

I BEST OF THE WEEK (24 nov - 1 dec 2021)

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Supriya S. Jain et al.</p> <p>Pediatrics</p> <p>COVID-19 Vaccination–Associated Myocarditis in Adolescents</p> <p>https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/148/5/e2021053427.full.pdf</p>	<p>OBJECTIVES In this study, we aimed to characterize the clinical presentation, short-term prognosis, and myocardial tissue changes as noted on cardiovascular magnetic resonance (CMR) or cardiac MRI in pediatric patients with coronavirus disease 2019 vaccination-associated myocarditis (C-VAM).</p> <p>METHODS In this retrospective multicenter study across 16 US hospitals, patients <21 years of age with a diagnosis of C-VAM were included and compared with a cohort with multisystem inflammatory syndrome in children. Younger children with C-VAM were compared with older adolescents.</p> <p>RESULTS Sixty-three patients with a mean age of 15.6 years were included; 92% were male. All had received a messenger RNA vaccine and, except for one, presented after the second dose. Four patients had significant dysrhythmia;</p>	<p>CONTENUTO : Studio retrospettivo condotto negli USA con l'obiettivo di analizzare la presentazione clinica, la prognosi a breve termine e le alterazioni del tessuto miocardico (evidenti alla RM cardiaca) in 63 pazienti pediatrici con miocardite associata alla vaccinazione contro Sars-CoV2-2. Tutti i bambini hanno ricevuto un vaccino a mRNA e tutti, tranne uno, hanno sviluppato la malattia dopo la seconda dose. Quattro pazienti hanno avuto una significativa aritmia; il 14% ha avuto una lieve disfunzione ventricolare sinistra all'ecocardiogramma; l'88% ha soddisfatto i criteri diagnostici CMR Lake Louise per la miocardite. Nessun paziente ha richiesto supporto inotropo, meccanico o circolatorio e non ci sono stati decessi. I dati di follow-up ottenuti nell'86% dei pazienti (in media dopo 35 giorni) hanno rivelato la risoluzione di sintomi, aritmie e disfunzioni</p>

	<p>14% had mild left ventricular dysfunction on echocardiography, which resolved on discharge; 88% met the diagnostic CMR Lake Louise criteria for myocarditis. Myocardial injury as evidenced by late gadolinium enhancement on CMR was more prevalent in comparison with multisystem inflammatory syndrome in children. None of the patients required inotropic, mechanical, or circulatory support. There were no deaths. Follow-up data obtained in 86% of patients at a mean of 35 days revealed resolution of symptoms, arrhythmias, and ventricular dysfunction.</p> <p>CONCLUSIONS Clinical characteristics and early outcomes are similar between the different pediatric age groups in C-VAM. The hospital course is mild, with quick clinical recovery and excellent short-term outcomes. Myocardial injury and edema are noted on CMR. Close follow-up and further studies are needed to understand the long-term implications and mechanism of these myocardial tissue changes.</p>	<p>ventricolari.</p> <p>COMMENTO : Nel giugno 2021, il <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) ha segnalato un tasso di miocardite post-vaccino anti-SARS-CoV2 più alto rispetto all'atteso sia nei giovani adulti sia negli adolescenti. Il danno miocardico è stato oggetto di particolare attenzione da parte degli organi regolatori essendo già noti i tassi di comparsa di tale complicanza a seguito di vaccinazioni per tetano, varicella e influenza. Il lavoro, che riporta la più ampia casistica mai studiata, mette anche in rilievo le differenze tra l'interessamento miocardico in corso di MIS-C e la miocardite post vaccinica che appare meno severa, autolimitante in tempi più brevi, prevalentemente associata ad edema del tessuto miocardico e con funzione ventricolare preservata. Sarà comunque fondamentale mantenere alta la guardia soprattutto nel monitoraggio a distanza di questi soggetti con lesione miocardica anche minima, soprattutto nell'ottica di estendere la vaccinazione alla fascia d'età pediatrica 5-11 anni.</p>
<p>Frasca D,et al. Inter J Obesity The majority of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19</p>	<p>Obesity decreases the secretion of SARS-CoV-2-specific IgG antibodies in the blood of COVID-19 patients. How obesity impacts the quality of the antibodies secreted, however, is not understood. Therefore, the objective of this study is to evaluate the presence of neutralizing versus autoimmune</p>	<p>Studio analizzante l'attività dell'immunità umorale in campioni prelevati da 15 individui normopeso (BMI < 25) e 15 individui obesi (BMI > 30) risultati positivi all'infezione da SARS-CoV2. In questa popolazione, gli individui obesi hanno dimostrato di produrre, in corso di infezione, concentrazioni maggiori di autoanticorpi diretti verso molecole dello stress</p>

