5% di immagini (solo per test) da database pubblici internazionali. Circa 15% delle CT-slice sono state escluse per bassa qualità delle immagini. I dati sono stati suddivisi in rapporto 8/1/1 per addestramento, validazione e test. I casi NCP sono validati da RT-PCR e rappresentano circa 1/3 dei dati di training e validazione, a cui si aggiunge circa 1/3 di casi di polmonite comune (virale non COVID-19 e batterica) e restante senza lesioni polmonari. Nei dati di test i casi NCP sono leggermente prevalenti (42% circa) su polmonite comune (37%) e restanti normali. È stata implementata una segmentazione automatica 2D a due fasi provando diversi metodi di segmentazione semantica, e scegliendo DeepLabv3. La segmentazione, a livello di pixel, produce sette classi (fondo, regione polmonare, e 5 diverse tipologie di lesioni polmonari). Con le slice segmentate è ricostruito il volume 3D, fornito in input ad una rete convoluzionale per una classificazione a 3 valori: NCP, Polmonite comune, normale (no lesioni). Le feature quantitative estratte dalla segmentazione sono inoltre utilizzate per valutare l'efficacia di trattamento e loro correlazione a dati clinici. Un algoritmo di Gradient-Boosting Decision Tree è stato implementato per sfruttare le feature quantitative CT e i dati clinici al fine di supportare la prognosi della NCP, provvedendo un indice di rischio. Tutti questi modelli sono stati sottoposti a diverse analisi quantitative; ad esempio, le prestazioni del classificatore sono state valutate su uno studio retrospettivi e 3 studi-pilota prospettici e confrontate con le valutazioni di due gruppi di radiologi (con esperienza junior 5-15 anni e senior 15-25).

Risultati

Vengono presentati moltissimi indicatori quantitativa statistici. In estrema sintesi il classificatore raggiunge accuratezze di circa 85-90%, sensibilità di 85-95% e specificità di 82-90% su differenti coorti esterne e indipendenti (incluso un gruppo internazionale). La stratificazione a due gruppi di rischio (numero limitato da consistenza statistica) mostra una evidente differenza di probabilità di sopravvivenza nel corso di 2 settimane.

Rilevanza

Articolo ricco di analisi e risultati quantitativi basati però su gruppi di casi relativamente modesti (anche se complessivamente consistenti ed eterogenei). Le metodologie automatiche proposte sono molto interessanti. Notevole valore aggiunto la disponibilità di dati e modelli nel sito: <http://ncov-ai.big.ac.cn/?lang=en>.

Scheda redatta da:

Evaristo Cisbani, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Pratap Singh R, Javaid M, Haleem A et al., *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 2020

Internet of Medical Things (IoMT) for orthopaedic in COVID-19 pandemic: Roles, challenges, and applications

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcot.2020.05.011>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio è una revisione e riflessione di utilizzi di IoMT (Internet of Medical Things), con l'obiettivo di proporre una implementazione della metodologia IoMT per il trattamento dei pazienti ortopedici durante il COVID-19.

Metodologia

Viene effettuata una revisione di applicazioni IoMT, illustrando i servizi IoMT per i pazienti ortopedici; il processo lavorativo e la connettività digitale delle strutture sanitarie che devono essere implementati; i ruoli chiave giocati dall'IoMT per i servizi, per gli ospedali ortopedici e le compagnie assicurative; le applicazioni attese per il futuro.

Risultati

Il processo lavorativo include l'integrazione di dispositivi sanitari (sensori, monitor, dispositivi indossabili), il sistema del trattamento medico (raccolta di dati, processo di conversione dati), la rete internet (connessioni tra i principali elementi IoMT, gli apparecchi medici e i dispositivi avanzati), il software (database dei pazienti, elaborazione basata su cloud, testing delle immagini) e i servizi (monitoraggio e assistenza ai pazienti, specialmente nelle aree remote). Tra i ruoli chiave illustrati dell'IoMT, si indica anche che essa può diventare uno strumento utile nella gestione ospedaliera, tramite: a) il tracciamento e il monitoraggio di asset quali strumenti e impianti ad alto valore di capitale; b) la gestione dell'inventario; c) il miglioramento della gestione del flusso del paziente in ospedale; d) la misura della produttività e l'efficienza del personale ecc. Gli autori riportano uno schema di alcune applicazioni più tipiche di IoMT per affrontare pandemie come il COVID-19: tracciamento e monitoraggio generale dei pazienti, dal corpo del paziente (tramite dispositivi indossabili commerciali o medici) e/o da casa (tramite sistemi di telemedicina e sistemi di risposta per l'emergenza); controlli online e su schermo; analisi di report; condivisione di database; funzioni appositamente sviluppate per i pazienti più anziani, di supporto alle loro funzionalità, come ad esempio per ricordare quando prendere i farmaci o fare esercizi. Tra gli aspetti da approfondire per il futuro, vengono indicati gli aspetti di sicurezza dei dati e di interoperabilità.

Rilevanza

I suggerimenti proposti per i vari aspetti di una implementazione di IoMT in campo ortopedico possono essere di spunto per un significativo cambiamento di paradigma che può cambiare completamente le pratiche degli ortopedici a livello globale e che potrà aiutare anche a monitorare le persone anziane e i pazienti in località remote, permettendo loro un migliore accesso a strutture sanitarie di qualità.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 22 maggio 2020

Trends in Ambulatory Electronic Consultations During the COVID-19 Pandemic

<http://DOI:10.1007/s11606-020-05878-z>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

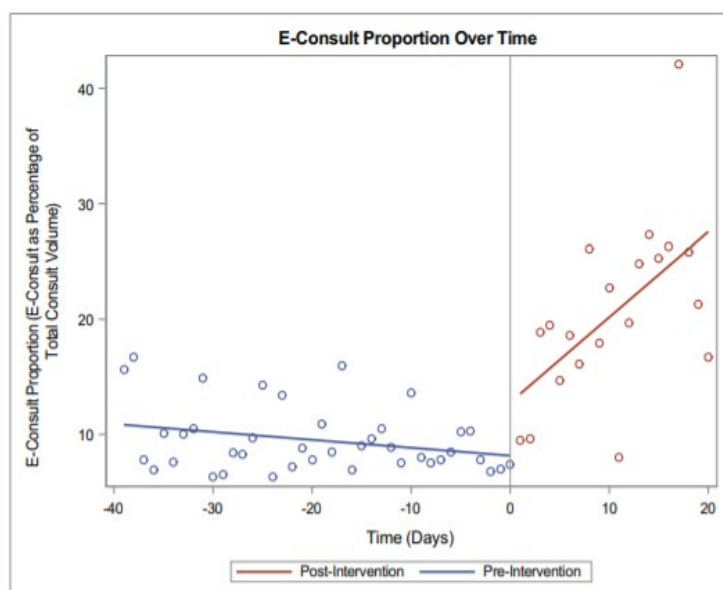
Obiettivo

Ipotizzando che le richieste di e-consult aumentassero durante la pandemia, lo studio si propone di definire le modifiche associate a COVID-19 nelle richieste di e-consult.

Metodologia

È stato usato un modello di serie temporali interrotte (TSI) per valutare l'effetto della pandemia sulla proporzione di e-consult. Sono stati valutati i volumi giornalieri dal 1° febbraio 2020 al 1° aprile 2020; la data definita di "intervento" era l'11 marzo 2020, quando il Massachusetts dichiarò uno stato di emergenza correlato a COVID-19. Sono stati inclusi weekend/festività come covariata per tenere conto delle differenze nelle richieste di consulenza tra giorni lavorativi e fine settimana. Sono state escluse aree specialistiche con meno di 20 richieste di e-consult, aree specialistiche che non offrivano sia un'e-consult attiva sia un'opzione di consulenza ambulatoriale e psichiatria in quanto includevano alcune richieste di risorse sanitarie comportamentali senza la necessità di una guida specialistica.

Risultati



La linea verticale al momento 0 rappresenta la data di intervento (11 marzo 2020). I punti a sinistra di questa linea rappresentano i dati ottenuti prima di questa data; i punti a destra rappresentano i dati ottenuti dopo questa data. I segni di spunta si riferiscono al numero di giorni in entrambe le direzioni.

Un modello lineare è stato adattato ai dati pre e post intervento per dimostrare meglio l'andamento mutevole della proporzione di e-consult nel tempo.

Rilevanza

Gli e-Consults assumeranno un ruolo rilevante come metodo di erogazione di cure consultive ambulatoriali atte a sostituire alcune consultazioni specialistiche per un orientamento clinico che riduca il rischio di visite dirette.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 22 maggio 2020

Tabaza L;Virk HUH;Janzer S;George JC; Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions

Robotic-assisted Percutaneous Coronary Intervention in a COVID-19 Patient

<http://dx.doi.org/10.1002/ccd.28982>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli autori descrivono un caso di un paziente sospetto per COVID-19 che necessitava di una procedura urgente su una arteria coronaria, e per cui è stata utilizzata un'assistenza robotica per ridurre al minimo il rischio di esposizione a COVID-19 per lo *staff* e minimizzare i dispositivi di protezione individuale (DPI) necessari.

Metodologia

Si tratta di un *case study*, avvenuto il 19 marzo 2020, presso l'Einstein Healthcare Network, Philadelphia, USA, relativo a una donna di 59 anni, che necessitava di intervento di cateterismo, ma presentava sintomi sospetti per COVID-19. Si è fatto uso di un braccio robotico per intervento CorPath® (Corindus Inc., Waltham, MA).

Risultati

La paziente, intubata, è stata sottoposta a una procedura di angiografia coronarica (CA), con accesso femorale sinistro, per garantire un'adeguata distanza del sito di accesso dalle vie respiratorie della paziente, utilizzando la guida ecografica. È stata eseguita una CA selettiva, che ha mostrato una aterosclerosi coronarica calcificata da moderata a grave, coinvolgente la porzione prossimale dell'arteria discendente anteriore sinistra. Si è fatto uso di tecnologie robotiche (braccio robotico CorPath®) per ridurre ulteriormente il rischio di esposizione dello *staff* della sala di emodinamica, diminuendo il numero di personale intorno al letto e aumentando la distanza tra *staff* e vie aeree della paziente. Le tecniche di R-PCI (*robotic percutaneous coronary intervention*) consentono la riduzione del contatto con il paziente durante la procedura. Ulteriori vantaggi della R-PCI sono: riduzione delle dosi di radiazioni, valutazione più accurata della lunghezza della lesione e inserimento preciso di palloncini e *stent* coronarici. Inoltre, può essere implementata in remoto, consentendo un'ulteriore riduzione dell'esposizione al personale in ambito pandemico. Infine, riducendo il numero di operatori intorno al letto, si può ridurre la quantità di DPI utilizzati, aspetto di grande valore in periodi in cui le risorse disponibili possono essere limitate.

Rilevanza

L'articolo è rilevante perché la mitigazione dei rischi per la salute per i lavoratori in sala di emodinamica è una sfida aperta nel campo della cardiologia interventistica; la gestione dei pazienti con COVID-19 si aggiunge ai rischi tradizionali. La R-PCI può fornire un ulteriore livello di protezione al personale sanitario che partecipa alla gestione dei pazienti COVID. Ciò può essere particolarmente utile in situazioni in cui l'accesso ai DPI è limitato, come nella crisi attuale. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'utilità della R-PCI nella gestione delle procedure di cateterismo cardiaco urgenti, specialmente in ambiti pandemici.

Scheda redatta da:

Sveva Grande, CN TISP ISS

il 22 maggio 2020

X. Mei et al., *Nature Medicine* – Letters (2020)

Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19

<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0931-3>

Articolo Editoriale lettera estesa Rassegna altro

Obiettivo

Sviluppo di un sistema di AI (Artificial Intelligence) basato su immagini CT (Computed Tomography) del torace associate ad informazioni demografiche e cliniche per una rapida identificazione di pazienti COVID-19 positivi già dalle prime fasi della malattia (lavoro sottomesso il 14 feb 2020).

Metodologia

Constatati i limiti del gold-standard RT-PCR (scarsità di kit in picco emergenza, fino a 2 giorni per risposta, relativa bassa sensibilità) gli autori propongono una possibile alternativa, a supporto della diagnosi COVID nella fase iniziale della malattia, combinando scan-CT (poco specifico e sensibile nella fase precoce, ma molto più rapido dello RT-PCR) con informazioni demografiche e cliniche del paziente, tra cui: età, sesso, potenziale esposizione, temperatura, sintomatologia, livelli di globuli bianchi (granulociti neutrofili e linfociti). I dati sono analizzati da un sistema di AI composto da una rete ResNet per la classificazione delle immagini CT e da classificatore MLP (Multilayer Perceptron) per le informazioni cliniche e per la combinazione di queste con l'output della rete CNN. Le immagini CT sono preliminarmente pre-processate e segmentate (con una tecnica a soglia); in mancanza di statistica adeguata parte della rete ResNet è preaddestrata a rivelare anomalie polmonari con immagini da precedente studio di Tuberculosis Polmonare; gli ultimi 18 layer della ResNet provvedono la classificazione COVID-19 attraverso una sorta di combinazione delle predizioni su regioni locali dell'intera immagine. Un modello MLP (scelto da confronto con altri modelli) provvede diagnosi indipendente con soli dati demografici e clinici. Un analogo modello MLP combina un vettore di feature estratto dal ResNet per le immagini CT con il vettore degli indicatori clinici per produrre una probabilità combinata di diagnosi COVID-19. Per addestramento, validazione e test di questi sistemi sono stati utilizzati 534, 92 e 279 pazienti (di cui circa metà COVID-19 positivi). Le loro prestazioni sono state confrontate con le diagnosi di un radiologo del torace senior (10 anni esperienza) e un praticante radiologo.

Risultati

Il sistema combinato CNN&MLP che utilizza tutti i dati disponibili ha una migliore specificità (circa 10% in più) rispetto ai due modelli separati; esso offre una maggiore sensibilità rispetto ai responsi dei radiologi (84.3% contro 74.6% senior e 56% praticante) ma una peggiore specificità (82.8% contro 93.8% e 90.3%). Tenuto conto che l'analisi è fatta su pazienti spesso alle prime fasi della malattia, i risultati sono interessanti; purtroppo la consistenza statistica dei dati utilizzati non permette generalizzazione.

Rilevanza

Lettera-articolo esaustivo sia nella descrizione che nei risultati. Diversi spunti interessanti (adottati in vario modo da diversi lavori successivi): uso di reti parzialmente addestrate per individuare anomalie polmonari, ricerca di feature locali, e utilizzo combinato immagini-CT e dati clinici con significativo miglioramento della specificità. I modelli utilizzati sono disponibili al sito: https://github.com/howchihlee/COVID19_CT.

Scheda redatta da:

Evaristo Cisbani, CN TISP ISS

il 22 maggio 2020

The background features several stylized virus particles. On the left, a large pink virus particle is partially visible. In the center, there are several light green virus particles, some as solid shapes and some as outlines. On the right, a large orange virus particle is partially visible. The overall design is clean and modern, with a focus on the central text.

area

TELEMEDICINA

Goodman-Casanova JM, Durá-Pérez E, Guzmán-Parra J et al., *J Med Internet Res.* 2020 May 12

Telehealth home support during COVID-19 confinement: Survey study among community-dwelling older adults with mild cognitive impairment or mild dementia

<http://dx.doi.org/10.2196/19434>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Triplice obiettivo: 1) esplorare la salute fisica e mentale e l'impatto del benessere negli anziani residenti in comunità con lieve deficit cognitivo o lieve demenza (MCI/MD), durante il confinamento; 2) fornire un supporto sanitario e sociale tramite TV e telefono; 3) studiare l'effetto di una tecnologia assistiva integrata basata su TV (TV-AssistDem, servizio di set-top-box con interfaccia TV per web, sviluppato nell'ambito di un progetto europeo AAL Programme, call "Living well with dementia"). Studio su comunità residente a Malaga in Spagna.

Metodologia

Studio clinico randomizzato (num. 1770-N-17; ClinicalTrials.gov NCT03653234): 93 partecipanti, di cui 47 in gruppo di intervento e 46 in gruppo di controllo; durata 25 marzo-6 aprile 2020. Tra i criteri di inclusione: > 60 anni, compromissione cognitiva presente da almeno 6 mesi e 23-27 punti del Mini Mental State Examination (MMSE). Tra i criteri di esclusione: condizioni specifiche che potevano compromettere l'uso del sistema. Intervista telefonica ai pazienti o ai loro *caregiver*, in caso di compromissione cognitiva. Valutazione quantitativa (item con punteggio numerico) su "percezione della salute-gestione della salute" e "riposo-sonno", e valutazione qualitativa (domande a risposta aperta) su "tolleranza allo stress", "attività-esercizio" e "ruolo-relazione".

Risultati

Età media 73,34 anni (64,5% donne), il 74,2% viveva con altri, senza sintomi COVID-19 (95,7%), e con benessere generale (61,3%) e sonno prolungato (69,9%). Il lockdown aveva costretto il 18,3% a cambiare il regime di vita. Le attività ricreative includevano attività fisiche, intellettuali, ricreative e sociali, come passeggiate (56,9%), esercizi di memoria (34,8%), guardare la TV (59,8%) e telefonate a familiari/amici (97,8%). Il 63,8% accedeva a informazioni COVID-19 moderatamente o troppo, utilizzando prevalentemente televisori (96,7%). Il 38,6% aveva contattato i servizi sanitari e sociali, mentre il 31,2% ha richiesto informazioni durante l'intervista. Non si sono trovate differenze significative in termini di salute e benessere tra il gruppo di intervento e quello di controllo, ma gli utilizzatori di TV-AssistDem hanno eseguito più esercizi di memoria (52,2% vs 17,4%; $P < .001$).

