

# I BEST OF THE WEEK (8 – 15 dec 2021)

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Axfors C et al</p> <p>Association between convalescent plasma treatment and mortality in COVID-19: a collaborative systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials</p> <p>BMC Infectious Diseases</p>	<p>Background: Convalescent plasma has been widely used to treat COVID-19 and is under investigation in numerous randomized clinical trials, but results are publicly available only for a small number of trials. The objective of this study was to assess the benefits of convalescent plasma treatment compared to placebo or no treatment and all-cause mortality in patients with COVID-19, using data from all available randomized clinical trials, including unpublished and ongoing trials (Open Science Framework, <a href="https://doi.org/10.17605/OSF.IO/GEHFX">https://doi.org/10.17605/OSF.IO/GEHFX</a>).</p> <p>Methods: In this collaborative systematic review and meta-analysis, clinical trial registries (ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform), the Cochrane COVID-19 register, the LOVE database, and PubMed were searched until April 8, 2021. Investigators of trials registered by March 1, 2021, without published results were contacted via email. Eligible were ongoing, discontinued and</p>	<p>Revisione sistematica della letteratura e metanalisi di 33 trial clinici (per un totale di oltre 16000 pazienti inclusi, quasi tutti ricoverati) che confrontano la mortalità per COVID-19 nei trattati con plasma di soggetti guariti rispetto ai non trattati con questa terapia: non si osserva una differenza significativa, per cui non appare raccomandato l'utilizzo del plasma se non nell'ambito di ulteriori trial clinici.</p> <p>Commento:Ulteriore studio che conferma la non efficacia del plasma iperimmune da pazienti convalescenti dal COVID 19. La raccomandazione, pur deludente, di evitare questo approccio terapeutico consente di evitare soverchie illusioni, comporta un risparmio ed è dettata come sempre deve essere dal rigore scientifico.</p>

completed randomized clinical trials that compared convalescent plasma with placebo or no treatment in COVID-19 patients, regardless of setting or treatment schedule. Aggregated mortality data were extracted from publications or provided by investigators of unpublished trials and combined using the Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman random effects model. We investigated the contribution of unpublished trials to the overall evidence.

Results: A total of 16,477 patients were included in 33 trials (20 unpublished with 3190 patients, 13 published with 13,287 patients). 32 trials enrolled only hospitalized patients (including 3 with only intensive care unit patients). Risk of bias was low for 29/33 trials. Of 8495 patients who received convalescent plasma, 1997 died (23%), and of 7982 control patients, 1952 died (24%). The combined risk ratio for all-cause mortality was 0.97 (95% confidence interval: 0.92; 1.02) with between-study heterogeneity not beyond chance ( $I^2=0\%$ ). The RECOVERY trial had 69.8% and the unpublished evidence 25.3% of the weight in the meta-analysis.

Conclusions: Convalescent plasma treatment of patients with COVID-19 did not reduce all-cause mortality. These results provide strong evidence that convalescent plasma treatment for patients with COVID-19 should not be used outside of randomized trials. Evidence synthesis from collaborations among trial investigators can inform both evidence generation and evidence application in patient care.

Sen K, et al.

Front. Immunol.

Single-Cell Immunogenomic Approach Identified SARS-CoV-2 Protective Immune Signatures in Asymptomatic Direct Contacts of COVID-19 Cases.

[https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.733539/full?utm\\_source=F-NTF&utm\\_medium=EMLX&utm\\_campaign=PRD\\_FEOPS\\_20170000\\_ARTICLE](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.733539/full?utm_source=F-NTF&utm_medium=EMLX&utm_campaign=PRD_FEOPS_20170000_ARTICLE)

The response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is largely impacted by the level of virus exposure and status of the host immunity. The nature of protection shown by direct asymptomatic contacts of coronavirus disease 2019 (COVID-19)-positive patients is quite intriguing. In this study, we have characterized the antibody titer, SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization, cytokine levels, single-cell T-cell receptor (TCR), and B-cell receptor (BCR) profiling in asymptomatic direct contacts, infected cases, and controls. We observed significant increase in antibodies with neutralizing amplitude in asymptomatic contacts along with cytokines such as Eotaxin, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), interleukin 7 (IL-7), migration inhibitory factor (MIF), and macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ). Upon single-cell RNA (scRNA) sequencing, we explored the dynamics of the adaptive immune response in few representative asymptomatic close contacts and COVID-19-infected patients. We reported direct asymptomatic contacts to have decreased CD4<sup>+</sup> naive T cells with concomitant increase in CD4<sup>+</sup> memory and CD8<sup>+</sup> Temra cells along with expanded clonotypes compared to infected patients. Noticeable proportions of class switched memory B cells were also observed in them. Overall, these findings gave an insight into the nature of protection in asymptomatic contacts.