patients with obesity are autoimmune and not neutralizing

<https://www.nature.com/articles/s41366-021-01016-9>

antibodies in COVID-19 patients with obesity.

Thirty serum samples from individuals who tested positive for SARS-CoV-2 infection by RT-PCR were collected from inpatient and outpatient settings. Of these, 15 were lean (BMI<25) and 15 were obese (BMI≥30). Control serum samples were from 30 uninfected individuals, age-, gender-, and BMI-matched, recruited before the current pandemic. Neutralizing and autoimmune antibodies were measured by ELISA. IgG autoimmune antibodies were specific for malondialdehyde (MDA), a marker of oxidative stress and lipid peroxidation, and for adipocyte-derived protein antigens (AD), markers of virus-induced cell death in the obese adipose tissue.

SARS-CoV-2 infection induces neutralizing antibodies in all lean but only in few obese COVID-19 patients. SARS-CoV-2 infection also induces anti-MDA and anti-AD autoimmune antibodies more in lean than in obese patients as compared to uninfected controls. Serum levels of these autoimmune antibodies, however, are always higher in obese versus lean COVID-19 patients. Moreover, because the autoimmune antibodies found in serum samples of COVID-19 patients have been correlated with serum levels of C-reactive protein (CRP), a general marker of inflammation, we also evaluated the association of anti-MDA and anti-AD antibodies with serum CRP and found a positive association between CRP

oxidative and antigens characteristic of adipose tissue. These results suggest that, in individuals with BMI > 30, the increased severity of the disease may be justified by a loss of tolerance to self.

Commento : Interessante lavoro che conferma il ruolo dannoso dell'obesità sul sistema immunitario, rendendolo meno efficiente e, in alcune condizioni, inducendo una disregolazione dell'immunità stessa che può provocare autoimmunità, da un lato, e tumori, dall'altro. Nei soggetti obesi, il tessuto adiposo disfunzionale è caratterizzato da un'alterata secrezione di adipocitochine, che promuove uno stato infiammatorio cronico di bassa intensità (chronic low-grade inflammation), il quale, a sua volta, predispone a una serie di patologie allergiche e autoimmuni, come l'asma, la rinite allergica, l'artrite reumatoide e la psoriasi. Inoltre, l'obesità correla con una ridotta sorveglianza immunitaria e, di conseguenza, un maggior rischio di tumori.

In questo lavoro si evidenzia che obesi con infezione da SARS-CoV-2 sono più suscettibili a produrre autoanticorpi che riconoscono molecole dello stress ossidativo e antigeni che derivano dagli adipociti (le cellule del grasso) e si correlano con un incremento dell'infiammazione, come mostrato dal parallelo incremento della proteina C reattiva, una ben nota molecola marker di infiammazione. Questo stato di iper-infiammazione sarebbe molto pericoloso nel rendere la malattia COVID molto più grave. Questi dati confermano una volta di più l'importanza di stili di vita sani

	and autoimmune antibodies.	(alimentazione corretta, movimento fisico regolare, peso nella norma) e del controllo degli stati infiammatori nella prevenzione e nella cura sia delle patologie allergiche o autoimmuni, sia, a questo punto, anche del COVID.
--	----------------------------	--