Rilevanza

È stato evidenziato il potenziale della telehealth basata sulla TV, come TV-AssistDem, per i soggetti anziani con MCI/MD in quanto i risultati hanno dimostrato che i televisori risultano essere i dispositivi tecnologici preferiti per accedere alle informazioni e godersi il tempo libero, soprattutto in termini di stimolazione cognitiva.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Paul B Perrin et al., *J Clin Psychol* 2020 May 17

Rapid telepsychology deployment during the COVID-19 pandemic: A special issue commentary and lessons from primary care psychology training

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jclp.22969>

DOI: 10.1002/jclp.22969

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Commentary

Obiettivo

Le condizioni di forte isolamento, che sono state determinate dalla diffusione della pandemia di COVID-19, hanno messo a dura prova la sfera psicologica degli individui ed hanno avuto due principali effetti: (a) l'aggravamento delle condizioni psicologiche in soggetti già in cura; (b) la comparsa di problematiche psicologiche, come ad esempio ansia e depressione, in soggetti che prima della pandemia erano in perfetta salute mentale. Il problema che è sorto, è quello di raggiungere questi due gruppi di soggetti in modo da poterli curare minimizzare tuttavia al tempo stesso il rischio del contagio. Questo articolo affronta quella che rappresenta una naturale soluzione, ossia l'adozione della telepsicologia durante la pandemia di COVID-19.

Metodologia

Da un punto di vista metodologico l'articolo effettua osservazioni generali sui diversi aspetti relativi all'introduzione della telepsicologia, con considerazioni sull'applicazione, la formazione, la ricerca e gli approcci della politica sanitaria. Sono descritti, quindi, il rapido sviluppo, durante la pandemia, di percorsi formativi e servizi di dottorato in telepsicologia presso la Virginia Commonwealth University (VCU) Primary Care Psychology Collaborative. Il tutto è corredato da un'ampia base di letteratura scientifica a supporto.

Risultati

I risultati sono dedicati ad illustrare *i requisiti necessari per l'ammissione ai corsi di dottorato; gli ostacoli che possono emergere e i contenuti didattici*. Ad esempio tra i requisiti sono richieste una forte formazione in telepsicologia e precedenti esperienze. Gli ostacoli da superare invece includono la capacità clinica limitata, la capacità di programmare e di utilizzare la tecnologia. Tra i contenuti didattici si citano la presentazione di problemi clinici, la supervisione e il lavoro con bambini e adolescenti. Gli autori evidenziano anche come la telepsicologia stia diventando cruciale in era Covid-19 per la fornitura di servizi psicologici, ed è improbabile che in futuro retroceda nelle posizioni acquisite man mano che psicologi e pazienti hanno cominciato ad apprezzare sempre di più il suo valore.

Rilevanza

Contributo interessante sulla telepsicologia (strumento importantissimo per raggiungere il cittadino in sofferenza mentale durante la pandemia) che evidenzia l'indispensabilità anche di una robusta formazione del professionista, riportando esempi di modelli formativi di utilità a operatori in questo settore medico/scientifico.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 23 maggio 2020

Gregory Glauser et al., *World Neurosurg* 2020 May 16

Implementation and Workflow of a Telehealth Clinic in Neurosurgery During the COVID-19 Pandemic

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.098>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio è condotto in Pennsylvania da autori americani; da un punto di vista generale affronta l'utilizzo delle tecnologie telemediche nella clinica neurochirurgica. Gli autori ricordano, innanzitutto, come l'esplosione della pandemia di COVID-19 abbia messo a dura prova l'erogazione di molti servizi ospedalieri, tra i quali la neurochirurgia non fa certo eccezione. A partire da quanto premesso gli autori esplicitano l'obiettivo del loro studio, che è quello di disseminare il loro modello di approccio telemedico nel settore della clinica neurochirurgia, che utilizza come richiamato dal titolo un determinato *workflow* per proseguire le cure.

Metodologia

La metodologia affronta: (a) un'accurata descrizione dei requisiti che deve avere un intervento telemedico in questo ambito, corredata da adeguati riferimenti di letteratura scientifica aggiornata al momento della diffusione della pandemia; (b) una dettagliata descrizione del *workflow* di intervento telemedico.

Risultati

Si evidenzia che, contemporaneamente, è stato pubblicato, dagli stessi autori, un altro studio sulla stessa rivista, che affronta gli stessi problemi dell'introduzione della telemedicina, però dal lato della formazione (*Stephen P Miranda et al. "Incorporating Telehealth to Improve Neurosurgical Training During the COVID-19 Pandemic" World Neurosurg 2020 May 17*). In tale contributo gli stessi autori hanno sottolineato come nella loro istituzione sia emerso che coinvolgere gli specializzanti in esperienze formative, basate sulla telemedicina e la condivisione di esperienze virtuali su casi reali, abbia migliorato la loro formazione degli specializzanti. Il presente contributo offre come risultato i requisiti di implementazione ed architetturali dei sistemi telemedici in questo ambito. Secondo questo recensore i due articoli considerati assieme sono di ancor maggiore interesse scientifico (rispetto alla loro considerazione come singoli contributi) poiché in questo modo danno una visione completa dell'approccio telemedico nei due ambiti di: (a) formazione in neurochirurgia; (b) utilizzo diretto in attività di routine ospedaliera.

Rilevanza

Lo studio molto interessante è focalizzato nel complesso settore della neurochirurgia. Gli autori dimostrano come la telemedicina in questo particolare momento storico possa essere di supporto in questo settore. Si suggerisce di leggere questo contributo assieme all'altro, degli stessi autori, citato in questa recensione.

Scheda redatta da: Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 23 maggio 2020

Stephen P Miranda et al., World Neurosurg 2020 May 17

Incorporating Telehealth to Improve Neurosurgical Training During the COVID-19 Pandemic

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875020310871>

DOI: 10.1016/j.wneu.2020.05.116

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio è condotto in Pennsylvania da autori americani; da un punto di vista generale affronta il problema della formazione in neurochirurgia in era COVID-19. Gli autori ricordano come la formazione neurochirurgica sia complessa e in continua evoluzione e come l'epidemia abbia rappresentato una sfida significativa per la formazione degli specializzanti, limitando, in particolare, gli incontri in presenza disponibili per il coinvolgimento dei stessi. A partire da quanto premesso gli autori esplicitano l'obiettivo del loro studio, che consiste nel disseminare la loro esperienza diretta nell'istituzione, relativa all'adozione efficiente di una metodologia di training basata su un approccio telemedico e sulla tecnologia virtuale che hanno permesso: (A) di migliorare la formazione degli specializzanti, nonostante i vincoli imposti dalle restrizioni per via della pandemia; (B) di mantenere comunque un'aderenza alle più aggiornate teorie educative in questo ambito.

Metodologia

La metodologia ha due polarità. La prima polarità consiste nella descrizione dei requisiti della formazione in questo ambito attraverso una interessante rassegna della letteratura scientifica. La seconda polarità consiste nella descrizione degli strumenti tecnologici che sono stati impiegati nel centro di formazione in questo difficile momento per permettere la continuità didattica.

Risultati

Gli autori riportano come nella loro istituzione, sia emerso che coinvolgere gli specializzanti in esperienze formative basate sulla telemedicina e la condivisione di esperienze virtuali (basate su casi reali) abbia migliorato la loro formazione. Dall'analisi gli autori evidenziano che il successo del modello dipende dal fatto che vengono usati metodi di apprendimento usati tradizionalmente nell'allenamento delle abilità chirurgiche che vengono adattati alle tecnologie utilizzate. Si è notato inoltre che, attraverso la telemedicina, si riescono ad implementare molti dei principi provenienti dalla teoria educativa in questo ambito relativi allo sviluppo di competenze nell'ambito della clinica ambulatoriale. Gli specializzanti riescono infatti a condurre incontri clinici ed impostare il proprio modello di approccio (teoria di Ericsson).

Rilevanza

Lo studio molto interessante è focalizzato nel difficile settore della formazione in neurochirurgia. Gli autori dimostrano come un mix di formazione basata sulle tecnologie emergenti abbia permesso di non interrompere la formazione e di mantenerla adeguata agli standard attuali.

Scheda redatta da: Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 23 maggio 2020

Telehealth Visits in a Tertiary Cardiovascular Centre as a Response of the Healthcare System to the Pandemic of SARS-CoV-2 in Poland

<https://www.mp.pl/paim/issue/article/15370>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio è stato svolto in Polonia da tutti autori polacchi nel *Silesian Center for Heart Diseases in Zabrze*. In questo stato il 13 marzo 2020, il Ministero della Salute della Polonia ha abilitato il principale fornitore di assistenza sanitaria, il National Health Fund (Narodowy Fundusz Zdrowia) a rimborsare le visite di "teleassistenza" effettuate nel paese. Non appena questa decisione è stata presa il personale amministrativo del centro ha contattato ciascuno paziente che aveva una visita programmata nella clinica e lo ha informato della possibilità di effettuare la visita in modalità telemedica. L'obiettivo dello studio è quello di riportare al mondo scientifico le evidenze raccolte in tre settimane di utilizzo di sistemi telemedici per far fronte alla pandemia SARS-COV-2, nel centro che si occupa di malattie cardiache.

Metodologia

La metodologia utilizzata nella lettera raggiunge l'obiettivo attraverso (a) la narrazione sequenziale dei passaggi che hanno portato alla creazione del modello telemedico; (b) la descrizione meticolosa del modello; (c) la disseminazione quantitativa delle performance relative all'utilizzo del modello.

Risultati

Gli autori dopo aver descritto il modello telemedico riportano le performance relative all'utilizzo del modello. Nel periodo analizzato (16 marzo 2020 - 3 aprile 2020), ci sono state 367 visite in presenza e 2368 *televisite* (86,6% del totale). L'età media dei pazienti consultati a distanza è stata di 65,2 anni, mentre quella di coloro che hanno avuto una visita in presenza è stata di 65,0 anni. In totale, 1066 donne (45,0%) e 1302 uomini (55,0%) sono stati sottoposti alla televisita, mentre 219 uomini (59,7%) e 148 donne (40,3%) sono stati visitati in presenza. Nell'analogo periodo del 2019, 3.725 pazienti sono stati visitati in presenza, numero decisamente molto più alto rispetto al 2020. Gli autori evidenziano che la maggior parte dei pazienti ha accettato volentieri la visita a distanza, e che a loro avviso, dopo la cessazione dell'epidemia di SARS-COV-2, l'approccio proposto potrebbe continuare per i pazienti cardiovascolari stabili.

Rilevanza

Contributo interessante dedicato all'applicazione nella realtà polacca della televisita in cardiologia. Lo studio, che dimostra l'efficacia dell'approccio telemedico, è utile sia per gli operatori che lavorano in questo ambito, sia per i ricercatori, che per gli stakeholder.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 23 maggio 2020

Kristine A Rodriguez et al., *Behav Anal Pract* 2020 May 18; 1-8

Maintaining Treatment Integrity in the Face of Crisis: A Treatment Selection Model for Transitioning Direct ABA Services to Telehealth

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40617-020-00429-8>

DOI: 10.1007/s40617-020-00429-8

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Con l'approvazione crescente dei servizi di telemedicina da parte dei sistemi sanitari nazionali, come misura di emergenza, per fornire continuità di assistenza durante la crisi COVID-19, gli analisti comportamentali hanno un'opportunità senza precedenti di dimostrare che i servizi di analisi comportamentale di tipo "essenziale" e "indispensabile" possono essere forniti tramite la telemedicina, mantenendo l'integrità del trattamento e producendo risultati significativi per il cliente. L'obiettivo dell'autrice è quello di disseminare una guida alla selezione del trattamento basato sulla telemedicina applicata all'autismo, che è stata progettata per supportare gli analisti comportamentali ad individuare un protocollo appropriato per l'erogazione del servizio di telemedicina 1: 1 (ossia dove un tecnico comportamentale fornisce istruzioni direttamente a un cliente, con o senza l'assistenza del *caregiver* del cliente, attraverso videoconferenza). La guida ha in particolare lo scopo di aiutare gli analisti del comportamento a prendere decisioni cliniche ponderate per mantenere la continuità delle cure per la popolazione vulnerabile con disturbi dello spettro autistico, aderendo al tempo stesso alle misure di sicurezza che forniscono protezione alla società.

Metodologia

La metodologia raggiunge l'obiettivo attraverso una interessante rassegna della letteratura scientifica ed una accurata descrizione del modello telemedico proposto nel delicato settore della disabilità dell'autismo.

Risultati

Lo studio riporta il modello di intervento telemedico nella forma di una linea guida che permette un approccio sistematico nel determinare (a) quali clienti sono pronti per il trattamento immediato, con modifiche minime al programma; (b) quali programmi dei clienti richiederebbero sostanziali modifiche a obiettivi, procedure didattiche o piani di intervento comportamentale; e (c) quali clienti presentano ostacoli che richiedono una soluzione avanzata dei problemi per accedere ai vantaggi dei servizi di teleassistenza diretta. La autrice, con onestà scientifica evidenzia anche i limiti di questo approccio ribadendo come la modalità telemedica potrebbe non essere adatta a tutti i clienti, e come alcuni programmi potrebbero essere più facilmente modificati per adattarsi al modello di distanza rispetto ad altri.

Rilevanza

Contributo interessante focalizzato sull'applicazione della telemedicina nella terapia comportamentale nell'ambito dell'autismo. Lo strumento proposto in questo studio fornisce un valido aiuto agli analisti del comportamento nel prendere decisioni cliniche ponderate in questo difficile settore.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 23 maggio 2020

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

area

TERAPIA

Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.060>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Dimostrare come un trial clinico per trattare pazienti COVID-19 con radioterapia a basse dosi (LDRT) non sia giustificato sulla base dell'analisi dei dati a supporto attualmente disponibili e della valutazione del rischio di cancro e di ischemia cardiaca associato a tale trattamento in funzione del sesso e dell'età.

Metodologia

Analisi della letteratura e applicazione di modelli secondo metodi sviluppati da Comitati internazionali (BEIR VII e UNSCEAR) per la valutazione del rischio agli organi per dosi di interesse per la LDRT (0,5 e 1,0 Gy).

Risultati

Il lavoro prende in esame la letteratura a favore del possibile impiego della LDRT per il trattamento di pazienti COVID-19. I 2 lavori su coorti di pazienti affetti da polmonite virale, entrambi risalenti al 1943, presentano alcune debolezze metodologiche e non dimostrano in maniera convincente l'efficacia del trattamento. Il lavoro di Oppenheimer su 56 pazienti trattati con dosi di raggi X da 0.35 a 0.9 Gy ipotizza una possibile efficacia della LDRT nella fase iniziale di malattia. Manca però un gruppo di controllo e lo stesso autore conclude che non è dimostrato che i pazienti non avrebbero potuto riprendersi altrettanto rapidamente anche in mancanza di radioterapia. Lo studio di Correll and Cowan su 155 pazienti manca di analisi statistica e non si può escludere che la osservata diminuzione del periodo di malattia non sia conseguenza di un bias legato ai criteri, non chiari, di selezione dei pazienti da sottoporre a LDRT. Per quanto riguarda i dati preclinici ci sono 2 studi pubblicati nel 1946 dallo stesso gruppo di ricerca della Duke University. I risultati del primo, che ha valutato l'impatto di una bassa dose di raggi X sull'infezione virale in gatti con polmoniti a diversi stadi, hanno dato indicazione di una possibile efficacia limitatamente allo stadio iniziale di malattia. Non è però chiaro dalla metodologia se si è trattato di uno studio randomizzato e se la valutazione dei risultati sia avvenuta in cieco. Il secondo studio, sulla mortalità di topi infettati con il virus dell'influenza suina, ha indicato che l'esposizione ad una bassa dose di raggi X 24 ore dopo l'inoculazione del virus non aveva effetto. Si ritiene che nel loro insieme questi dati preclinici non siano sufficienti a supportare la proposta di un trial clinico di LDRT in pazienti COVID-19. Contribuiscono a questa valutazione le stime di rischio non trascurabile per effetti tardivi (induzione di tumori anche in altre sedi e effetti cardiovascolari). In conclusione, gli autori ritengono che i dati attualmente disponibili non siano sufficienti e che, al momento, il potenziale rischio della LDRT sia da valutare superiore al potenziale beneficio.

Rilevanza

Il lavoro si inserisce nel recente dibattito sulla opportunità di considerare la LDRT come possibile terapia in pazienti COVID-19 sostenendo l'assoluta necessità di ulteriori studi preclinici per poterne dimostrare l'efficacia.

Scheda redatta da:

Maria Antonella Tabocchini, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Ultra-shortwave diathermy - a new purported treatment for management of patients with COVID-19

<https://doi.org/10.1080/09593985.2020.1757264>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio dimostra che l'uso della diatermia a onde ultra corte (USWD) per ridurre al minimo l'infiammazione polmonare richiede una solida base di conoscenza fisiologica e deve essere sottoposto a rigorosi test che rispondano all'EBM.

Metodologia

Sono state usate parole chiave come (diatermia a onde ultra corte o diatermia a onde corte) E (infezione polmonare o toracica, polmone O torace O respiratorio) PubMed e PEDro (Pedro.org.au). La ricerca ha prodotto due titoli pertinenti in inglese e solo uno che descrive SWD per piccoli pneumotorace spontanei. Una strategia di ricerca simile in Google Scholar ha prodotto quattro articoli cinesi con abstract in inglese con classificazione dei pazienti con COVID-19 in Cina. **Lieve**: sintomi lievi, polmonite non evidente nei rapporti radiologici **Generale**: febbre, sintomi respiratori e segni radiologici di polmonite positiva **Grave**: uno dei seguenti: 1) frequenza respiratoria ≥ 30 bpm 2) riposo $SpO_2 \leq 93\%$ 3) $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg 4) peggioramento dei segni radiologici $> 50\%$ in 24–48 ore. **Critico**: uno dei seguenti: 1) segno di insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica 2) shock 3) coesistente con altri guasti agli organi che richiedono cure in terapia intensiva. Questi articoli hanno riportato l'uso di USWD in pazienti con: sindrome respiratoria acuta grave; broncopneumopatia cronica ostruttiva; e nei bambini con broncopolmonite.

Risultati

Al momento sono assenti prove di alta qualità a supporto dell'uso sicuro della USWD nelle malattie polmonari. Non sono stati stabiliti i potenziali rischi per i pazienti che ricevono USWD polmonare, come la potenziale irregolarità cardiaca associata al passaggio di una corrente di diatermia vicino al cuore. Inoltre, l'applicazione di USWD richiede il posizionamento del dispositivo e degli elettrodi in prossimità del paziente infetto, imponendo un ulteriore mezzo di potenziale contatto virale per i pazienti e per gli operatori sanitari. Molti pazienti con COVID-19 hanno comorbidità cardiovascolari, respiratorie, renali e neurologiche, che hanno un impatto sulla loro capacità funzionale.