Per definire la natura della protezione nei contatti stretti asintomatici di pazienti affetti da COVID-19, in questo lavoro è stata esplorata la risposta immunitaria umorale e cellulare nei contatti stretti asintomatici, nei casi con infezione e nei controlli. Nei contatti asintomatici è stato osservato un aumento significativo degli anticorpi neutralizzanti insieme a citochine quali eotassina, fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF), interleuchina 7 (IL-7), fattore di inibizione della migrazione (MIF) e proteina infiammatoria dei macrofagi 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ). Dopo sequenziamento dell'RNA è stata esplorata la dinamica della risposta immunitaria adattativa in un campione di contatti stretti asintomatici di pazienti con infezione ed è emerso che nei contatti stretti asintomatici i linfociti T CD4<sup>+</sup> naive si riducevano e si osservava un incremento concomitante dei linfociti T CD4<sup>+</sup> della memoria e dei CD8<sup>+</sup> Temra insieme a clonotipi espansi che potrebbero aver conferito a tali individui una protezione in grado di evitare l'infezione virale.

Commento : Questo lavoro riporta una ulteriore evidenza sulla immunità anti-virale, come quella contro SARS-CoV-2, che si sviluppa in soggetti asintomatici, i quali sono stati in stretto contatto con pazienti infetti. Per dimostrare questo, sono stati studiati « lavoratori migranti » che raggiungono il posto di lavoro con trasporti pubblici (bus), in cui erano stati in stretta vicinanza (<1mt.) con individui con infezione da SARS-CoV-2 per almeno 4 giorni. Nonostante questo, un consistente numero di essi non contraeva l'infezione (SARS-CoV-2 RT-PCR negativi) e sviluppava una risposta immunitaria anti-virale significativamente più efficiente dei controlli sani, e di pazienti francamente infettati. Tali

		<p>soggetti sani presentavano sia anticorpi neutralizzanti sia efficienti linfociti T CD4 e CD8 della memoria funzionali che erano fortemente espansi nel loro sangue periferico. Questi dati confermano che in pazienti asintomatici, esposti all'infezione, si sviluppa una risposta immunitaria protettiva anti-virale, probabilmente dovuta alla presenza di linfociti B e T cosiddetti « pre-esistenti », in quanto generati da una precedente infezione da altri CoV (comune raffreddore ?) e che possono proteggere dal SARS-CoV-2 per le similitudini molecolari tra tali virus (cross-reattività). Inoltre, questi dati suggeriscono che i correnti vaccini possono essere sufficientemente protettivi contro diverse varianti del virus proprio a causa della cross-reattività.</p>
--	--	---

<p> Lorena Acevedo et al.   BMC Pediatrics   Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children</p>	<p>Background  The clinical presentation and severity of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19 (MIS-C) is widespread and presents a very low mortality rate in high-income countries. This research describes the clinical characteristics of MIS-C in critically ill children in middle-income countries and the factors associated with the rate of mortality and patients with critical outcomes.  Methods</p>	<p>CONTENUTO: Studio di coorte osservazionale condotto in 14 unità di terapia intensiva pediatrica (PICUs) in Colombia tra il 1º aprile 2020 e il 31 gennaio 2021, con l'obiettivo di descrivere le caratteristiche cliniche della MIS-C nei bambini provenienti da Paesi a medio reddito e i fattori associati alla mortalità e a outcomes sfavorevoli. Sono stati arruolati 68 bambini, l'età media era di 7 anni. Il 35% era obeso o in sovrappeso. Tutti i bambini hanno avuto febbre della durata di almeno 5 giorni, il 70% diarrea e l'87% shock o disfunzione</p>
--	--	---