<p>Walter E.B. et al.</p> <p>The NEJM</p> <p>Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age</p> <p>https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMOA2116298?articleTools=true</p>	<p>BACKGROUND: Safe, effective vaccines against coronavirus disease 2019 (Covid-19) are urgently needed in children younger than 12 years of age. METHODS: A phase 1, dose-finding study and an ongoing phase 2–3 randomized trial are being conducted to investigate the safety, immunogenicity, and efficacy of two doses of the BNT162b2 vaccine administered 21 days apart in children 6 months to 11 years of age. We present results for 5-to-11-year-old children. In the phase 2–3 trial, participants were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive two doses of either the BNT162b2 vaccine at the dose level identified during the open-label phase 1 study or placebo. Immune responses 1 month after the second dose of BNT162b2 were immunologically bridged to those in 16-to-25-year-olds from the pivotal trial of two 30-µg doses of BNT162b2. Vaccine efficacy against Covid-19 at 7 days or more after the second dose was assessed. RESULTS During the phase 1 study, a total of 48 children 5 to 11 years of age received 10 µg, 20 µg, or 30 µg of the BNT162b2 vaccine (16 children at each dose level). On the basis of reactogenicity and immunogenicity, a dose level of 10 µg was selected for further study. In the phase 2–3 trial, a total of 2268 children were randomly assigned to receive the</p>	<p>CONTENUTO : Trial clinico randomizzato, controllato volto ad analizzare il dosaggio, la sicurezza e l'immunogenicità, del vaccino per Sars-CoV2 BNT162b2 in una popolazione sana di età compresa tra i 6 mesi e gli 11 anni. Nel paper sono presenti i dati della popolazione dai 5 agli 11 anni, non ancora disponibili quelli delle fasce di età inferiori. Sono stati esclusi dallo studio bambini con pregressa infezione da Sars-CoV2 o con immunodeficit o in terapia con farmaci immunosoppressori. Il regime di somministrazione del vaccino consta di due dosi iniettate intramuscolo, a distanza di 21 giorni l'una dall'altra, al dosaggio di 10-20 o 30 µg (16 partecipanti per gruppo nella fase 1). In base all'immunogenicità e alla reattogenicità la dose di 10µg è stata utilizzata per il prosieguo dello studio. Nella fase 2-3 del trial una popolazione di 2268 bambini è stata assegnata con un rapporto di 2:1 al gruppo ricevente il vaccino o il placebo. Non sono state evidenziate reazioni avverse severe nel gruppo dei vaccinati, con riscontro di un buon profilo di sicurezza. Tre casi di infezione da Sars-CoV2 sono stati riscontrati nel gruppo dei vaccinati, ad almeno sette giorni dalla seconda dose, 16 nel gruppo ricevente il placebo. In conclusione, un regime vaccinale con due dosi di BNT162b2,</p>
--	---	---

BNT162b2 vaccine (1517 children) or placebo (751 children). At data cutoff, the median follow-up was 2.3 months. In the 5-to-11-year-olds, as in other age groups, the BNT162b2 vaccine had a favorable safety profile. No vaccine-related serious adverse events were noted. One month after the second dose, the geometric mean ratio of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. (SARS-CoV-2) neutralizing titers in 5-to-11-year-olds to those in 16-to-25-year-olds was 1.04 (95% confidence interval [CI], 0.93 to 1.18), a ratio meeting the prespecified immunogenicity success criterion (lower bound of two-sided 95% CI, >0.67; geometric mean ratio point estimate, ≥ 0.8). Covid-19 with onset 7 days or more after the second dose was reported in three recipients of the BNT162b2 vaccine and in 16 placebo recipients (vaccine efficacy, 90.7%; 95% CI, 67.7 to 98.3).

CONCLUSIONS A Covid-19 vaccination regimen consisting of two 10- μ g doses of BNT162b2 administered 21 days apart was found to be safe, immunogenic, and efficacious in children 5 to 11 years of age.

a distanza di 21 giorni ed al dosaggio di 10 μ g si è dimostrato sicuro, immunogenico ed efficace in una popolazione di bambini tra i 5 e gli 11 anni.