Rilevanza

Il Warning è importante. Le discipline di riabilitazione dovrebbero concentrarsi su programmi di esercizi basati sull'evidenza per ottimizzare la forza muscolare respiratoria e periferica. Gli esiti respiratori e funzionali a lungo termine per i sopravvissuti di COVID-19 sono ancora allo studio. I programmi di riabilitazione in Cina dovrebbero concentrarsi sul miglioramento della capacità aerobica e di esercizio dei sopravvissuti a COVID-19.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 21 maggio 2020

Berger Joseph R. et al., *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2020)

COVID-19 and MS disease-modifying therapies

<https://nn.neurology.org/content/7/4/e761.abstract>

DOI:10.1212/NXI.0000000000000761

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La rassegna ha come obiettivo principale l'analisi degli effetti delle terapie modificanti la malattia (o disease-modifying, DMT) utilizzate nella cura della Sclerosi Multipla (SM) sul COVID-19. Gli autori si basano sulle conoscenze acquisite finora sui fattori prognostici ed il rischio di recidive successive all'interruzione delle DMT oltre che sulle evidenze scientifiche relative alla pato-fisiologia e pato-biologia del SARS-Cov2.

Metodologia

Gli autori prendono in considerazione lo stato di conoscenza attuale riguardo l'eziologia virale, i meccanismi patogenetici e gli effetti specifici di ogni DMT sulla risposta immunitaria

Risultati

Contrariamente a quanto si riteneva all'inizio della pandemia, le DMT non aumentano il rischio di infezione. Nella review gli autori valutano da un lato gli effetti delle DMT sulla capacità del paziente in trattamento di eliminare il virus, dall'altro la loro potenzialità di ridurre gli eccessivi effetti infiammatori che caratterizzano la sindrome COVID-19. In base al loro meccanismo di azione, sia il trattamento con IFN- β sia quello con il glatiramer acetato sono stati valutati avere un rischio pressoché nullo di sviluppare sintomatologie polmonari severe rispetto a DMT basate sull'utilizzo di dimetil fumarato, teriflunomide, modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato, cladribina, natalizumab, Aalemtuzumab e anticorpi monoclonali contro il CD20 in cui comunque è stato valutato un rischio basso. Gli autori valutano anche possibili effetti protettivi soprattutto verso l'eccessiva risposta infiammatoria che potrebbe essere contenuta nei pazienti in trattamento con DMT. Nella review è stata inclusa una tabella riassuntiva molto utile per avere rapidamente una visione di insieme delle attuali conoscenze sui potenziali rischi e benefici associati alle diverse DMT utilizzate per il trattamento dei pazienti con SM durante l'era COVID-19.

Rilevanza

I dati ottenuti finora, sebbene preliminari, suggeriscono che il rischio di infezione in questi pazienti e la correlata morbilità associata al COVID-19 non differiscono tra i pazienti con SM in trattamento con DMT rispetto alla popolazione in generale. Le DMT, agendo soprattutto sulla risposta adattativa piuttosto che su quella innata, non vengono ad alterare in maniera significativa i meccanismi di difesa attivati nelle prime fasi delle infezioni.

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

il 21 maggio 2020

Bojkova, D. et al., Nature (2020)

Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2332-7>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Obiettivo del lavoro è rispondere all'urgente bisogno di sviluppare terapie efficaci nell'inibire l'infezione o la replicazione di SARS-CoV-2. A questo scopo gli autori hanno effettuato un'analisi molecolare delle principali vie metaboliche cellulari modificate nel corso dell'infezione con SARS-CoV-2 e selezionato inibitori di questi processi in grado di prevenire la replicazione virale in cellule umane.

Metodologia

Gli autori hanno messo a punto un modello di infezione in vitro con isolati clinici primari di SARS-CoV2, utilizzando la linea di cellule intestinali umane Caco-2. Su questo modello hanno effettuato studi di proteomica per definire il profilo di risposta cellulare a SARS-CoV-2 a diversi tempi dall'infezione (compresi tra 2 e 24 ore). Utilizzando un approccio tecnologico innovativo, hanno studiato oltre al *proteoma* (il complesso delle proteine cellulari), il *traslatoma*, il sottoinsieme di proteine che vanno incontro a nuova sintesi in un determinato arco temporale. Il *traslatoma* (2.715 proteine) e il *proteoma* (6.382 proteine) delle cellule infette è stato quantificato e comparato a quello di cellule di controllo non infettate tenute in coltura per lo stesso tempo.

Risultati

L'analisi bioinformatica mostra che le differenze tra cellule infettate e di controllo cominciano a divenire evidenti circa 6 ore dopo l'infezione. Dopo 24 ore, si osserva un'estesa rimodulazione dei processi cellulari di base, quali la sintesi e la stabilità delle proteine, il processamento dell'RNA (lo *splicing*), il metabolismo degli acidi nucleici e la glicolisi. Gli autori hanno quindi selezionato molecole note per inibire questi processi e saggiato la loro capacità di interferire con la replicazione virale. I risultati dimostrano un'efficace inibizione della replicazione di SARS-CoV-2, in dosi non tossiche, dei seguenti composti: (i) cicloesimide e emetina, inibitori della sintesi proteica, (ii) pladienolide e 2-desossi-glucosio (2-DG), inibitori dello *splicing*, (iii) ribavirina, una molecola che interferisce con il metabolismo degli acidi nucleici, e (iv) NMS-873, un inibitore del macchinario cellulare che controlla la stabilità delle proteine, già dimostrato in grado di inibire la replicazione del virus dell'influenza.

Rilevanza

Gli autori hanno identificato diversi composti, mai testati in precedenza contro altri coronavirus, efficaci nel prevenire la replicazione di SARS-CoV-2 in cellule umane, e dunque potenziali candidati da valutare in clinica per il COVID-19. Tra questi appare di particolare interesse la ribavirina, già approvata per uso clinico nel trattamento del virus dell'epatite C e del virus respiratorio sinciziale, e di recente entrata in sperimentazione per il COVID-19 (ClinicalTrials.gov; NCT04356677).

Scheda redatta da: Maria Cristina Gauzzi e Laura Fantuzzi, CN SG ISS

il 21 maggio 2020

Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE)

<https://doi.org/10.3390/microorganisms8050695>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Valutare il ruolo della somministrazione Tocilizumab (TCZ) in termini di ricovero nelle terapie intensive (TI) e tasso di mortalità nei pazienti con forme gravi di polmoniti da COVID-19 arruolati nel SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE).

Metodologia

Nello studio, 21 pazienti che ricevevano TCZ erano abbinati ad altrettanti pazienti che ricevevano lo SOC (combinazione di idrossiclorochina, azitromicina e dosi profilattiche di eparina a basso peso molecolare). Differenze tra i gruppi erano calcolate usando la regressione logistica. Outcome secondary includevano dati clinici e di laboratorio.

Risultati

TCZ è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega ad entrambe le forme del recettore per IL-6. Dati preliminari di uno studio condotto in Cina in cui 21 pazienti affetti da COVID-10 grave erano trattati con TCZ avevano mostrato un miglioramento dei reperti radiologici, con riduzione della febbre e della necessità di ossigeno nei pazienti trattati. Non si sono verificati eventi avversi. I dati preliminari nello studio qui descritto mostrano che il trattamento con TCZ non modifica in maniera significativa il ricovero in terapia intensiva (OR 0,11; 95% CI *between* 0,00 and 3,38; $p = 0,22$) né la mortalità a 7 giorni (OR 0,78; 95% CI *between* 0,06 and 9,34; $p = 0,4$) se paragonato alla SOC. ALT è aumentato nel corso del trattamento, ma non si sono osservati danni epatici gravi.

Rilevanza

Nello studio, TCZ non influenza significativamente il ricovero in TI né la mortalità a 7 giorni. I dati non possono essere generalizzati a pazienti in una fase più precoce della malattia.

Scheda redatta da: Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 21 maggio 2020

Nature 581, 120 (2020)

Coronavirus drugs trials need scale and collaboration

<http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01391-9>

Articolo X Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Ribadire l'importanza di condurre trial clinici randomizzati controllati e ben disegnati, con un numero elevato di pazienti, affinché i risultati possano dare indicazioni chiare sull'efficacia delle terapie per COVID-19.

Metodologia

Vengono presi in considerazione i risultati di studi clinici tesi a valutare l'efficacia di alcune terapie in pazienti COVID-19, insieme a osservazioni personali dell'autore.

Risultati

Nell'emergenza di trovare una terapia efficace per COVID-19, sono stati condotti studi clinici di piccole dimensioni, dove non sempre era presente un gruppo di controllo e nei quali spesso i farmaci erano testati su un numero troppo piccolo di pazienti per dare risultati statisticamente significativi. Al contrario, per poter avere informazioni chiare circa l'efficacia di una terapia è necessario condurre trial clinici di ampi dimensioni, multicentrici, ben disegnati, i cui risultati devono essere comunicati in modo trasparente. Il Remdesivir rappresenta un esempio della confusione che si può creare. Un primo studio comprendeva 53 pazienti in gravi condizioni trattati con Remdesivir, di cui il 68% ha mostrato un miglioramento clinico (non era tuttavia un vero studio clinico, consisteva nell'osservazione dei pazienti trattati con Remdesivir, e mancava del gruppo di controllo). Successivamente uno studio clinico randomizzato e controllato condotto in Cina con 236 pazienti iniziali non ha dimostrato miglioramenti significativi nei pazienti trattati con Remdesivir (da notare che quando l'epidemia ha cominciato a diminuire non è stato più possibile arruolare pazienti la cui numerosità era probabilmente troppo bassa per evidenziare solo un lieve miglioramento delle condizioni cliniche). Gilead Science, la compagnia che produce Remdesivir e ne detiene il brevetto, quando ha comunicato i risultati di uno studio su 397 pazienti, trattati per 5 o 10 giorni, ha ammesso che non si potevano trarre conclusioni certe in quanto lo studio mancava del gruppo di controllo. I risultati preliminari di uno studio randomizzato controllato con placebo con 1063 pazienti del National Institute of Allergy and Infectious Diseases negli USA dimostrano che nei pazienti trattati con Remdesivir vi era una riduzione significativa dei giorni di ricovero ospedaliero rispetto ai pazienti trattati con placebo (11 vs 15). Tuttavia ancora non si conosce l'incidenza degli effetti indesiderati o se vi erano differenze tra il gruppo trattato e il gruppo placebo in termini di età o di condizioni cliniche. Altri esempi sono rappresentati da cloroquina e idrossicloroquina in quanto, a causa di studi non controllati e di piccole dimensioni, ancora non si è certi della loro efficacia nei confronti di COVID-19. Malgrado ciò, e malgrado i noti effetti cardiaci, leader mondiali come il presidente USA Donald Trump hanno alimentato la corsa all'accaparramento di questi farmaci. Vi è un modo diverso di condurre gli studi clinici: lo studio REMAP-CAP, ad esempio, è uno studio adattativo di grandi dimensioni teso a valutare l'efficacia contemporaneamente di diversi farmaci per COVID-19, che includerà più di 160 centri di 14 Paesi diversi, con un disegno innovativo e sofisticato che permetterà di includere, a studio iniziato, nuovi gruppi di trattamento o di rimuoverne altri. Lo studio era stato disegnato prima della pandemia per lo studio delle polmoniti ed è stato riadattato per COVID-19.

Rilevanza

Sebbene nelle fasi iniziali della pandemia può essere giustificato condurre piccoli trial esplorativi, è importante che in breve tempo si passi a privilegiare studi dai grandi numeri, multicentrici randomizzati e controllati in grado di generare risultati solidi che consentano di definire quali farmaci sono sicuri ed efficaci per il trattamento di pazienti COVID-19.

Scheda redatta da:

Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 21 maggio 2020

Y Wu, F Wang, C Shen et al., *Science*

A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc2241>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Dall'inizio della pandemia COVID 19 sono stati valutati tanti rimedi già sperimentati nella passata epidemia SARS, allo scopo di individuare quanto prima soluzioni efficaci. Data l'elevata somiglianza fra SARS-CoV e SARS-CoV-2, molti anticorpi monoclonali (mAb) neutralizzanti nati per combattere la SARS sono stati testati anche sul nuovo virus, ma non con il successo sperato; ciò implica una differenza fra il dominio RBD (dominio coinvolto nel legame con il recettore d'entrata cellulare (ACE2) di SARS-CoV e quello di SARS-CoV-2 che ha un impatto critico sulla reattività crociata degli mAb neutralizzanti. Quindi è determinante continuare a sviluppare nuovi mAb specifici per la regione RBD di SARS-CoV-2.

Metodologia

- Cellule B di memoria di pazienti COVID 19 sono state isolate usando il dominio RBD come antigene esca;
- le regioni VH e VL di singoli cloni B sono state amplificate e clonate indipendentemente in un vettore esprimente la regione costante per produrre IgG1 in HEK 293;
- la presenza di IgG1 nei supernatanti cellulari reattive per l'antigene RBD è stata analizzata mediante interferometria a bio-strato (BLI);
- la costante di dissociazione è stata calcolata mediante risonanza plasmonica di superficie (SPR);
- saggi di neutralizzazione sono stati condotti in cellule Vero E6;
- saggio di competizione sono stati condotti mediante BLI e analisi al FACS;
- analisi della struttura cristallina del complesso B38/RBD per studiare il legame molecolare mAb/antigene;
- saggi funzionali in modelli murini.

Risultati

Sono stati identificati 4 cloni, B5, B38, H2 e H4 specifici per RBD di SARS-CoV-2, ma non per RBD di SARS-CoV. Tutti i mAb neutralizzano SARS-CoV-2; B38 e H4, hanno anche un'attività neutralizzante sinergica tra loro, inibiscono completamente il legame di S al recettore ACE2 e legano due epitopi di RBD differenti ma parzialmente sovrapposti. H2 non inibisce il legame di S con ACE2 e B5 interferisce parzialmente nel legame fra S e ACE2. Nei topi trattati coi mAb si osserva una riduzione di RNA virale rispetto al controllo non trattato; una lieve polmonite nei topi trattati con H4 e nessuna lesione polmonare nei topi trattati con B38; polmonite interstiziale nei topi di controllo. L'analisi strutturale del complesso B38/RBD rivela che 18 dei 21 amminoacidi sull'RBD sono coinvolti nel legame con B38 e con ACE2, il che spiega perché B38 abolisce il legame tra RBD del SARS-CoV-2 e ACE2.

Rilevanza

La caratterizzazione degli epitopi sul dominio RBD di SARS-CoV-2 fornirà preziose informazioni per lo sviluppo di un vaccino e per lo sviluppo di piccole molecole o farmaci / inibitori peptidici. Gli stessi mAb neutralizzanti sono anche candidati promettenti per il trattamento profilattico e terapeutico contro il virus SARS-CoV-2, con un enorme valore aggiunto dato dalla loro attività sinergica che potrebbe limitare "l'escape" virale

Scheda redatta da: Michela Flego, CN SG, ISS

il 21 maggio 2020

Infante M. et al., *Journal of diabetes* 14 maggio 2020

Antihyperglycemic properties of hydroxychloroquine in patients with diabetes: risks and benefits at the time of COVID-19 pandemic

<http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.13053>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'idrossiclorochina (HCQ) possiede proprietà anti-iperglicemiche, e mostra un ruolo importante nella regolazione dell'omeostasi del glucosio, in quanto determina l'aumento della sensibilità all'insulina e della sua secrezione, e la riduzione dell'infiammazione sistemica. Durante la pandemia da COVID-19 sono stati utilizzati alcuni farmaci *off-label* in mancanza di terapie comprovate, tra cui anche la HCQ. Questo lavoro ha lo scopo di fare un bilancio tra i rischi ed i benefici della somministrazione di HCQ in pazienti diabetici, alla luce dello scenario della pandemia di COVID-19.

Metodologia

Rassegna di dati scientifici presenti in letteratura.

Risultati

Dati preclinici e clinici indicano che HCQ ha un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi del glucosio, in pazienti diabetici e non. L'uso di HCQ è associato inoltre ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare il diabete in pazienti non diabetici con malattie infiammatorie reumatiche. Studi preliminari hanno mostrato la sicurezza e l'efficacia di HCQ come agente anti-iperglicemico in pazienti affetti da diabete di tipo 2, per somministrazioni di breve durata, ma al momento non sono disponibili dei trials per somministrazioni del farmaco per un periodo di trattamento lungo. Oltre alle note controindicazioni dovute all'uso di HCQ, studi preclinici negli animali hanno evidenziato una serie di complicazioni che si possono verificare nei pazienti diabetici, come retinopatia, effetti cardiotossici ed effetti tossici sulla funzionalità renale. La somministrazione di HCQ è pertanto controindicata in caso di pre-esistenza di retinopatia/maculopatia, di cardiomiopatia, di neuropatia e di enzimopenia di G6PD.

Rilevanza

Dato che l'insorgenza del diabete negli ultimi anni ha raggiunto elevate proporzioni, risulta che il diabete rappresenti una delle maggiori patologie che possano coesistere nei pazienti affetti da COVID-19, i quali mostrano un elevato fattore di rischio per contrarre una forma acuta di infezione. Essendo note le eventuali complicazioni dell'uso di HCG nei diabetici, l'impiego di HCQ nei pazienti diabetici affetti da COVID-19 richiede quindi un'attenta valutazione del rischio/beneficio.

Scheda redatta da: Lucia Gaddini, CN RVF ISS

il 21 maggio 2020

Hung IF, et al., *Lancet* 2020; published online May 8

Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Valutazione dell'effetto della somministrazione della tripla combinazione interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, e ribavirin in pazienti ospedalizzati con COVID-19 lieve-moderata.