<p>(MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study)</p> <p><a href="https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12887-021-02974-9.pdf">https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12887-021-02974-9.pdf</a></p>	<p>An observational cohort study was conducted in 14 pediatric intensive care units (PICUs) in Colombia between April 01, 2020, and January 31, 2021. Patient age ranged between one month and 18 years, and each patient met the requirements set forth by the World Health Organization (WHO) for MIS-C.</p> <p>Results</p> <p>There were seventy-eight children in this study. The median age was seven years (IQR 1-11), 18% (14/78) were under one year old, and 56% were male. 35% of patients (29/78) were obese or overweight. The PICU stay per individual was six days (IQR 4-7), and 100% had a fever upon arrival to the clinic lasting at least five days (IQR 3.7-6). 70% (55/78) of patients had diarrhea, and 87% (68/78) had shock or systolic myocardial dysfunction (78%). Coronary aneurysms were found in 35% (27/78) of cases, and pericardial effusion was found in 36%. When compared to existing data in high-income countries, there was a higher mortality rate observed (9% vs. 1.8%; p=0.001). When assessing the group of patients that did not survive, a higher frequency of ferritin levels was found, above 500 ngr/mL (100% vs. 45%; p=0.012), as well as more cardiovascular complications (100% vs. 54%; p = 0.019) when compared to the group that survived. The main treatments received were immunoglobulin (91%), vasoactive support (76%), steroids (70.5%) and antiplatelets (44%).</p> <p>Conclusions</p> <p>Multisystem Inflammatory Syndrome in Children due to</p>	<p>sistolica del miocardio. Nel 35% dei casi sono stati riscontrati aneurismi coronarici e il versamento pericardico nel 36%. Rispetto ai dati esistenti nei paesi ad alto reddito, si è osservato un tasso di mortalità più elevato (9 % vs. 1,8 %; p=0,001). Nel valutare il gruppo di pazienti deceduti, è stata riscontrata una maggiore frequenza di livelli di ferritina superiori a 500 ngr/mL, così come maggiori complicazioni cardiovascolari rispetto ai pazienti sopravvissuti. I principali trattamenti ricevuti sono stati immunoglobuline (91%), supporto vasoattivo (76%), steroidi (70,5%) e antiaggreganti (44 %).</p> <p>COMMENTO: La sindrome infiammatoria multisistemica associata alla SARS-CoV-2 in bambini critici che vivono in un paese a medio reddito ha alcune caratteristiche cliniche, di laboratorio e strumentali, diverse da quelle descritte nei paesi ad alto reddito. In particolare, la risposta infiammatoria e il coinvolgimento cardiovascolare sono le condizioni che, aggiunte alle difficoltà di accesso al sistema sanitario in paesi con risorse limitate, potrebbero spiegare la maggiore mortalità osservata in questi bambini. Sono necessari studi prospettici per confrontare le diverse strategie di diagnosi precoce, disponibilità di risorse, accessibilità ai servizi e anche tipo di trattamento disponibile e utilizzato per comprendere meglio le differenze prognostiche riscontrate e i risultati del MIS-C nei paesi con risorse limitate rispetto ai paesi ad alto reddito. Non stupisce comunque come, ancora una volta, si documenti che la salute è un bene prezioso ed il</p>
---	---	---

	<p>SARS-CoV-2 in critically ill children living in a middle-income country has some clinical, laboratory, and echocardiographic characteristics similar to those described in high-income countries. The observed inflammatory response and cardiovascular involvement were conditions that, added to the later presentation, may explain the higher mortality seen in these children.</p>	<p>suo mantenimento un processo costoso che richiede risorse senza le quali è la fetta più fragile della popolazione a pagare il prezzo più alto. La speranza resta comunque quella che queste evidenze siano di monito a chi come noi dovrebbe realizzare oggi più che mai il grande valore di un sistema sanitario universalistico e a chi, nel ruolo di decisore politico internazionale, è chiamato a sostenere la salute dei bambini di un 'villaggio globale' in cui tutti dobbiamo riconoscerci essendo che anche questo virus non conosce frontiere.</p>
--	--	--