COMMENTO : Si tratta dei primi dati di uno studio sulla sicurezza e l'efficacia del vaccino Pfizer-BT in bambini di 6-11 anni reclutati in US, Spagna, Finlandia e Polonia. Immunizzati con due dosi di 10ug del vaccino. Quantunque i dati indichino un accettabile profilo di sicurezza ed una alta efficacia, essi dovrebbero essere considerati ancora preliminari per la ragione fondamentale che i bambini sotto trial sono stati troppo pochi (1518 vaccinati contro 750 con placebo). Questa così bassa numerosità ha due conseguenze : la prima, e più importante, è che un evento grave nei vaccinati (ad esempio, una ospedalizzazione per miocardite) che abbia una probabilità (comunque ragguardevole) di uno su mille ha un'alta probabilità di non essere osservata. Tenendo conto che il rischio di ospedalizzazione per COVID in questa fascia di età è, a detta degli Autori stessi, 1,1 su 100000, questa è da considerare una grave deficienza del trial. La seconda conseguenza è che i casi nei vaccinati e nei controlli sono comunque pochi e questo incide sull'intervallo di credibilità dell'efficacia, che è sì del 90% ma c'è il 95% di probabilità che cada fra il 65 ed il 95%. Se i dati fossero solo questi ed il beneficio fosse solo evitare che il bambino si ammali di COVID-19 i dati di questo trial non avrebbero giustificato l'approvazione neanche

		<p>emergenziale evidentemente l'ente regolatorio americano dispone di ulteriori dati che giustificano questa autorizzazione.</p>
<p>Angyal A. et al. The Lancet T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naive UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-5247%2821%2900275-5</p>	<p>Background: Previous infection with SARS-CoV-2 affects the immune response to the first dose of the SARS-CoV-2 vaccine. We aimed to compare SARS-CoV-2-specific T-cell and antibody responses in health-care workers with and without previous SARS-CoV-2 infection following a single dose of the BNT162b2 (tozinameran; Pfizer–BioNTech) mRNA vaccine. Methods: We sampled health-care workers enrolled in the PITCH study across four hospital sites in the UK (Oxford, Liverpool, Newcastle, and Sheffield). All health-care workers aged 18 years or older consenting to participate in this prospective cohort study were included, with no exclusion criteria applied. Blood samples were collected where possible before vaccination and 28 (±7) days following one or two doses (given 3–4 weeks apart) of the BNT162b2 vaccine. Previous infection was determined by a documented SARS-CoV-2-positive RT-PCR result or the presence of positive anti-SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies. We measured spike-specific IgG antibodies and quantified T-cell responses by interferon-γ enzyme-linked immunospot assay in all participants where samples were available at the time of analysis, comparing SARS-CoV-2-naive individuals to those with previous infection. Findings: Between Dec 9, 2020, and Feb 9, 2021, 119 SARS-CoV-2-naive and 145 previously infected health-care workers</p>	<p>CONTENUTO : Studio in vitro condotto nel Regno Unito, al fine di comparare la risposta anticorpale e delle cellule T specifiche per Sars-CoV2 dopo una singola dose di vaccino BNT162b2, in operatori sanitari con e senza una pregressa infezione da Sars-CoV2. Tra il dicembre 2020 ed il febbraio 2021, 119 operatori sanitari Sars-CoV2 naive e 145 convalescenti arruolati nello studio PITCH (4 ospedali nel Regno Unito) hanno ricevuto la prima dose del vaccino, 25 naive due dosi. Sono stati prelevati campioni di siero a prima della vaccinazione e in media 28 giorni dopo la somministrazione vaccinale. Su tali campioni sono stati analizzati i livelli di IgG spike-specifiche nel siero mentre la risposta cellulo-mediata è stata quantificata con un saggio di produzione di IFN-gamma da linfociti T presenti in colture linfo-monocitarie del sangue periferico. I livelli di IgG come già documentato in altri studi sono risultati più elevati nella popolazione precedentemente infetta anche rispetto al gruppo naive con due dosi, e vi erano anche sostanziali differenze nella risposta T a vantaggio dei soggetti previamente infettati quando si usavano PBMC di sangue fresco (dato non confermato quando si usavano PBMC criopreservati da tempo). Tali evidenze puntano a dimostrare che una singola dose di tale vaccino a mRNA in persone con pregressa infezione possa garantire una ottima</p>