Metodologia

Studio di fase 2 open label randomizzato. Trattamenti in esame: tripla combinazione di interferone beta-1b (8 milioni UI (0-25 mg) a giorni alterni, lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg ogni 12 h, e ribavirin 400 mg ogni 12 h vs lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg ogni 12 h. Durata del trattamento: 14 giorni. **L'interferone beta-1b è stato somministrato solo ai pazienti che sono stati arruolati meno di 7 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, per un massimo di tre dosi entro la fine della prima settimana di sintomi.** Randomizzazione 2:1. Endpoint primario: tempo di negativizzazione per SARS-CoV-2 del tampone nasofaringeo analizzato con RT-PCR. Endpoint secondari: tempo per la risoluzione dei sintomi (score NEWS2=0), valutazione sequenziale insufficienza organi (SOFA score=0), mortalità a 30 gg, durata della degenza ospedaliera.

Risultati

127 pazienti con COVID-19 ricoverati in sei ospedali a Hong Kong. Età mediana dei pazienti: 52 anni (32-62), maschi: 54%. 86 pazienti assegnati al gruppo ricevente la tripla combinazione di farmaci, 41 pazienti assegnati al gruppo di controllo.

Tripla combinazione di farmaci vs terapia di controllo:

- riduzione significativa del tempo di negativizzazione del tampone faringeo (7 vs 12 gg)
- riduzione significativa del tempo per il raggiungimento del miglioramento della sintomatologia (NEWS score =0; 4 vs 8 gg)
- riduzione significativa della durata della degenza in ospedale (9 vs 14.5 gg).

Queste differenze erano determinate dal gruppo di pazienti arruolati nello studio a meno di 7 gg dall'insorgenza dei sintomi e che avevano ricevuto il trattamento con interferone beta-1b (52 pazienti) dal momento che il gruppo di pazienti arruolati dopo 7gg dall'insorgenza dei sintomi (34) e che avevano ricevuto lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg + ribavirin 400 mg non mostrava differenze significative rispetto al gruppo di pazienti di controllo (17) trattati con lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg.

Rilevanza

Questo è uno studio clinico controllato nel quale le variabili presenti negli studi retrospettivi ed osservazionali sono minimizzate. Rimane da valutare:

1. efficacia della terapia in pazienti con COVID-19 severa;
2. l'efficacia di interferone beta-1b da solo o in combinazione con altri farmaci per il trattamento di pazienti con COVID-19 gravi o in condizioni critiche rispetto al placebo.

Scheda redatta da:

Monica Boirivant, CN RVF ISS

il 21 maggio 2020

Wu Y, Li C, et al., *Cell Host Microbe*. 2020 May 12. pii: S1931-3128(20)30250-X

Identification of Human Single-Domain Antibodies against SARS-CoV-2

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413276/>

DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.023

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

La diffusione rapida e mondiale dell'epidemia da SARS-CoV-2 rende necessario lo sviluppo rapido ed efficiente di molecole a scopo terapeutico e profilattico contro l'infezione. Lo studio ha l'obiettivo di sviluppare una piattaforma versatile per il rapido isolamento di anticorpi SARS-CoV-2 e di identificare anticorpi in grado di neutralizzare l'infezione.

Metodologia

Gli autori costruiscono una libreria fagica anticorpale a singolo dominio (solo catena pesante variabile, VH) clonando le regioni determinanti la complementarità (CDR) 1,2 e 3 di catene pesanti di diverse librerie naive, nella struttura genica (framework) di uno specifico allele IGHV del gene della VH delle immunoglobuline umane, selezionato per avere delle caratteristiche fisiche simili ai nano-anticorpi camelidi, altamente stabili e solubili. Successivamente, la libreria ottenuta è stata utilizzata per selezionare anticorpi a singolo dominio umani usando come antigeni target il dominio legante il recettore (S-RBD) o l'intera proteina S1 di SARS-CoV2. Gli anticorpi ottenuti sono stati caratterizzati per la loro affinità di legame, per la regione dell'antigene riconosciuta e per la capacità neutralizzante e/o di interferenza con il legame con il recettore ACE2.

Risultati

- La libreria anticorpale sviluppata è altamente performante e permette di isolare diversi anticorpi specifici a singolo dominio VH solubili, stabili e molto piccoli (circa 15 kDa).
- Selezionando la libreria contro l'antigene S-RBD, sono state isolate 3 classi di anticorpi (A, B, C, in base alla regione riconosciuta), molti dei quali competono per il legame al recettore ACE2, ma che sorprendentemente non sono in grado di neutralizzare l'infezione. Un anticorpo non riconosce la proteina S1 intera, indicando che l'epitopo si trova in una regione criptica.
- Selezionando contro S1 intera sono state isolate ulteriori 2 classi di anticorpi (D ed E) con capacità neutralizzante (che mostrano attività sinergica tra loro) che riconoscono la S-RBD senza competere con il recettore ACE2. Gli anticorpi della classe D competono anche con l'anticorpo CR3022 anti SARS-CoV che però non cross-neutralizza SARS-CoV-2.

Rilevanza

Lo studio offre diverse informazioni interessanti:

- La piattaforma per lo sviluppo di anticorpi qui descritta permette di ottenere velocemente anticorpi affini, piccoli e facilmente prodotti in sistema procariotico e che possono essere somministrati anche tramite inalazione per SARS-CoV-2.
- SARS-CoV-2 RBD mostra un profilo immunogenico (in vitro) unico in quanto, diversamente da SARS-CoV e MERS, gli epitopi dominanti non sono neutralizzanti. Gli epitopi neutralizzanti, invece, non necessariamente sono coinvolti nel legame con ACE2 e alcuni sono critici e collocati nell'interfaccia del trimero, pertanto accessibili solo da anticorpi di piccole dimensioni.
- Gli anticorpi neutralizzanti descritti possono essere sviluppati sia per terapia che per profilassi e le informazioni sugli epitopi di SARS-CoV-2 RBD possono essere utili per lo sviluppo di vaccini.

Scheda redatta da: Alessandra Mallano, CN SG ISS

il 21 maggio 2020

Kuipers MT et al.

G6PD deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine

<https://doi.org/10.1002/ajh.25862>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli autori descrivono il caso di un paziente affetto da diabete con mialgia e tosse secca, senza febbre, risultato positivo al COVID-19 con una progressiva e rapida diminuzione della saturazione di ossigeno tale da richiedere cure intensive, ventilazione meccanica ed inizio del trattamento terapeutico con cloroquina.

Metodologia

Viene descritto il trattamento con dose iniziale di 600 mg di cloroquina seguita da 300 mg due volte al giorno (per 5 giorni), ma dopo soltanto 12 ore si evidenziava la presenza di una grave emolisi con diminuzione dei livelli di emoglobina ed un aumento importante di metemoglobina. Si sospendeva il trattamento con cloroquina e si somministravano 3 unità di emazie nei due giorni successivi. Si sospettava pertanto la presenza di un deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) eritrocitaria e si effettuavano le indagini di laboratorio per determinare l'attività G6PD e la caratterizzazione della variante molecolare.

Risultati

La presenza di un deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi veniva confermata dal dosaggio dell'attività enzimatica che risultava essere molto bassa e dall'analisi genetica che dimostrava la presenza della G6PD A-, la variante africana. Il deficit di G6PD rende i globuli rossi più sensibili allo stress ossidativo e questo determina l'aumento di metemoglobina che non riesce a rilasciare ossigeno ai tessuti. Con la sospensione della terapia con cloroquina, si ha una normalizzazione del livello di metemoglobina e questo porta a concludere che un paziente con deficit di G6PD e positivo al COVID-19 in trattamento con la cloroquina non è in grado di contrastare lo stress ossidativo indotto sia dall'infiammazione che dalla terapia.

Rilevanza

Lo studio è estremamente rilevante perché l'uso diffuso *off-label* della cloroquina presenta un potenziale beneficio ma anche un rischio di danno e si consiglia cautela nell'uso della cloroquina come trattamento di COVID-19. Si dovrebbe escludere la presenza di un deficit di G6PD prima della somministrazione di cloroquina in pazienti con COVID-19.

Scheda redatta da:

Patrizia Caprari, CN CF ISS

il 21 maggio 2020

15 Drugs Being Tested to Treat COVID-19 and How They Would Work

<https://dx.doi.org/10.1038/d41591-020-00019-9>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna X altro Preprint

Obiettivo

Analisi di 15 diversi farmaci, già approvati o in corso di approvazione per altre patologie, attualmente in corso di studio per un eventuale riposizionamento per la terapia anti-COVID-19.

Metodologia

Per ogni farmaco vengono descritti gli studi attualmente in corso con particolare attenzione al rapporto costi/benefici.

Risultati

I farmaci testati per il riposizionamento ricadono in due categorie: quelli che hanno come target il ciclo di replicazione del virus, e quelli che mirano al controllo dei sintomi della malattia. **1-2) Cloroquina e idrossicloroquina**, inibitori della polimerasi, farmaci antimalarici, inibirebbero l'ingresso del virus bloccando la glicosilazione del recettore e, inibendo l'acidificazione endosomiale, abbattendo la produzione di proteine virali. Nonostante i risultati promettenti di studi iniziali, tuttavia inficiati da errori nel disegno del trial, altri studi non hanno mostrato risultati soddisfacenti. **3-4) Lopinavir e ritonavir**, inibitori della proteasi dell'HIV, inibiscono la proteasi 3-chymotrypsin-like. Studi clinici non hanno mostrato risultati soddisfacenti. Inoltre, mostrano effetti secondari non trascurabili. **5-6) Nafamostat e camostat**, utilizzati contro la pancreatite, sono inibitori di proteasi seriniche, come TMPRSS2. In vitro entrambi bloccano l'entrata del virus, e nafamostat è circa 15 volte più efficace di camostat. **7) Famotidine**, farmaco contro il bruciore di stomaco, antagonista del recettore H2. Agirebbe legando una proteasi papain-like codificata da SARS-CoV-2, riconosciuta come essenziale per l'ingresso di SARS-CoV. **8) Umifenovir**, farmaco antiinfluenzale, è ritenuto un antivirale di ampio spettro, sebbene manchino dati definitivi. Molecola idrofobica, legherebbe i lipidi di membrana del virus influenzando il trafficking cellulare del virus. **9) Nitazoxanide**, un tiazolide usato contro infezioni parassitiche, batteriche e virali. Nell'infezione da MERS-CoV blocca la maturazione della proteina N del nucleocapside virale che promuove la produzione delle particelle virali. **10) Ivermectin**, farmaco antiparassitario ad ampio spettro, in COVID-19 agirebbe legando e destabilizzando le proteine di trasporto utilizzate per l'ingresso nel nucleo. In un studio multicentrico osservazionale sembra dare risultati promettenti. **11) Corticosteroidi**, farmaci immunomodulatori, inibiscono l'espressione di molti geni che codificano per molecole infiammatorie; potrebbero compensare la tempesta citochinica, ma l'uso a lungo termine è associato con malattie cardiovascolari e perdita di densità ossea; aumentano il rischio di altri tipi di infezioni. **12-13) Tocilizumab e sarilumab**, anticorpi monoclonali antagonisti del recettore dell'interleuchina IL-6, utilizzati nel trattamento dell'artrite reumatoide. I risultati di uno studio randomizzato controllato appaiono promettenti. **14) Bevacizumab**, anticorpo monoclonale contro VEGF, utilizzato in una varietà di trattamenti anticancro. In COVID-19 potrebbe ridurre la permeabilità vascolare e conseguentemente diminuire la quantità di fluido che entra nei polmoni dei pazienti. **15) Fluvoxamina**, inibitore selettivo del reuptake della serotonina, farmaco antidepressivo utilizzato per trattare il disturbo ossessivo-compulsivo. Lega il recettore sigma-1 per spegnere la cascata infiammatoria dal reticolo endoplasmatico nelle cellule.

Rilevanza

Per ciascuno di questi farmaci sono necessari solidi trial clinici, ma questo è reso difficile dall'urgenza di avere terapie disponibili prontamente, tuttavia per arrivare a dei risultati conclusivi bisogna fare della buona scienza. Un problema è anche quello dei costi dei trial, in un momento in cui la maggiore parte dei fondi è drenata verso lo sviluppo di vaccini.

Scheda redatta da:

Marina Ceccarini, CN MR ISS

il 21 maggio 2020

Zheng Y et al., *Journal of medical virology* (2020)

Immunoregulation with mTOR inhibitors to prevent COVID-19 severity: A novel intervention strategy beyond vaccines and specific antiviral medicines

<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26009>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Gli autori si basano sull'assunto che la "tempesta citochinica" che caratterizza le forme severe di COVID-19 sia indotta da anticorpi cross-reattivi che determinano l'induzione dell'ADE (Antibody dependent enhancement). Partendo da questa ipotesi propongono l'utilizzo di inibitori di mTOR per ridurre lo sviluppo di ADE e prevenire quindi l'insorgenza di sintomatologie severe.

Metodologia

Vengono esaminate pubblicazioni e dati ottenuti in precedenza nel caso della SARS su l'associazione di ADE e tempesta citochinica per estrapolare informazioni utili a definire questo possibile legame.

Risultati

L'esperienza con i pazienti SARS indica che la presenza di IgG normalmente si evidenzia dopo 16 giorni mentre, in pazienti gravi, le IgG compaiono dopo soli 4 giorni. È stato evidenziato un effetto simile anche in pazienti COVID19. Da qui si origina l'ipotesi formulata dagli autori che prende in considerazione la memoria immunologica dei linfociti B diretta contro i coronavirus non patogeni o con bassa patogenicità (HCoV-229E, -OC43, -NL63, e -HKU1) presente in circa il 70% dei soggetti sani. Dal momento che, l'omologia tra SARS-CoV-2 e questi coronavirus responsabili dei comuni raffreddori è circa del 60%, è verosimile assumere che il rilascio di anticorpi diretti contro questi coronavirus da parte dei linfociti B della memoria, possa svolgere un ruolo patogenetico fin dalle prime fasi dell'infezione. Il complesso virus anticorpo può, ad esempio, promuovere l'internalizzazione del SARS-COV2 anche nei monociti e macrofagi attraverso il recettore Fc che riconosce la parte costante delle Ig. Tale internalizzazione, a sua volta, determina il rilascio di citochine pro-infiammatorie alimentando le condizioni favorevoli la "tempesta citochinica". Sulla base di queste ipotesi gli autori propongono di valutare il trattamento con rapamicina, una molecola in grado di regolare il processo autofagico coinvolto anche nella proliferazione dei linfociti B della memoria. Questo trattamento viene proposto per pazienti ad alto rischio per COVID-19 fin dalle prime fasi dell'infezione al fine di contrastare la produzione di anticorpi cross-reattivi e la conseguenziale ADE. A questo proposito, viene anche sottolineato il potere antivirale che molecole come la rapamicina possono esercitare sulla replicazione del MERS-CoV *in vitro* e che potrebbero rivelarsi valide anche per il SARS-CoV-2.

Rilevanza

L'autore propone il disegno di un trial clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo mirato a valutare gli effetti del trattamento con inibitori di mTOR (già in uso clinico come ad esempio sirolimus, everolimus e temsirolimus) in pazienti COVID-19 entro le prime due settimane dall'esordio dei sintomi. Tale trial consentirebbe di bloccare lo sviluppo dell'ADE e di migliorare l'esito del COVID19 in pazienti ad alto rischio.

Scheda redatta da: Eliana Marina Coccia e Marilena Paola Etna, DMI ISS il 21 maggio 2020

Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D et. al. *Journal of Clinical Virology*, published online 15 May 2020

Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104444>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Circa il 5% dei pazienti affetti da COVID-19 sviluppa una polmonite potenzialmente letale, che si verifica contestualmente all'aumento dell'infiammazione e alla cosiddetta "tempesta di citochine". Al fine di trattare efficacemente i pazienti in cui si riscontrano quadri clinici così gravi, si stanno valutando diverse strategie terapeutiche basate sull'uso degli inibitori delle citochine come il tocilizumab, inibitore del recettore per l'interleuchina-6 (IL-6). Tuttavia, la corretta selezione dei pazienti che maggiormente possono beneficiare di questo trattamento è poco chiara, e pertanto l'obiettivo di questo studio nasce dal bisogno di individuare i marcatori infiammatori che più precisamente possano dare indicazioni in tal senso.

Metodologia

Studio retrospettivo eseguito su 111 pazienti ospedalizzati con polmonite COVID-19 ricoverati in un solo centro ospedaliero durante il periodo che va dal 29 febbraio al 6 aprile 2020. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: 42 casi gravi, con caratteristiche prognostiche avverse tra cui livelli aumentati di Proteina-C-reattiva (CRP) e IL-6, sono stati sottoposti a trattamenti anti-citochine, principalmente tocilizumab (gruppo TOCI) e 69 pazienti trattati con le terapie di cura standard (gruppo SOC).

Risultati

Gruppo TOCI: i marcatori infiammatori dei pazienti introdotti in questo gruppo di trattamento presentavano linfopenia e livelli elevati di neutrofili, CRP e IL-6. Il 100% dei pazienti TOCI hanno ricevuto terapia anti-virale, ed il 40% ha anche ricevuto glucocorticoidi. I pazienti più gravi (62%) sono stati ventilati in terapia intensiva e non hanno avuto sostanziali miglioramenti con il trattamento con tocilizumab (7 pazienti su 26 hanno avuto necessità di rimanere ventilati a causa dell'assenza di miglioramento e 17 su 26 hanno sviluppato una superinfezione batterica). I decessi sono stati 3 ($17,8 \pm 10,6$ giorni, *follow-up* medio). Nei rimanenti 16 casi TOCI, i pazienti sono stati trattati con ventilazione non invasiva e si è avuto 1 caso di grave superinfezione batterica. Gruppo SOC: non vi sono stati decessi e complicanze batteriche.

Rilevanza

Con questi risultati si può evincere che nei casi di COVID-19 più gravi, quando i marcatori infiammatori sono troppo elevati, i pazienti trattati con terapie anti-citochine non dimostrano sostanziali effetti di miglioramento, e pertanto in questi studi randomizzati è fondamentale il tempo di inizio della terapia.

Scheda redatta da:

Paola Sestili, CNCF ISS

il 23 maggio 2020

Yan D, Liu X-Y, Zhu Y-nan, et al., *European Respiratory Journal*, Maggio 2020

Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in hospitalised non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection

<https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/05/13/13993003.00799-2020.article-info>

DOI: 10.1183/13993003.00799-2020

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'articolo esamina i diversi fattori di rischio e l'efficienza del trattamento basato su lopinavir/ritonavir (LPV/r) sulla durata prolungata del "viral shedding" in pazienti COVID-19.

Metodologia

Lo studio riguarda 120 pazienti ricoverati nella città di Wuhan tra il 31 gennaio e il 9 marzo 2020. Sono raccolti dati demografici, clinici e di laboratorio di tutti i pazienti inclusi. Tutti i pazienti sono divisi, in base alla gravità dei sintomi, in casi definiti "general" (89), "severe" (30) e "critical". Tutti i dati dei pazienti sono esaminati due volte. L'identificazione del genoma virale è effettuata tramite Real-time RT-PCR su campioni ottenuti da tamponi faringei. La durata della produzione virale (viral shedding) è definita come l'intervallo tra la data dell'insorgenza dei sintomi e il momento in cui si ottengono due PCR consecutive con risultato negativo. Il trattamento LPV/r è somministrato due volte al giorno oralmente (400mg e 100mg) entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi. La produzione virale è considerata prolungata se si identifica il genoma virale per più di 23 giorni consecutivi. I fattori di rischio analizzati sono l'età (52 anni di media), il sesso (45% maschi), il fumo (10% fumatori) e diverse malattie concomitanti come diabete, ipertensione e malattie cardiache.

Risultati

Dei 120 pazienti 54 ricevono il trattamento con i corticosteroidi e 78 ricevono il trattamento LPV/r. La durata media di identificazione del genoma virale è di 23 giorni. In solo 5 pazienti (4,2%) l'RNA SARS-CoV-2 non era rilevabile entro 10 giorni, 46 (38,3%) negativo entro 20 giorni e 85 (70,8%) negativo entro 30 giorni dall'insorgenza dei sintomi. La maggior parte dei pazienti (86,7%) si è negativizzato entro 37 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e in un sottogruppo di 10 pazienti è stato possibile rilevare RNA di SARS-CoV-2 fino a 40 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Statisticamente l'età e la mancanza del trattamento LPV/r sono risultati i fattori di rischio associati alla prolungata produzione virale. Dei pazienti che ricevono il LPV/r la maggior parte appartiene alla categoria di pazienti "severe". La durata media di produzione virale nei pazienti LPV/r è di 22 giorni rispetto alla media di 28,5 giorni dei pazienti a cui il trattamento non è somministrato. Se i pazienti ricevono il trattamento oltre i 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi, la durata media della produzione virale è comparabile e vicina a quella dei pazienti che non lo ricevono.

Rilevanza

Lo studio dimostra, nonostante diverse limitazioni, che l'età e la mancanza del trattamento LPV/r entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi, sono fattori di rischio indipendentemente associati alla prolungata produzione virale. Quindi si suggerisce la terapia nella fase precoce della malattia.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 25 maggio 2020

Pinto D; Park YJ; Beltramello M; Walls AC; Tortorici MA; Bianchi S; Jaconi S; Culap K; Zatta et al.

Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a Human Monoclonal SARS-CoV Antibody

<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Isolamento di anticorpi monoclonali (mAb) neutralizzanti specifici per SARS-CoV-2. Malgrado l'elevata somiglianza fra SARS-CoV e SARS-CoV-2 alcuni dei più potenti mAb neutralizzanti SARS-CoV che legano il sito di legame della proteina S per il recettore ACE2, non sono riusciti a legare la proteina S di SARS-CoV-2. Data l'importanza dei mAb nella profilassi/terapia o nel design di vaccini nelle malattie infettive, è necessario svilupparne di nuovi specifici per SARS-CoV-2.

Metodologia

- I mAb sono stati isolati da cellule B memory immortalizzate con EBV di un individuo infettato da SARS-CoV nel 2003. I supernatanti sono stati esaminati in citofluorimetria su CHO esprimenti la proteina S di SARS-CoV-2 e SARS-CoV in trasfezione transiente.
- affinità e avidità sono state misurate con interferometria a biostrato.
- analisi delle funzioni effettrici.
- saggi di neutralizzazioni con pseudovirus di tipo MLV (virus della leucemia murina) e con virus autentico.
- analisi strutturale del complesso fab/trimerico dell'ectodomio S di SARS-CoV-2 mediante Crio microscopia elettronica.

Risultati

Sono stati identificati alcuni mAb, fra questi:

- S309 neutralizza potentemente SARS-CoV-2 e SARS-CoV in forma di pseudovirus e il SARS-CoV-2 in forma di virus autentico; S304 e S315 neutralizzano debolmente gli pseudovirus.
- S309 e S306 possono attivare meccanismi effettrici del sistema immunitario: ADCC mediata da NK, e ADCP da monociti.
- S309 non compete con la proteina S nel legame con il recettore ACE2 e riconosce un epitopo contenente glicano che viene conservato all'interno del sottogenere sarbecovirus.
- l'attività neutralizzante di S309 è stata analizzata in combinazione con altri mAb neutralizzanti che reagiscono su siti antigenici differenti. La neutralizzazione aumenta sinergicamente anche se gli altri mAb hanno una potenza neutralizzante inferiore a S309.

Rilevanza

È un mAb neutralizzante potente, efficace, con un meccanismo di azione indipendente dall'inibizione di legame di S con ACE2. L'epitopo riconosciuto contiene un glicano conservato nel sottogenere sarbecovirus, pertanto potrebbe (virtualmente) neutralizzare molti altri sarbecovirus zoonotici e può lavorare sinergicamente con altri mAb anche meno potenti. I mAb neutralizzanti possono essere usati per la profilassi in soggetti ad alto rischio di esposizione o come terapia post-esposizione per limitare o trattare forme gravi di malattia. I cocktail di mAb neutralizzanti oltre a potenziare l'effetto dei singoli mAb grazie alla sinergia dell'azione combinata, potrebbero anche limitare l'insorgenza di ceppi mutanti resistenti alla neutralizzazione.

Scheda redatta da:

Michela Flego, CN SG ISS

il 25 maggio 2020

Mehra M. R. et al., *The Lancet*, Maggio 2020

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Nell'articolo si vuole valutare l'utilizzo di una terapia basata su cloroquina e idrossicloroquina, da sole o combinate con un macrolide di seconda generazione (azitromicina o claritromicina) su pazienti COVID-19. Alcuni studi infatti suggeriscono che la somministrazione di queste due molecole con un macrolide conduce alla clearance virale.

Metodologia

Lo studio si basa su un'analisi di un registro "multinazionale" di casi trattati con questa terapia in 671 ospedali in 6 continenti. I pazienti sono soggetti ricoverati tra il 20 dicembre 2019 e il 14 aprile 2020 (dimessi o deceduti il 21 aprile). La conferma della positività al virus si ottiene dal saggio di RT-PCR o da sequenziamento (High-throughput) di campioni nasofaringei. Sono inclusi solo pazienti che hanno ricevuto la terapia entro 48 ore dopo la diagnosi. I pazienti vengono divisi in 4 gruppi in base al trattamento: cloroquina, idrossicloroquina, cloroquina con macrolide e idrossicloroquina con macrolide. Gli altri pazienti inclusi a cui i trattamenti non sono somministrati sono considerati controlli nello studio. Dei pazienti sono raccolti dati demografici, età, BMI, sesso, razza, etnia, continente di origine, eventuali terapie in uso ed eventuale comorbidità che include ipertensione, diabete, condizioni di immunocompromissione, malattie cardiache.

Risultati

Si vuole valutare l'associazione tra l'uso della terapia con il tasso di mortalità in ospedale e l'associazione tra la terapia e l'insorgenza di eventi di aritmia ventricolare. La media di permanenza in ospedale è di 9,1 giorni, l'11,1% dei soggetti muore in ospedale. Ciascuno dei regimi farmacologici di cloroquina o idrossicloroquina da solo o in combinazione con un macrolide è stato associato ad un aumentato rischio di insorgenza clinicamente significativa di aritmie ventricolari e aumento del rischio di morte in ospedale con COVID-19.

Rilevanza

Benché con alcune limitazioni sperimentali i risultati dello studio rilevano l'assenza di un qualsiasi beneficio nella somministrazione di idrossicloroquina o cloroquina con o senza macrolide. Questi regimi farmacologici non dovrebbero essere quindi usati prima di una conferma proveniente da studi clinici randomizzati.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 24 maggio 2020

Prevention and treatment of COVID-19 disease by controlled modulation of innate immunity

<https://doi.org/10.1002/eji.202048693>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

L'articolo ha come scopo quello di esaminare, passando in rassegna diversi studi sui SARS-coronavirus, l'attivazione dell'immunità innata come risposta antivirale dell'ospite, e le risposte anti-infiammatorie in grado di ridurre la "Cytokine storm" (citochine pro-infiammatorie secrete dai macrofagi negli alveoli) e il danno al tratto respiratorio.

Metodologia

Vengono descritti studi sull'attivazione dell'immunità innata durante le infezioni di diversi coronavirus. Uno studio di espressione genica tramite microarray delle PBMCs di pazienti con infezione da SARS-CoV-1, uno studio sui livelli delle citochine e delle T cells in pazienti "COVID-19 severo". Per valutare l'attivazione di un'immunità innata non specifica antivirale è riportato uno studio che si basa sul vaccino contro la tubercolosi (BCG), sono riportati inoltre studi sull'utilizzo di molecole che stimolano l'immunità innata a diversi livelli, studi che dimostrano il potenziale terapeutico di alcuni tipi di IFNs immunomodulatori. Infine l'articolo esamina gli effetti delle terapie basate su cloroquina, idrossicloroquina, azitromicina e anticorpi anti IL-6 sull'attivazione dell'immunità innata.

Risultati

Lo studio di microarray rivela un'elevata espressione di geni induttori della risposta infiammatoria innata. Il paziente "COVID-19 severo" invece mostra alti livelli di espressione delle citochine IL-2R, IL-6, IL-10, e TNF- α , e ridotto numero di CD4+ e CD8+ T cells. Si può quindi pensare di intervenire terapeutamente per promuovere una più forte attivazione delle risposte innate. IL BCG sembra proteggere da alcuni virus influenzali per questo è già in corso uno studio che prevede l'utilizzo di questo vaccino modificato geneticamente contro l'infezione da SARS-CoV-2. Possono essere utilizzati anche molecole immunostimolanti, come gli agonisti dei recettori TLR, RIG-I e NOD. L'uso di IFNs di tipo 1 attiva le NK cells e la risposta antivirale mediata dalle cellule T helper. Per lo stesso motivo viene proposto l'utilizzo di citochine ricombinanti, come l'IL-22. La terapia tramite cloroquina e idrossicloroquina sopprime l'attivazione dei TLR ma sembra sia prematuro pensare al loro utilizzo come terapia specifica. L'azitromicina aumenta l'espressione di IFNs. Il tocilizumab, anticorpo anti IL-6 è stato approvato in Cina come trattamento e si pensa che trovare una molecola diretta non contro l'IL-6 ma contro il suo recettore potrebbe maggiormente ridurre la risposta infiammatoria che causa danno tissutale.

Rilevanza

In attesa dello sviluppo di un vaccino COVID-19, ci possono essere altri interventi terapeutici, in fase di test ed altri da sviluppare, mirati all'attivazione di una risposta immunitaria innata che contrasti la risposta infiammatoria conseguente all'infezione e favorisc la guarigione.

Scheda redatta da: Fabio Magurano e Silvia Gioacchini, DMI ISS

il 24 maggio 2020

Cassandra Calabrese, Prabalini Rajendram, Gretchen Sacha, Leonard Calabrese, Cleveland Clinic Journal of Medicine May 2020

Practical aspects of targeting IL-6 in COVID-19 disease

<https://www.ccjm.org/content/early/2020/05/12/ccjm.87a.ccc018>

DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc018

Articolo X Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Scopo della review è fornire informazioni su quando usare i farmaci che bloccano l'IL-6, e come utilizzarli in modo sicuro, nel trattamento di malattia grave COVID-19. Infatti, al momento ci sono dei Clinical trials ufficiali in corso, ma i risultati non sono ancora noti. Attualmente i farmaci che bloccano l'attività della IL-6 (in particolare il tocilizumab), sono prescritti *off label*, il che significa che non ci sono indicazioni ufficiali certificate per usare il farmaco nel trattamento del COVID-19.

Metodologia

La review riporta i casi noti fino ad aprile 2020, sull'uso del Tocilizumab, pur mettendo in evidenza le controindicazioni del farmaco e gli effetti collaterali, quali: perforazione intestinale, leucopenia, trombocitopenia, aumento delle transaminasi. Non è noto se il farmaco è rischioso in gravidanza o per l'allattamento.

Risultati

La review riporta i risultati di due studi su un gruppo ristretto di pazienti (una ventina per studio). Nel primo studio 21 pazienti sono stati trattati, con una singola dose di 400 mg, e solo tre hanno ricevuto una seconda dose (per febbre molto alta). I pazienti erano affetti da malattia molto severa (81%), i restanti gruppi presentavano malattia critica (19%), e il 10% era già in ventilazione assistita. Al momento della scrittura del testo 19 pazienti erano stati dimessi e nessuno era morto. Nel secondo 15 pazienti sono stati trattati, con una dose fino a 600 mg. In questo caso 5 pazienti hanno ricevuto una seconda dose, 8 in concomitanza con Metilprednisolone. Tre pazienti su 15 sono morti. Anche se sembra che la terapia abbia funzionato, occorre far rilevare che non c'è un gruppo di controllo, ovviamente.

Rilevanza

La review può fornire un'indicazione su come usare tocilizumab *off-label*, fornire un'indicazione sulla dose massima da usare (tra i 600 e gli 800 mg) e altre raccomandazioni, e sul fatto che normalmente una sola somministrazione è consigliabile e al massimo, in casi gravi, si può somministrare una seconda volta. Tuttavia, anche se gli effetti collaterali sono elencati per il farmaco in caso di uso prolungato come nelle artriti, e nella malattia da terapia CAR-T, in realtà i medici sono tenuti a tenerli comunque in considerazione. Questi dati sono validi fino ai risultati dei trials ufficiali, attualmente in corso.

Scheda redatta da: Loredana Frasca, CN RVF ISS

il 25 maggio 2020

Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.025>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Al fine di indentificare un trattamento terapeutico efficace contro il SARS-CoV-2, gli autori hanno individuato mediante una tecnica altamente innovativa un anticorpo neutralizzante (denominato BD-368-2) che si è dimostrato avere efficacia sia terapeutica che profilattica in vivo su topi transgenici che esprimono il recettore ACE2 umano.

Metodologia

Mediante uno screening di high-throughput single-cell RNA and VDJ sequencing su più di 8500 cloni di linfociti B isolati da 60 pazienti COVID convalescenti, i ricercatori hanno identificato 14 anticorpi IgG1 con alta affinità di legame alla proteina Spike del nuovo Coronavirus. Di questi ne hanno caratterizzato dal punto di vista strutturale uno in particolare denominato BD-368-2 capace di legarsi ad alta affinità con la regione RBD (receptor-binding domain) della proteina Spike, ovvero alla regione mediante la quale il virus lega il recettore ACE2 espresso sulle cellule che verranno infettate. Dopo aver amplificato e purificato *in vitro* l'anticorpo BD-368-2 gli autori hanno verificato la sua efficacia nel limitare gli effetti citopatici del SARS-CoV-2 su cellule VERO. Infine, hanno confermato *in vivo* la capacità neutralizzante dell'anticorpo, utilizzando topi transgenici esprimenti il recettore ACE2 umano infettati dal SARS-CoV-2.

Risultati

A partire dal plasma di pazienti COVID convalescenti, utilizzando metodiche all'avanguardia, gli autori sono riusciti ad isolare e a caratterizzare un anticorpo specifico per il SARS-CoV-2 che hanno denominato BD-368-2. Mediante appositi saggi *in vitro* e *in vivo* è stata dimostrata la capacità neutralizzante dell'anticorpo nei confronti del nuovo Coronavirus. Inoltre, le modalità con cui sono stati condotti gli studi *in vivo* e i risultati ottenuti, suggeriscono che l'anticorpo, potrebbe essere utilizzato sia per il trattamento della forma acuta della COVID-19, sia come misura preventiva di breve termine.

Rilevanza

Sulla base dei dati riportati dagli autori si può affermare che l'anticorpo BD-368-2 ha le potenzialità per essere un farmaco efficace contro il COVID-19. Gli autori suggeriscono che l'anticorpo possa essere utilizzato sia nel trattamento dei pazienti affetti sia come misura preventiva in persone particolarmente a rischio d'infezione come gli operatori sanitari o persone a stretto contatto con un soggetto positivo. Tale aspetto potrà essere confermato solo attraverso rigorosi studi clinici.

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

il 25 maggio 2020

Wang Y et al., *The Lancet* April 2020

Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, volto a valutare gli effetti della somministrazione intravenosa di remdesivir (GS-5734) in pazienti ricoverati in ospedale con una forma grave di COVID-19.

Metodologia

Studio multicentrico randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 10 ospedali dell'Hubei, Cina. I pazienti eleggibili erano adulti di età ≥ 18 anni, ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2 confermata da esami di laboratorio, con un intervallo dall'inizio dei sintomi all'arruolamento di 12 giorni o meno, saturazione di ossigeno del 94% o meno o un rapporto di pressione parziale di ossigeno arteriosa sulla frazione di ossigeno inspirata di 300 mm Hg o meno, e polmonite confermata radiologicamente. I pazienti sono stati assegnati random in un rapporto di 2:1 a remdesivir intravena (200 mg il primo giorno, 100 mg dal giorno 2 al giorno 10, in singola infusione giornaliera) o allo stesso volume di placebo. L'uso concomitante di lopinavir-ritonavir, interferone e corticosteroidi era permesso. L'end point primario era il tempo di miglioramento clinico fino a 28 giorni, definito come il tempo dalla randomizzazione al punto di declino di due livelli su una scala di 6 punti di stato clinico (da 1=dimesso a 6=morte) o dimesso vivo, quale di questi veniva prima. L'analisi primaria veniva fatta sulla popolazione intention-to-treat (ITT) e l'analisi sulla safety veniva fatta su tutti i pazienti che avevano iniziato il trattamento loro assegnato.