received one dose, and 25 SARS-CoV-2-naive health-care workers received two doses, of the BNT162b2 vaccine. In previously infected health-care workers, the median time from previous infection to vaccination was 268 days (IQR 232–285). At 28 days (IQR 27–33) after a single dose, the spike-specific T-cell response measured in fresh peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was higher in previously infected (n=76) than in infection-naive (n=45) health-care workers (median 284 [IQR 150–461] vs 55 [IQR 24–132] spot-forming units [SFUs] per 106 PBMCs; $p < 0.0001$). With cryopreserved PBMCs, the T-cell response in previously infected individuals (n=52) after one vaccine dose was equivalent to that of infection-naive individuals (n=19) after receiving two vaccine doses (median 152 [IQR 119–275] vs 162 [104–258] SFUs/106 PBMCs; $p = 1.00$). Anti-spike IgG antibody responses following a single dose in 142 previously infected health-care workers (median 270 373 [IQR 203 461–535 188] antibody units [AU] per mL) were higher than in 111 infection-naive health-care workers following one dose (35 001 [17 099–55 341] AU/mL; $p < 0.0001$) and higher than in 25 infection-naive individuals given two doses (180 904 [108 221–242 467] AU/mL; $p < 0.0001$). Interpretation: A single dose of the BNT162b2 vaccine is likely to provide greater protection against SARS-CoV-2 infection in individuals with previous SARS-CoV-2 infection, than in SARS-CoV-2-naive individuals, including against variants of concern. Future studies should determine the additional benefit of a second dose on the magnitude and durability of

protezione contro il Sars-CoV2 anche contro le variants of concern, informazione che potrebbe risultare utile per ottimizzare le tempistiche e la distribuzione delle dosi nelle campagne vaccinali in atto e valutare in soggetti infettati l'eventuale uso di una seconda dose.

COMMENTO : Documenta in maniera esauriente e dettagliata quanto in qualche misura già si conosceva da pregressi dati, e di fatto alquanto ovvia e cioè che i soggetti con previa infezione da SARS fanno un priming immunologico contro la proteina Spike (e altri componenti virali, in particolare la nucleoproteina) e quindi rispondono ad una dose vaccinale assai più profondamente sia come immunità umorale (anticorpi) che come immunità cellulo-mediata. Le differenze con operatori sanitari ma senza una previa infezione sono elevate ed ampiamente giustificano l'uso di una singola dose vaccinale, anche come sicurezza.

	<p>immune responses in individuals vaccinated following infection, alongside evaluation of the impact of extending the interval between vaccine doses.</p>	
--	--	--