Risultati

Tra il 6 febbraio e il 12 marzo 2020 sono stati arruolati e assegnati random a un gruppo di trattamento 237 pazienti (158 al remdesivir e 79 al placebo); un paziente nel gruppo del placebo che ha abbandonato lo studio dopo la randomizzazione non è stato incluso nella popolazione ITT. L'uso di remdesivir non associava con una differenza nel tempo di miglioramento clinico (hazard ratio 1,23, 95% CI 0,87-1,75). Sebbene non statisticamente significativo, i pazienti che hanno ricevuto remdesivir hanno mostrato un tempo di miglioramento clinico più veloce di quelli trattati con placebo, con una durata dei sintomi di 10 giorni o meno (hazard ratio 1,52, 0,95-2,43). Eventi avversi sono stati riportati in 102 (66%) dei 155 trattati con remdesivir rispetto ai 50 (64%) dei 78 trattati con placebo. Fra i pazienti che a causa degli effetti avversi hanno interrotto prima il trattamento, 18 (12%) erano in trattamento con remdesivir contro 4 (5%) in trattamento con il placebo

Rilevanza

I risultati ottenuti in questo studio mostrano che il trattamento con remdesivir su pazienti adulti ricoverati per forme gravi di COVID-19 non porta a benefici clinici statisticamente significati. Tuttavia, saranno necessari studi più grandi per verificare la riduzione numerica nel numero di giorni necessari ad un miglioramento clinico osservata nei pazienti trattati precocemente con remdesivir.

Scheda redatta da: Marina Ceccarini , CN MR ISS

il 22 maggio 2020

Yang Y. *Lancet* 2020

Use of herbal drugs to treat COVID-19 should be with caution

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31143-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31143-0)

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Corrispondenza

Obiettivo

Denunciare l'uso di alcuni estratti di piante medicinali registrati, in uso nella medicina tradizionale cinese, per il trattamento di pazienti COVID-19 in assenza di sufficienti evidenze di efficacia e sicurezza.

Metodologia

Considerazioni personali dell'autore in seguito alla decisione delle autorità regolatorie cinesi di allargare le indicazioni di alcuni estratti di piante medicinali registrati per includere i sintomi di COVID-19.

Risultati

È stato recentemente comunicato dalle autorità cinesi che tre estratti di piante medicinali registrati sono stati inseriti tra i trattamenti per Covid-19, in quanto sarebbero in grado di attenuare efficacemente alcuni sintomi quali febbre, tosse e fatigue, e di ridurre i rischi di sviluppare una forma grave di malattia. Tuttavia fino ad ora non vi sono studi clinici con estratti di piante medicinali pubblicati su riviste scientifiche internazionalmente riconosciute. L'approvazione di questi farmaci sulla base di studi *in vitro* o su evidenze cliniche di tipo aneddotico potrebbe avere conseguenze preoccupanti. Recentemente sono stati ritirati alcuni lotti di un estratto a base di erbe utilizzato per il trattamento di pazienti Covid-19 in quanto si sono verificati numerosi eventi avversi. Sebbene in uso da anni, quando somministrati a pazienti con altre patologie e in associazione ad antivirali, antibiotici e immunosoppressori, la sicurezza di questi estratti di piante medicinali deve essere attentamente riconsiderata. Un altro aspetto importante è l'efficacia, che deve essere dimostrata in trial clinici che abbiano come endpoint mortalità, numero di giorni per ottenere un miglioramento clinico e numero di giorni in terapia intensiva. Il meccanismo d'azione rappresenta un altro problema: anche se per alcuni un effetto antivirale ed antinfiammatorio è stato dimostrato *in vitro*, questi estratti di piante medicinali contengono diversi principi attivi di cui spesso non si conosce il meccanismo d'azione. Non avendo obbligo di prescrizione medica, quando è stato dichiarato che alcuni estratti di piante medicinali potevano essere utilizzati per il trattamento di COVID-19, molte persone li hanno assunti per automedicazione, ritardando in molti casi la diagnosi, l'inizio di una terapia più appropriata e ostacolando gli sforzi del governo di testare, tracciare e isolare i malati.

Rilevanza

Visto che farmaci convenzionali quali lopinavir, ritonavir, cloroquina e idrossicloroquina non hanno dato i risultati sperati, si potrebbero considerare alcuni componenti di estratti di piante medicinali, in uso nella medicina tradizionale cinese, come possibile strategia terapeutica per COVID-19. Tuttavia si dovrebbe porre maggiore attenzione alla conduzione di studi tesi a valutarne l'efficacia e la sicurezza, e il parere finale dovrebbe essere basato esclusivamente su solide evidenze scientifiche. Negli ultimi anni il governo cinese ha investito enormi quantità di denaro per promuovere la modernizzazione e la standardizzazione della medicina tradizionale, incentivando studi di ricerca di base e di ricerca clinica, ma queste ultime decisioni delle autorità regolatorie hanno riportato la situazione indietro di molti anni.

Scheda redatta da:

Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 24 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' and above the word 'VACCINI'.

area

VACCINI

Alam N. et al., *Nature Reviews. Microbiology* May 2020

A Spike With Which to Beat COVID-19?

<https://doi.org/10.1038/s41579-020-0383-2>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Discutere l'importanza di studi strutturali sulla glicoproteina spike di SARS-CoV-2 per lo sviluppo di un vaccino efficace per COVID-19.

Metodologia

Lo studio della struttura delle proteine di SARS-CoV-2 sta ottenendo risultati con una velocità mai prima sperimentata. In particolare, il focus è concentrato sulla glicoproteina spike che lega il recettore ACE2, consentendo l'ingresso del virus.

Risultati

Le proteine spike dei coronavirus sono molecole trimeriche che presentano alla loro estremità un dominio di legame per il recettore (receptor-binding domains, RBDs). Durante l'entrata del virus, la spike va incontro a un riarrangiamento strutturale passando da uno stato pre-fusione a uno post-fusione. Studi di cryo-electron microscopy hanno evidenziato due stati conformazionali: una conformazione chiusa, con gli RBDs agganciati all'interno del trimero, e una conformazione aperta, con un singolo RBD alzato in posizione "up". Studi sulla struttura di un anticorpo neutralizzante legato al RBD di SARS-CoV hanno dimostrato che anticorpi reattivi contro SARS-CoV erano in grado di neutralizzare il nuovo virus, e che sieri policlonali contro SARS-CoV erano efficaci anche contro SARS-CoV-2. Due strategie, già utilizzate per un vaccino contro SARS-CoV, potrebbero essere applicate. La prima si basa sulla stabilizzazione della spike: negli individui vaccinati, verranno generati anticorpi verso lo stato pre-fusione della spike, prevenendo così il legame ad ACE2 e l'entrata nella cellula. Per questo scopo, sono state disegnate mutazioni sulla base della struttura, che fissano SARS-CoV nello stato pre-fusione. Con lo stesso metodo, si potrebbero disegnare strutture stabilizzate di SARS-CoV-2 promettenti per un vaccino. La seconda è quella di disegnare un vaccino contro il solo RBD: numerosi studi suggeriscono che questi anticorpi neutralizzanti contro un piccolo domain siano i più efficaci.

Rilevanza

La struttura della proteina spike di altri coronavirus, quali SARS-CoV e MERS, è stata precedentemente studiata. Se la spike di SARS-CoV-2 si dimostrasse, come sembra dai primi risultati, simile a quella di altri coronavirus, i risultati ottenuti in anni di studio su questi virus potrebbero essere applicati per la ricerca di un vaccino per SARS-CoV-2, velocizzandone il processo di sviluppo.

Scheda redatta da:

Marina Ceccarini, CN MR ISS

il 21 maggio 2020

Karamloo F, König R, *Allergy*. 2020 May 13

SARS-CoV-2 immunogenicity at the crossroads

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14360>

DOI: 10.1111/all.14360

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

La lettera è un'overview sui recenti risultati in merito alla funzione, struttura e immunogenicità della proteina spike (S), all'insorgenza di mutazioni e alle implicazioni sullo sviluppo di vaccini e terapie. La glicoproteina virale spike (S), presente in forma di trimero, si suddivide in una subunità N-terminale (S1), in grado di riconoscere il recettore dell'ospite mediante il dominio RBD (Receptor Binding Domain), e una C-terminale (S2), coinvolta nella fusione con la cellula target. L'ingresso di COVID-19 richiede il "priming" della proteina S da parte di proteasi cellulari, che tagliano al confine tra S1 e S2 e successivamente presso il sito S2'. La proteasi responsabile dell'attivazione sembra essere la serina proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2).

Metodologia

Riepilogo e considerazioni sulle conoscenze scientifiche al momento disponibili attinenti all'argomento, con particolare riferimento al confronto tra SARS-CoV e SARS-CoV-2.

Risultati

SARS-CoV-2, come SARS-CoV, si lega al recettore ACE2 per l'ingresso nella cellula ma con un'affinità più elevata. La proteina S di SARS-CoV-2 possiede un sito di taglio polibasico funzionale (furina), diversamente da SARS-CoV che ha solo un sito monobasico. Le proteasi ubiquitarie simili alla furina potrebbero contribuire, in aggiunta al TMPRSS2, all'entrata cellulare del virus. Cellule CD4+ di donatori sani sieronegativi sono reattive verso la parte S2, altamente omologa a quella dei coronavirus, ma non verso l'RBD, suggerendo una potenziale immunità cellulare preesistente diretta verso la parte S2. SARS-CoV-2 e SARS-CoV, sembrano non condividere epitopi neutralizzanti cross-reattivi all'interno di S1 o RBD (anticorpi SARS-CoV-2 e plasma infetto non reagiscono con gli RBD di SARS-CoV o MERS-CoV). Anticorpi indotti dalla proteina S di SARS-CoV hanno rivelato un certo grado di attività crociata neutralizzante verso SARS-CoV-2. Il bersaglio di questi anticorpi potrebbe essere la subunità S2. Modelli di predizione bioinformatica hanno rivelato alcuni epitopi immunodominanti all'interno dell'S2 riconosciuti dagli anticorpi neutralizzanti dei sieri dei pazienti convalescenti COVID-19 e con un alto grado di conservazione tra SARS-CoV e SARS-CoV-2. Inoltre, uno degli epitopi immunodominanti identificati comprende parte del peptide di fusione altamente conservato che suggerisce un potenziale pan-epitopo dei coronavirus. L'analisi di 86 genomi di SARS-CoV-2 da pazienti infetti, ha rivelato 8 mutazioni missenso nella proteina spike, 3 delle quali localizzate nell'RBD, suggerendo che il virus sta evolvendo rapidamente e sarà necessario verificare se le mutazioni influiranno sull'immunogenicità o sulla capacità di legame del recettore.

Rilevanza

Gli Autori sottolineano l'importanza di strategie di vaccinazione progettate per colpire epitopi immunodominanti della proteina spike, e in particolare della subunità S2, le quali potrebbero essere cross-protettive verso vari beta coronavirus e mutazioni virali emergenti.

Scheda redatta da:

Bianca Barletta, CN RVF ISS

il 21 maggio 2020

Michael S. Diamond and Theodore C. Pierson

The Challenge of Vaccine Development against a New Virus during a Pandemic

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.021>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

L'emergenza legata alla comparsa e rapida diffusione di un nuovo coronavirus, SARS-CoV-2, ha generato una pandemia globale ed ha destabilizzato le economie di diversi paesi in tutto il mondo. Gli eventi di questo scenario pandemico hanno inevitabilmente aperto la strada verso una sfida difficile, ovvero quella di sviluppare rapidamente un vaccino in grado di proteggere da SARS-CoV-2.

Metodologia

Gli autori descrivono come nel contesto pandemico, le strategie vaccinali che hanno funzionato nel caso di alcuni virus vicini alla famiglia dei coronavirus costituiscano delle piattaforme che possono promuovere lo sviluppo rapido di un vaccino contro SARS-CoV-2. Nel giro di qualche mese dalla pubblicazione della sequenza di SARS-CoV-2, diversi gruppi di ricerca hanno iniziato a lavorare su numerosi candidati vaccinali sia grazie all'esperienza acquisita nella messa a punto di vaccini contro SARS-CoV e MERS-CoV sia grazie alla conoscenza e allo sviluppo di piattaforme vaccinali ben caratterizzate. Vengono quindi descritte le diverse tipologie di vaccino contro SARS-CoV-2 che hanno avuto accesso alla sperimentazione sull'uomo.

Risultati

Sebbene i candidati vaccinali siano numerosi, bisogna però tenere presente che al momento non è disponibile un modello pre-clinico di infezione per SARS-CoV-2, per cui non abbiamo a disposizione dati che abbiano preventivamente dimostrato l'efficacia di questi candidati vaccinali in modelli animali. Insieme agli sforzi per lo sviluppo del prodotto, esiste un'altra sfida sostanziale legata alla necessità di svelare gli aspetti fondamentali della biologia del virus e dell'immunità a partire dall'immunogenicità delle proteine virali fino alle caratteristiche principali dell'immunità protettiva verso SARS-CoV-2.

Rilevanza

Lo sviluppo di un vaccino anti-virale efficace è una sfida generalmente guidata da decenni di studi mirati a comprendere gli aspetti fondamentali della biologia virale e della risposta dell'ospite a tale infezione. Questa via tradizionale non è percorribile per via della rapida emergenza che ha accompagnato la comparsa di SARS-CoV-2 e di conseguenza, dell'urgenza di un vaccino in grado di contenere possibili ondate stagionali dell'infezione. Comunque questo approccio non solo potrà generare una misura preventiva efficace, ma potrà fornire risposte fondamentali riguardo ai meccanismi di controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 da parte del sistema immunitario.

Scheda redatta da:

Marilena Paola Etna, DMI ISS

il 21 maggio 2020

Subbarao K. *Cell Host & Microbe* 2020 May

SARS-CoV-2: A New Song Recalls an Old Melody

<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.019>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

I virus che hanno causato l'epidemia di SARS nel 2002-03 e l'attuale pandemia di COVID-19 sono betacoronavirus correlati. Le importanti informazioni apprese e lo sviluppo di due vaccini SARS possono guidare la progettazione, i test e l'implementazione del vaccino contro SARS-CoV-2.

Metodologia

Nel lavoro vengono descritti i risultati raggiunti per SARS che possono essere utilizzati per lo sviluppo del nuovo vaccino COVID-19.

Risultati

È stato ampiamente dimostrato che lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nel siero di animali che hanno contratto l'infezione da SARS protegge dalla reinfezione e, soprattutto, il trasferimento passivo del loro siero conferisce protezione. Animali immunizzati con la proteina Spike di SARS hanno sviluppato una risposta anticorpale neutralizzante e sono protetti dalle reinfezioni. Questi risultati sono molto interessanti poiché le proteine Spike di SARS-CoV e SARS-CoV-2 sono correlate (73%) e condividono la specificità di legame con il recettore ACE2. Inoltre i pazienti che si sono ripresi dall'infezione SARS-CoV-2 hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti e, come nel caso di SARS-CoV, il trasferimento passivo di siero conferisce un certo grado di protezione. Due vaccini SARS sono stati valutati in studi clinici di fase 1. Il primo vaccino SARS-CoV era un vaccino a virus intero inattivato, sviluppato da Sinovac Biotech, il secondo un vaccino a DNA plasmidico ricombinante che codificava la glicoproteina Spike, sviluppato dal NIH. Entrambe i vaccini sono risultati sicuri e immunogenici ed inducevano un'immunità protettiva. Tuttavia, nessuno di questi vaccini, e nessuno dei numerosi vaccini SARS che hanno mostrato risultati promettenti negli studi preclinici, sono stati ulteriormente testati poiché la SARS non è più riemessa. L'esperienza raccolta è stata comunque rilevante per lo sviluppo di vaccini SARS-CoV-2. Gli studi per la SARS sono progrediti rapidamente, ma il ritmo per COVID-19 è molto più veloce. I primi studi clinici sui vaccini SARS-CoV-2 sono infatti iniziati entro 4 mesi dalla prima segnalazione del nuovo virus. Le informazioni raccolte con SARS sono state quindi utilizzate per accelerare gli studi e la ricerca su COVID-19.

Rilevanza

La velocità con cui SARS-CoV-2 si è diffusa in tutto il mondo, con l'elevato numero di casi, malati gravi e morti, è stata sbalorditiva. Tuttavia, i progressi tecnologici, uniti ad una costante ricerca, renderanno possibile lo sviluppo rapido del vaccino.

Scheda redatta da:

Roberto Delogu, CN CF ISS

il 21 maggio 2020

Smith T.R.F., Patel A., Ramos S. et al., Nature communications 11:2601, 2020

Immunogenicity of a DNA Vaccine Candidate for COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16505-0>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Valutare l'immunogenicità di un vaccino a DNA somministrato per via parenterale in due diversi modelli animali (topo e cavia domestica).

Metodologia

Gli Autori si avvalgono dell'esperienza maturata nella preparazione di vaccini a DNA contro MERS, SARS-CoV e Zika virus per produrre un vaccino costituito da DNA plasmidico codificante la proteina S (spike) di SARS-CoV-2. Per valutare l'immunogenicità di tale vaccino (INO-4800), due ceppi di topi, BALB/c e C57BL/6, sono stati vaccinati per via intramuscolare mentre le cavie (Hartley Guinea pig model) sono state immunizzate per via intradermica. Le risposte anticorpali (IgG) anti-proteina S sono state misurate nel siero con un test ELISA classico; la capacità degli anticorpi sierici di inibire il legame della proteina S al recettore ACE-2 è stata misurata mediante un test ELISA di tipo competitivo mentre la capacità degli anticorpi sierici di neutralizzare l'infezione virale di cellule target è stata valutata con un test di neutralizzazione. Nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL), le IgG anti-proteina S sono state dosate mediante un test ELISA classico. Le risposte cellulo-mediate sono state studiate nei linfociti della milza misurando la produzione di IFN-gamma.

Risultati

Nel siero dei topi e delle cavie è stato possibile rilevare anticorpi IgG anti-proteina S, dopo la somministrazione di una sola dose di vaccino. Sono state invece necessarie due dosi (nei topi) o tre dosi (nelle cavie) di vaccino per osservare un apprezzabile livello di anticorpi neutralizzanti e di anticorpi capaci di inibire il legame della proteina S al recettore ACE-2. Nel BAL, anticorpi IgG specifici per la proteina S sono stati rilevati dopo la somministrazione di due dosi di vaccino nei topi e di tre dosi nelle cavie. Per le risposte cellulo-mediate, è stata osservata la produzione di IFN-gamma da parte dei linfociti T, con una maggiore frequenza di linfociti T CD8+ produttori questa citochina rispetto ai linfociti T CD4+. Rilevanza I vaccini a DNA presentano numerosi vantaggi rispetto ai vaccini tradizionali: sono termostabili e non richiedono la catena del freddo per il trasporto e la distribuzione, sono sicuri e possono essere prodotti rapidamente su larga scala. Il vaccino a DNA plasmidico INO-4800 si è rivelato essere immunogenico nei modelli animali e capace di indurre risposte anticorpali e cellulo-mediate potenzialmente protettive. A seguito degli incoraggianti risultati ottenuti nei modelli preclinici, il vaccino INO-4800 è stato approvato per la sperimentazione clinica di Fase 1 nell'uomo.

Scheda redatta da: Mariarosaria Marinaro, DMI ISS

il 25 maggio 2020

Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124720307026>

DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107725

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

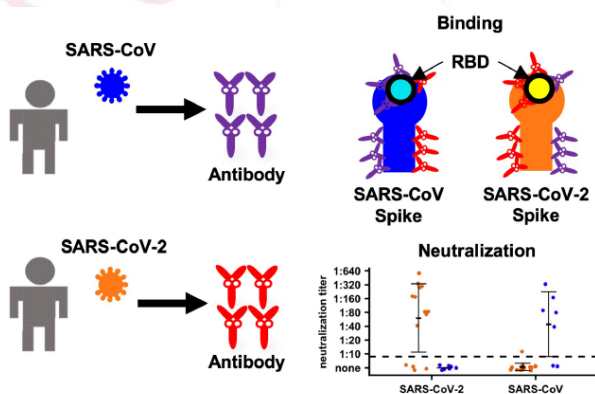
Obiettivo

Lo studio ha l'obiettivo di ottenere maggiori informazioni riguardanti il tipo di anticorpi prodotti durante l'infezione da SARS-CoV-2 e le differenze antigeniche tra SARS-CoV-2 e SARS-CoV, che sono filogenicamente molto vicini e condividono circa l'80% della sequenza genomica. Queste considerazioni sono importanti sia al fine di esplorare il ruolo degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 nel contrastare l'infezione sia per migliorare lo sviluppo di un vaccino più ampiamente protettivo possibile.

Metodologia

Gli autori analizzano tramite ELISA la cross-reattività dei sieri da 15 pazienti infettati da SARS-CoV-2 (prelevati tra 2 e i 22 giorni dopo l'inizio dei sintomi) e 7 infettati da SARS-CoV, sull'ectodominio della proteina spike S e la sola porzione legante il recettore (S-RBD) di entrambi i virus. Sieri da donatori sani sono stati usati come controllo. Successivamente i sieri sono stati testati a diverse diluizioni per la capacità di neutralizzare l'entrata dei virus di SARS-CoV-2 e SARS-CoV in cellule Vero6. Gli stessi esperimenti sono stati effettuati con i sieri prelevati da topi, infettati (tramite inoculo nella cavità nasale) o immunizzati (tramite iniezione peritoneale) con SARS-CoV-2 e SARS-CoV.

Risultati



1) L'infezione da SARS-Cov-2 induce anticorpi contro la proteina propria S e regione S-RBD nella maggior parte dei pazienti ed è stata evidenziata una cross-reattività con SARS-CoV, che però per la maggior parte è diretta contro regioni della proteina S diverse dalla RBD. Questo profilo di cross-reattività è confermato anche se si analizzano pazienti infettati da SARS-CoV. 2) Sebbene la cross-reattività sia stata osservata comunemente in questa coorte di pazienti, la cross-neutralizzazione virale è estremamente rara, soltanto un siero da SARS-CoV-2 su 15 aveva una debole capacità neutralizzante verso

SARS-CoV. Al contrario tutti i sieri positivi per SARS-CoV-2 S, erano in grado di neutralizzare, sebbene con titoli diversi, il proprio virus specifico. 3) Gli esperimenti di immunizzazione o infezione nei topi confermano sostanzialmente quanto osservato nei pazienti e anche il dato che SARS-CoV-2 necessita del recettore umano ACE2 per replicare al contrario di SARS-CoV che replica anche nel topo wild-type.

Rilevanza

Lo studio affronta la questione fondamentale della diversa antigenicità dei due virus molto simili, SARS-CoV-2 e SARS-CoV, in particolare delle loro proteine S, responsabili dell'entrata del virus nella cellula. In sostanza gli autori sottolineano che, nell'intento di sviluppare un vaccino più universale, contro coronavirus analoghi, è necessario tener conto del fatto che probabilmente epitopi così largamente cross-protettivi possono non essere comunemente riconosciuti dal repertorio anticorpale umano. Inoltre è necessario approfondire se questi anticorpi cross-reattivi, ma non neutralizzanti, possono essere comunque protettivi in vivo, oppure al contrario diventare addirittura dannosi, provocando il potenziamento anticorpo-mediato (ADE) dell'infezione, come già riportato in altri coronavirus.

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

area

ALTRO

COVID-19 and surface water quality: Improved lake water quality during the lockdown

<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139012>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio si propone di analizzare l'effetto del *lockdown* sui livelli di inquinamento del lago Vembanad in India. Numerosi studi sono stati condotti sui livelli di inquinanti atmosferici durante il *lockdown* imposto durante la pandemia di COVID-19, evidenziando un miglioramento complessivo, anche se solo temporaneo, della qualità dell'aria di molte città, per via dell'interruzione della produzione industriale e del traffico veicolare; poco indagati gli effetti sugli ambienti acquatici quali oceani, laghi, fiumi, acque sotterranee che, solitamente mostrano elevati livelli di inquinamento a causa delle attività antropiche.

Metodologia

L'inquinamento del lago Vembanad (India), prima e durante il *lockdown*, imposto in India a partire dal 25 marzo, viene valutato utilizzando come parametro la torbidità, correlata alla quantità di materiale particolato sospeso (SPM) misurato attraverso telerilevamento (*remote sensing*). Nello studio sono stati sviluppati diversi modelli empirici mediante relazioni lineari, log-lineari, non lineari ed esponenziali utilizzando la riflettanza rilevata nello spettro del visibile attraverso immagini satellitari (Landsat 8 OLI) come misura di SPM, prima e dopo il *lockdown* e nel periodo aprile 2013 - aprile 2020.

Risultati

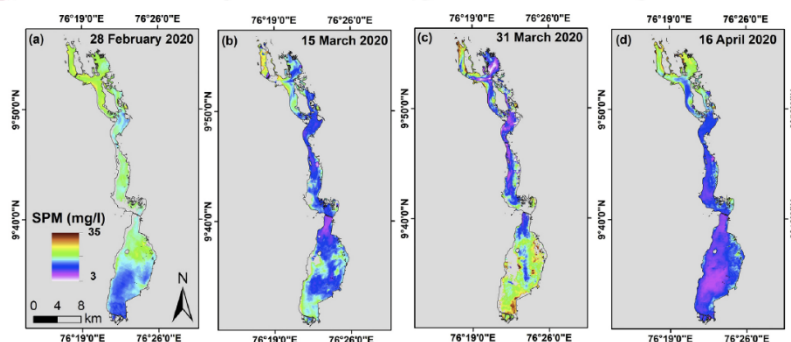


Fig. 2. Suspended particulate matter (SPM) concentrations estimated for the Vembanad lake on 28th February, 15th and 31st March, and 16th April 2020 (values in mg/l; violet is low and dark red is the highest concentration). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Nello studio sono riportati valori di SPM, suddividendo il lago in 20 zone, nelle date del 28 febbraio, 15 e 31 marzo, e 16 aprile 2020. In 18 delle 20 zone viene riportato una diminuzione generale di SPM, in particolare la concentrazione di SPM durante il *lockdown* risulta diminuita del 15,9% in media

(intervallo: 10,3–36,4%), con un valore massimo di diminuzione di 8 mg/l. Inoltre, i valori di SPM nel periodo aprile 2013 – aprile 2020 hanno evidenziato che ad aprile 2020 vengono registrati, in 11 zone, i valori più bassi riscontrati nell'intero periodo.

Rilevanza

L'articolo, sottolinea l'utilità dei dati satellitari per la stima del livello di inquinamento nel lago Vembanad e richiama la necessità di indagare anche altre tipologie di ambienti acquatici, utilizzando lo stesso approccio. Nel periodo pre- e durante il *lockdown* le immagini disponibili sono un numero limitato, ma gli autori si propongono di continuare lo studio nel periodo post-*lockdown*.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 21 maggio 2020

Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa274>

X Articolo Editoriale lettera Rassegna altro

Obiettivo

Lo studio definisce l'effetto della luce solare (simulata) sulla inattivazione del virus sospeso in saliva (simulata) e in terreno di coltura, determinando l'infettività di *droplets* contaminati depositati su lastre di acciaio inossidabile.

Metodologia

Culture di SARS-COV-2 a titolo noto [$1,5 \times 10^7 \pm 7,5 \times 10^6$ TCID₅₀/mL (n=15)] sono state diluite 1:10 in terreno di coltura *minimum growth medium* (gMEM) o in una soluzione di saliva simulata controllata per tonicità, pH e contenuto proteico. Per entrambe le matrici, aliquote di 5- μ L goccioline di sospensione virale poste su lastre d'acciaio, previa evaporazione della fase acquosa (30 min, RT), sono state sottoposte a luce solare simulata (con diverse intensità di irraggiamento), fino a 18 minuti, usando un tracciante per verificare possibili perdite dovute a rimozioni fisiche. Le prove sono state condotte in parallelo su lastre contaminate in analoghe condizioni, poste in condizioni di oscurità.

Risultati

Una limitata diminuzione della concentrazione di virus infettivo è stata evidenziata nella sospensione in gMEM ma non nella saliva simulata. I tassi di inattivazione nella saliva simulata variavano da quasi zero nell'oscurità a 0,15 log₁₀TCID₅₀ perdita/min (IC al 95%: da 0,13 a 0,16) al massimo valore di UVB. Registrato anche un tasso di decremento del 90% del virus infettivo ogni 6,8, 8,0 e 12,8 minuti per irradiazioni, rispettivamente di 1,6, 0,7 e 0,3 W/m². Una riduzione del 90% del virus infettivo è stato osservato in 14,3 e 17,6 minuti per irraggiamento UVB rispettivamente di 1,6 e 0,7 W/m². Il virus sospeso nella saliva simulata ha mostrato tassi di inattivazione per l'esposizione a qualsiasi livello di irraggiamento UVB, significativamente più veloci di quelli osservati nell'oscurità (P < 0,0001). Per i virus sospesi in gMEM, i tassi di inattivazione per l'esposizione a radiazioni UVB di 1,6 e 0,7 W/m² sono stati significativamente più rapidi di quelli osservati nell'oscurità (P ≤ 0,0033). I tassi di inattivazione per esposizione a un'irradiazione di 0,3 W/m² significativamente inferiori a quelli osservati per un'irradiazione di 1,6 W/m² (P = 0,014) - condizioni simili a quanto verificato per esposizione a 0,7 W/m² o oscurità (P ≥ 0,227). Non sono state osservate perdite significative di infettività nell'oscurità per tutta la durata del periodo di esposizione (P = 0,370).

Rilevanza

Lo studio è il primo a determinare che livelli UVB tipici della luce solare naturale inattivano rapidamente SARS-CoV-2 trasferito da *droplets* su superfici, con differenze significative rispetto all'intensità della luce e della matrice in cui è sospeso il virus. Con luce solare simulata rappresentativa delle condizioni a mezzogiorno nel solstizio d'estate a 40°N di latitudine, il 90% del virus infettivo è inattivato ogni 6,8 minuti nella saliva simulata essiccata sulle superfici. Lo studio pertanto dimostra che il potenziale di trasmissione del virus attraverso oggetti contaminati è significativamente ridotto nell'ambiente esterno in condizione di luce solare diretta, rispetto a quanto avviene in ambienti interni. I dati dimostrano anche che la luce solare naturale può essere efficace come disinfettante per materiali non porosi contaminati.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 22 maggio 2020

Sung-Jae Kim, Van-Giap Nguyen, Yong-Ho Park, et al., *Vaccines* 2020, 8, 220

A Novel Synonymous Mutation of SARS-CoV-2: Is This Possible to Affect Their Antigenicity and Immunogenicity?

<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8020220>

Articolo Editoriale lettera Rassegna altro Notizie e opinioni

Obiettivo

La glicoproteina spike (S) svolge un ruolo cruciale nell'ingresso virale e nella patogenesi. Pertanto, il gene S, che codifica per la glicoproteina S, è stato ampiamente utilizzato per l'analisi molecolare dei coronavirus, poiché questa influenza l'antigenicità e l'immunogenicità.

Metodologia

Per l'analisi filogenetica basata sul gene S, 144 sequenze di SARS-CoV-2 originate a livello globale da diversi paesi (Cina, Stati Uniti, Italia, Spagna, Giappone, Vietnam, Taiwan e Pakistan) sono state recuperate da GenBank. Nell'analisi filogenetica, sono stati confermati due sottotipi (SARS-CoV-2a e -2b).

Risultati

È interessante notare che in questo studio è stato trovato solo un cambiamento amminoacidico per distinguere i sottotipi SARS-CoV-2a e -2b, che esibivano rispettivamente Ala (D) e Gly (G) nella posizione amminoacidica 614 nel dominio S1 della proteina spike. Il virus si evolve costantemente per eludere il sistema immunitario dell'ospite con un processo di selezione positiva. SARS-CoV-2a include i ceppi cinesi confermati nel 2019, mentre SARS-CoV-2b solo i ceppi statunitensi confermati dopo il 2020. Sebbene ci fossero solo pochi mesi di differenza, la SARS-CoV-2b potrebbe essere una forma più evoluta. Se la mutazione D614G avrà un ruolo cruciale nel processo di selezione positiva, in futuro SARS-CoV-2b diventerà il tipo dominante. Mutazioni all'interno della regione S1 sono associate a cambiamenti nell'antigenicità e nella patogenicità virale. Infatti, la subunità S1 contiene numerosi epitopi di anticorpi neutralizzanti. Si ritiene che il cambiamento amminoacidico D614G alteri la conformazione di questi determinanti immunogenici; di conseguenza, questa regione non dovrebbe più fungere da epitopo in SARS-CoV-2b. Poiché le cellule B svolgono un ruolo importante nel riconoscimento dei patogeni e nella risposta immunitaria, l'eliminazione degli epitopi probabilmente ridurrà l'immunogenicità, ostacolando il riconoscimento del virus. Quindi, SARS-CoV-2b potrebbe avere una immunogenicità ridotta rispetto a SARS-CoV-2a. Inoltre, la mutazione del dominio S1 può indurre una diversa antigenicità e patogenicità tra i due sottotipi, che avranno quindi probabilmente caratteristiche sierologiche diverse.

Rilevanza

Saranno necessari ulteriori studi per questi due sottotipi. Per rispondere adeguatamente a questo nuovo virus, che costantemente si evolve per sfuggire al sistema immunitario dell'ospite, è importante una sorveglianza continua per determinarne l'adattamento evolutivo.

Scheda redatta da:

Roberto Delogu, CN CF ISS

il 25 maggio 2020

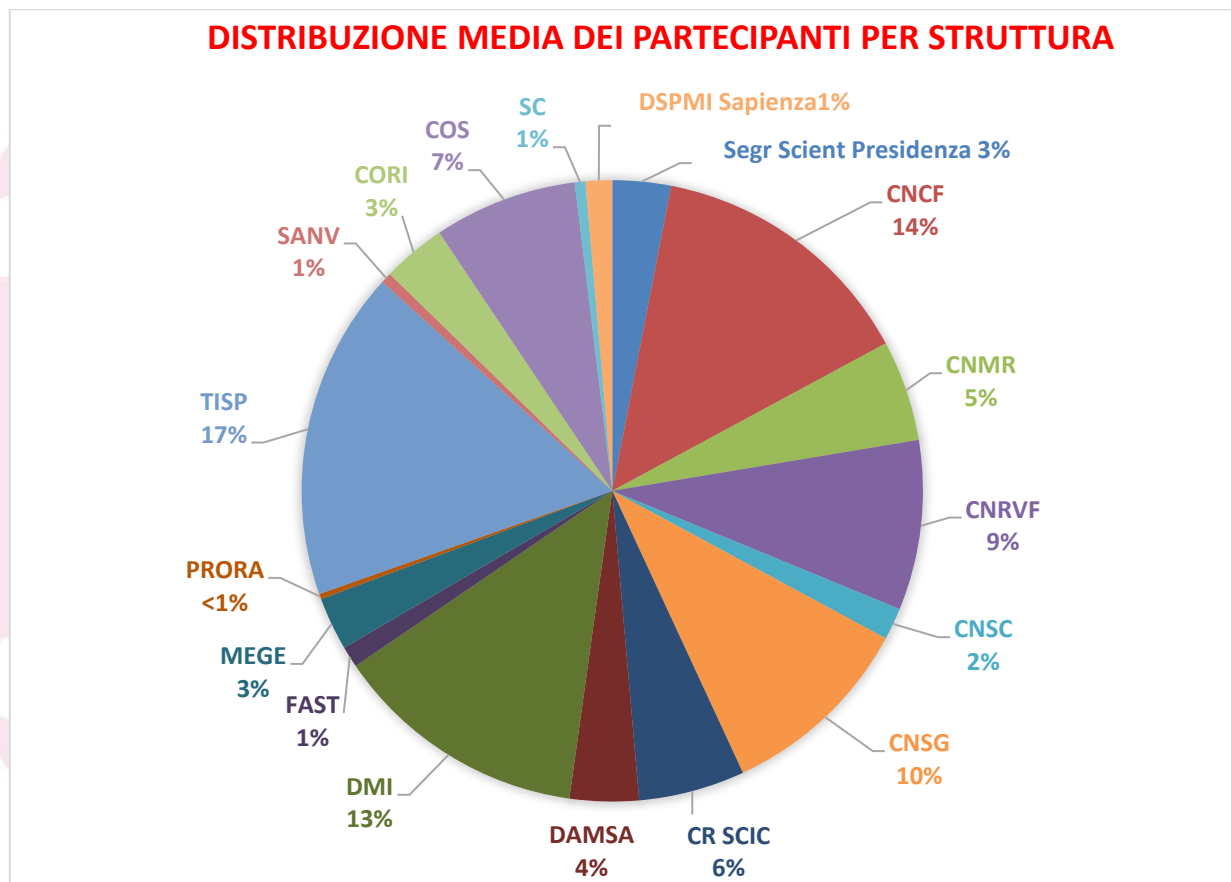


APPENDICE

PARTECIPAZIONE DEI RICERCATORI ISS NELLA PRODUZIONE DEI COVID•CONTENTS

Elaborazione di Sandra Morelli (TISP)

Questa appendice offre un quadro generale dell'impegno dei ricercatori ISS nella produzione dei COVID Contents. Si evince un impegno da parte di tutte le strutture ISS e la pluridisciplinarietà di interessi, una maggiore partecipazione femminile, una prevalenza di recensioni nell'area patologia e clinica.