<p>M. Pelling et al.</p> <p>Journal of Extreme Events</p> <p>Synergies Between COVID-19 and Climate Change Impacts and Responses</p> <p>https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S2345737621310023</p>	<p>The COVID-19 pandemic and anthropogenic climate change are global crises. We show how strongly these crises are connected, including the underlying societal inequities and problems of poverty, substandard housing, and infrastructure including clean water supplies. The origins of all these crises are related to modern consumptive industrialisation, including burning of fossil fuels, increasing human population density, and replacement of natural with human dominated ecosystems. Because business as usual is unsustainable on all three fronts, transformative responses are needed. We review the literature on risk management interventions, implications for COVID-19, for climate change risk and for equity associated with biodiversity, water and WaSH, health systems, food systems, urbanization and governance. This paper details the considerable evidence base of observed synergies between actions to reduce pandemic and climate change risks while enhancing social justice and biodiversity conservation. It also highlights constraints imposed by governance that can impede deployment of synergistic solutions. In contrast to the response to the COVID-19 pandemic, governance systems have procrastinated on addressing climate change and biodiversity loss as these are interconnected chronic crises.</p>	<p>CONTENUTO: L'articolo evidenzia le connessioni tra la pandemia COVID-19 e i cambiamenti climatici e sulla necessità di una pronta risposta da parte dei governi.</p> <p>COMMENTO:</p> <p>Per commentare questo articolo riporto qui l'introduzione di un "policy paper" su ONE HEALTH sviluppato da un gruppo dell'Istituto Superiore di Sanità, all'interno del T20, di cui son stato Co-Chair:</p> <p>Il SARS-CoV-2, responsabile della pandemia COVID-19, è emerso e si è diffuso rapidamente in tutto il mondo con un devastante bilancio di morti e una perdita economica globale stimata in oltre 20 trilioni di euro.</p> <p>La pandemia COVID-19 ha dimostrato che mentre le minacce alla salute globale possono essere innescate da singoli agenti, lo scenario che emerge è necessariamente quello che coinvolge una moltitudine di fattori (come quelli socio-economici, culturali, alimentari, ambientali) che colpiscono le comunità su scala globale, ben oltre gli effetti biologici specifici di un singolo agente. Per questo motivo, l'impatto del COVID19 è stato definito "sindemico"; cioè determinato dalle interazioni aggregative o sinergiche con altre condizioni sanitarie, socio-economiche e ambientali</p>
---	---	---

	<p>It is now time to address all three to avoid a multiplication of future crises across health, food, water, nature, and climate systems.</p>	<p>avverse.</p> <p>Allo stesso tempo, è fuorviante ricondurre una pandemia a un singolo fattore scatenante, senza considerare le cause reali e complesse, i determinanti e i driver che gli stanno dietro e hanno contribuito al verificarsi dell'evento.</p> <p>Purtroppo, i sistemi sanitari operano in isolamento e la preparazione globale (sotto forma di raccolta e traduzione delle conoscenze, formazione del personale, procedure e piani necessari in caso di emergenza sanitaria), viene spesso effettuata senza coinvolgere tutte le discipline e le parti interessate. Questo oscura la caratterizzazione completa dei fattori di minaccia per la salute, la valutazione delle possibili conseguenze e degli impatti ineguali su paesi, comunità e settori della società.</p> <p>L'approccio prevalente alle epidemie e alle pandemie cerca di controllare semplicemente i pericoli per la salute una volta che essi emergono (o riemergono), mentre un'efficiente strategia di preparazione globale dovrebbe valutare prontamente i molteplici fattori di rischio potenziali coinvolti prima che diventino una minaccia per prevenire o mitigare le conseguenze.</p> <p>Il SARS-CoV-2, responsabile del COVID-19, deriva, secondo tutte le informazioni disponibili finora e come il 75% dei patogeni umani emergenti, dallo spillover da specie animali.</p> <p>Si ritiene che nei mammiferi e negli uccelli esistano circa 1,67 milioni di virus non ancora descritti, di cui si stima che fino alla metà abbiano il potenziale di riversarsi nell'uomo</p>
--	--	---

		<p>(Dennis, 2018).</p> <p>L'origine zoonotica della maggior parte dei patogeni emergenti, il ruolo cruciale svolto dalla specie umana nell'eccessivo sfruttamento dell'ambiente e la complessità dei driver socio-economici coinvolti nell'emergere e nel diffondersi delle epidemie richiedono un approccio One Health per migliorare l'efficacia dei piani di prevenzione e preparazione alle prossime, possibili pandemie.</p> <p>In altre parole, è chiaro che soltanto considerando insieme la salute umana, quella animale e la protezione dell'ambiente in cui viviamo (incluso il controllo del cambiamento climatico) potremmo evitare di innescare quei circoli viziosi che potrebbero portare a una possibile futura pandemia.</p> <p>Il concetto è che se continuiamo ad alterare l'equilibrio tra animali e uomo, c'è un rischio reale che qualche spillover risucceda, tenendo anche presenti l'aumento della popolazione mondiale e il fatto che sempre più vivremo in grandi aree urbane.</p>
--	--	---