CNMR	Centro nazionale per la salute globale
CNSC	Centro Nazionale Sostanze Chimiche, prodotti Cosmetici e protezione Consumatore
CNSG	Centro Nazionale per la salute globale
COFAR (CNCF)	Centro nazionale per il controllo e la valutazione dei farmaci
CORI	Servizio di Coordinamento e supporto alla ricerca
COS	Servizio Comunicazione Scientifica
CRSCIC	Centro di riferimento per le scienze comportamentali e la salute mentale
DAMSA	Ambiente e salute
DMI	Malattie infettive
DSPMI	Dipartimento Salute Pubblica Malattie Infettive, Sapienza
FARVA (CNRVF)	Centro nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci
FAST	Servizio grandi strumentazioni e core facilities
MEGE	Centro di riferimento per la medicina di genere
PRORA	Centro nazionale per la protezione dalle radiazioni e fisica computazionale
SANV	Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria
TISP	Centro nazionale per le tecnologie innovative in sanità pubblica
Segreteria Scientifica del Presidente	

FIGURA 1. Distribuzione media dei partecipanti per struttura ISS

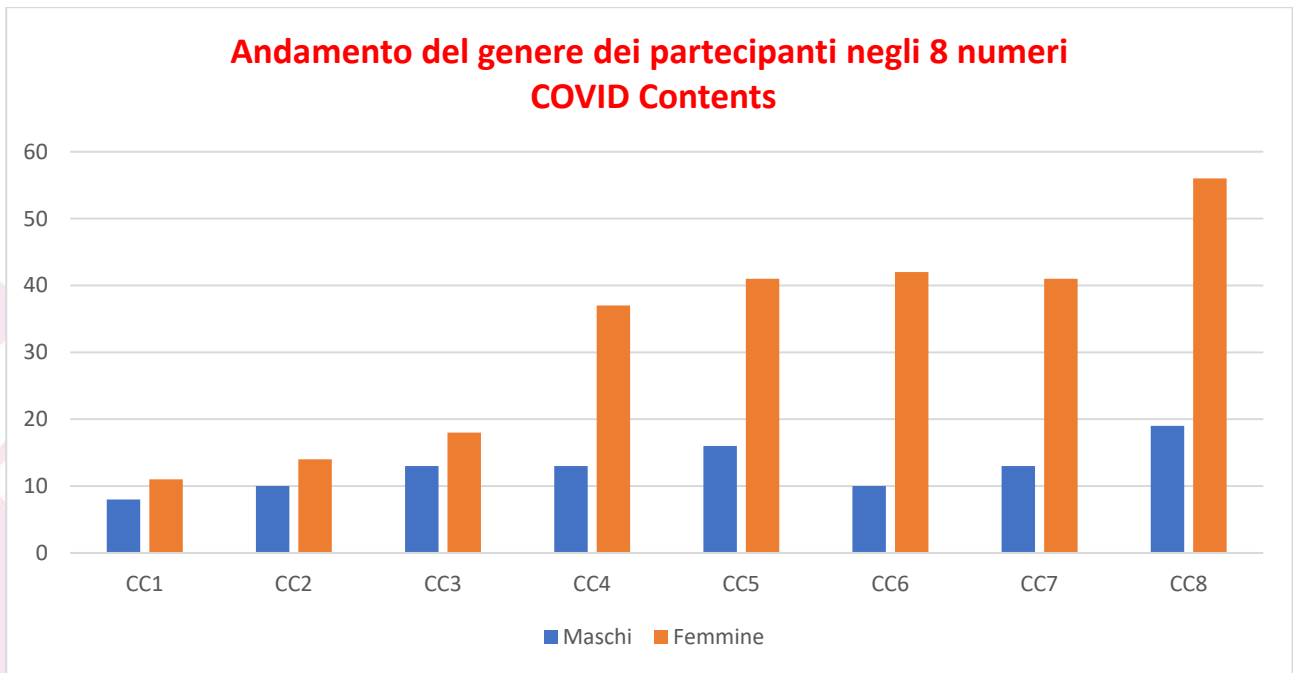


FIGURA 2. Andamento del genere dei partecipanti negli 8 numeri COVID Contents

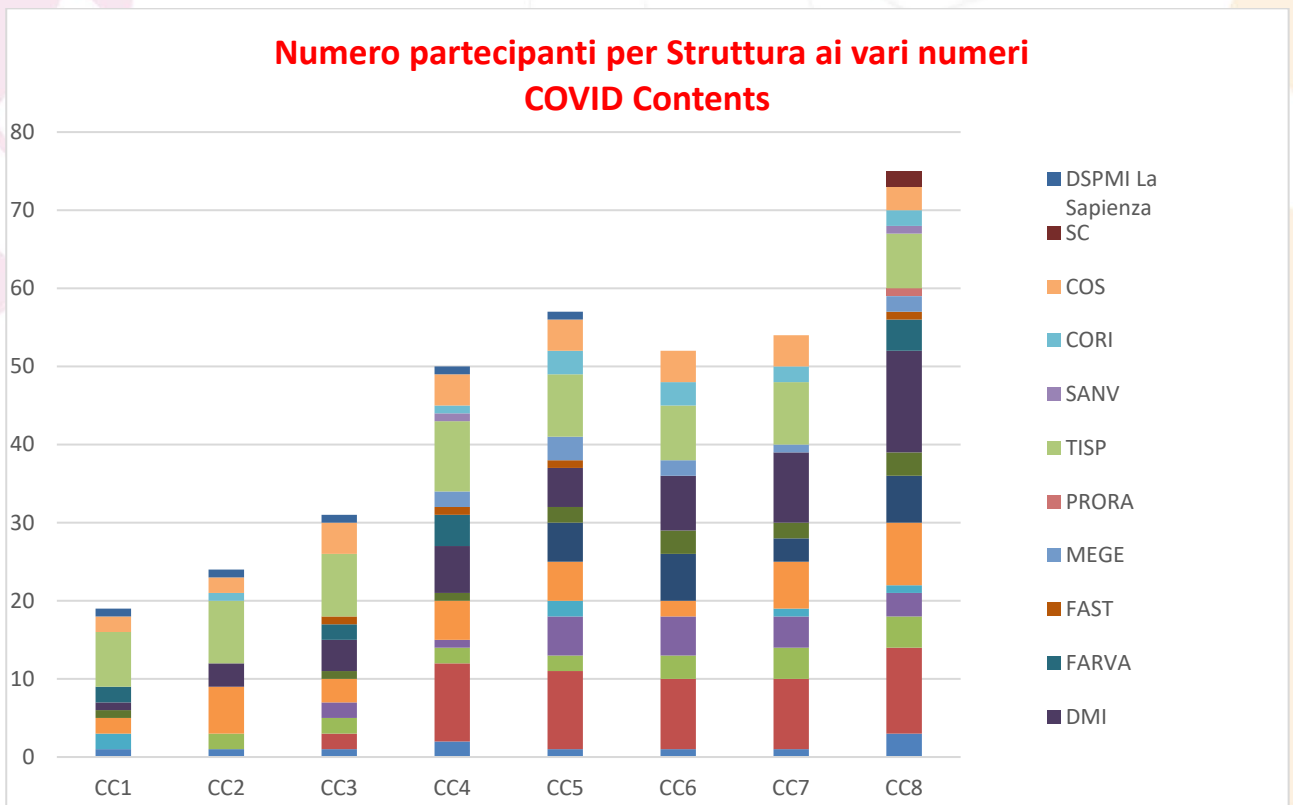


FIGURA 3. Numero partecipanti per struttura ISS

SCHEDE PRODOTTE NELLE VARIE AREE DI STUDIO

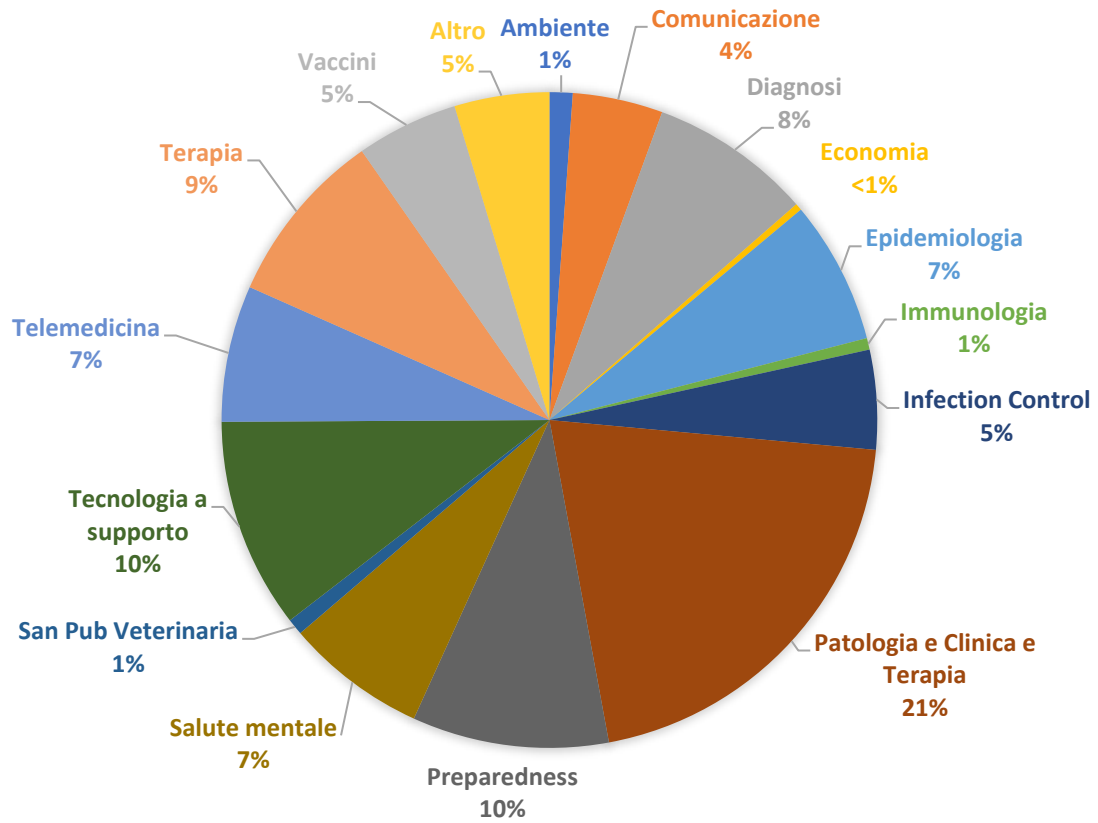


FIGURA 4. Schede prodotte nelle varie aree di studio

Numero uomini/donne per ogni COVID Content

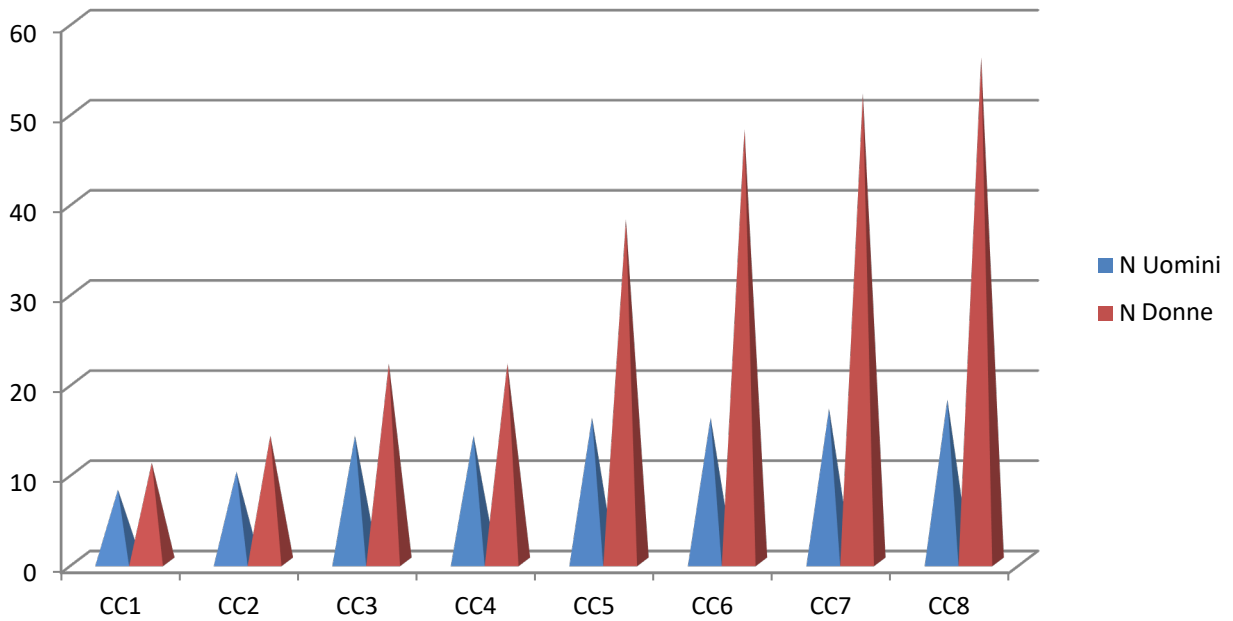


FIGURA 5. Numero uomini/donne per ogni COVID Contents

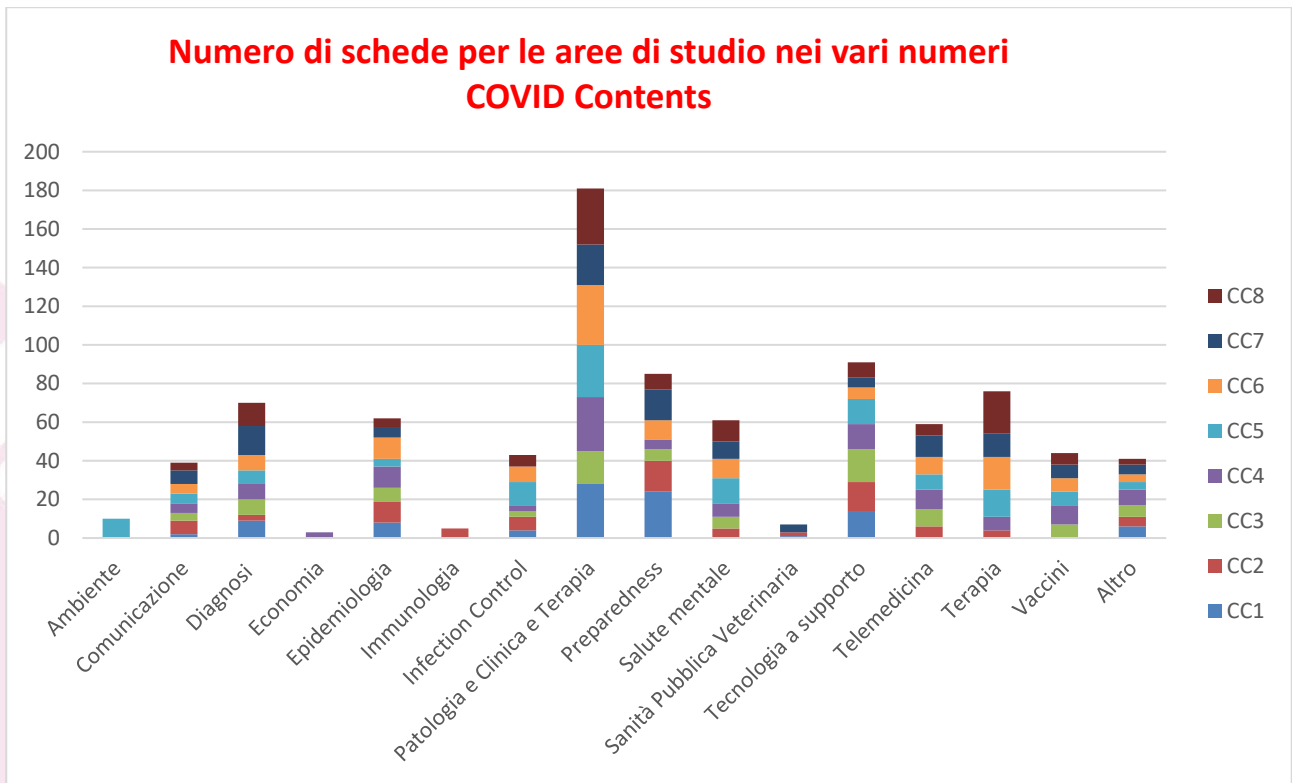


FIGURA 6. Numero di schede per le aree di studio nei vari numeri COVID Contents