

28.Marzo

REACT-1 per la sorveglianza efficace di possibili nuove varianti

Tieni l'occhio aperto anche nel deserto.

Proverbio

Mentre i paesi entrano nel terzo anno della pandemia di COVID-19, continuano ad affrontare la minaccia di nuove varianti e la sfida del loro monitoraggio. In Inghilterra, lo studio **Real-time Assessment of Community Transmission (REACT-1)** monitora i livelli di infezione da maggio 2020, raccogliendo regolarmente campioni da centinaia di migliaia di individui selezionati casualmente e testando la presenza di sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

REACT-1 ha segnalato un rapido aumento della variante **Omicron** nei dati nel mese di dicembre 2021, dimostrando che questa variante sia cresciuta dal **10% di tutte le infezioni al 90%** in poco più di una settimana.

Al contrario, **Delta** ha impiegato circa un mese per raggiungere tale prevalenza. Il programma **REACT-1** ha la capacità di dimostrare il valore dei programmi di sorveglianza della comunità man mano che l'immunità si sviluppa ed emergono nuove varianti.

Mentre l'emergere della variante **Delta** è stato accompagnato da scene di ospedali sovraccaricati in India, l'identificazione iniziale di **Omicron** in Sud Africa non è stata seguita dallo stesso grave impatto delle onde precedenti. Di fronte a una nuova variante, pertanto è fondamentale comprenderne la capacità di diffondersi e causare malattie.

Le prime analisi dei dati clinici in Sud Africa hanno suggerito che **Omicron** fosse associato a un minor rischio di ospedalizzazione rispetto ad altre varianti circolanti di SARS-CoV-2, utilizzando un sistema di sorveglianza che collega le cartelle cliniche e ospedaliere con i dati del genoma

Anche così, è sempre più difficile estrapolare conclusioni sulle varianti emergenti a causa delle *variazioni dell'immunità della popolazione* dovute a infezioni naturali e vaccinazioni nei diversi paesi.

Quattro varianti principali sono ad oggi circolate in Sud Africa, causando grandi epidemie, il che significa che esistono *diverse combinazioni multiple* di infezione e vaccinazione precedenti che gli individui potrebbero aver avuto.

Al contrario, una percentuale maggiore di immunità in Europa e negli Stati Uniti è derivata dalla **vaccinazione**, complicando paradossalmente la misura in cui i ricercatori possono ottenere informazioni generalizzabili. Tuttavia i sistemi di sorveglianza basati sui sintomi, come quelli utilizzati per analizzare le prime tendenze in Sud Africa, potrebbero non riflettere infezioni lievi o asintomatiche nella comunità.

Durante tutta la pandemia, sono stati necessari *dati aggiuntivi* per comprendere la vera relazione tra la malattia osservata e i livelli di infezione di fondo, evidenziando il valore di test comunitari ripetuti sistematici che campionano gli individui indipendentemente dai sintomi. Il loro quadro di indagini prospettiche di struttura simile ha consentito il confronto con le tendenze specifiche per età osservate nelle ondate precedenti e prima della disponibilità della vaccinazione in questi gruppi di età.

Si è potuto così dedurre che con l'aumento della copertura vaccinale tra gli adolescenti di età compresa tra *12 e 17 anni*, il carico di infezione per **Delta** si è spostato sui gruppi di età più giovani

non vaccinati. Inoltre, la spinta a garantire che i gruppi di età più anziani ricevessero dosi di richiamo è stata seguita anche da una riduzione dei livelli di infezione tra le persone anziane.

Il team di **Paul Elliot** dell *Imperial College di Londra* ha invitato più di **800.000** persone a partecipare tra la fine di novembre e l'inizio di dicembre 2021, con circa **97.000** campioni raccolti e analizzati, di cui **1192 positivi**. Questo sforzo consente la quantificazione delle dinamiche di trasmissione della comunità, anche tra individui infetti in modo asintomatico, e sono di fondamentale importanza per comprendere correttamente le dinamiche alla base di SARS-CoV-2, in particolare durante i periodi di improvvisa crescita o declino epidemico.

Tali studi diventeranno ancora più preziosi man mano che la relazione tra infezione e malattia continua a cambiare: i paesi con livelli crescenti di immunità contro SARS-CoV-2 avranno una proporzione crescente di infezioni che rappresentano una svolta o reinfezione del vaccino, con una frazione decrescente di infezioni avere sintomi o malattie gravi.

Il **tasso di crescita** della popolazione di una nuova variante può essere influenzato da molteplici fattori: la capacità del virus di diffondersi tra gli ospiti, le interazioni sociali dei gruppi all'interno dei quali si sta diffondendo e la misura in cui la vaccinazione o l'infezione precedenti protegge dal nuovo variante. Distinguere e differenziare questi fattori continuerà a essere essenziale nello sviluppo di politiche efficaci per la protezione dalle varianti SARS-CoV-2.

L'incertezza sul futuro percorso evolutivo di SARS-CoV-2 significa che sarà fondamentale utilizzare la **triangolazione di più linee di evidenza** durante l'analisi delle caratteristiche delle varianti

In **REACT-1**, tuttavia, è stato osservato che due dei tre campioni sequenziati a Londra all'inizio di maggio 2021 erano **Delta**, a sostegno dell'ipotesi di un'ampia diffusione nella comunità. S. Riley et al., *“REACT-1 round 11 report: Low prevalence of SARS-CoV-2 infection in the community prior to the third step of the English roadmap out of lockdown,” Working paper, Imperial College London (2021).*

Sia per **Omicron** che per le varianti precedenti, tali dati hanno fornito informazioni preliminari sulla distribuzione geografica della diffusione, in alcuni casi con infezioni importate provenienti da paesi che non hanno ancora segnalato la variante a livello nazionale

Oltre a supportare la risposta al COVID-19 e alle future pandemie, studi di comunità attentamente progettati potranno aiutarci a “ripensare” alle infezioni familiari. Ad esempio, la ricerca che prevede test di routine ha rivelato il ruolo delle infezioni asintomatiche e non rilevate durante le epidemie di influenza .

Con la revoca delle restrizioni SARS-CoV-2, molti paesi potrebbero vedere una maggiore circolazione di virus respiratori stagionali precedentemente soppressi come il virus dell'influenza e il virus respiratorio sinciziale. L'espansione dei test su piattaforme come **REACT** per includere questi virus stagionali fornirebbe una visione migliore delle dinamiche alla base della trasmissione virale, nonché una prova di concetto per potenziali programmi di sorveglianza simili in futuro.

Riferimento:

Elliott P et al. **Rapid increase in Omicron infections in England during December 2021: REACT-1 study.** Science. 2022 Mar 25;375(6587):1406-1411.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 28 marzo 2021

L'incerto confine tra "lieve" e "grave": i markers di laboratorio negli adulti e nei bambini.

Parte Prima: gli adulti

I latini dicevano ex abrupto, noi diciamo all'improvviso di cosa che giunge imprevista, inaspettata, senza alcun preannuncio. La cosa che mi incute più angoscia nella tragedia della pandemia è proprio temere che una forma lieve di infezione da covid possa appunto all'improvviso diventare grave e trascinare il paziente in un precipizio senza fine che può arrestarsi solo con la morte. In questa sezione ed in quella di domani cercherò di fare il punto su le indagini di laboratorio che potrebbero avvisarci che il nostro paziente bambino, adulto o anziano sta per varcare quel confine che separa la vita dalla morte

Citochine proinfiammatorie Dati gli alti livelli di citochine indotti da SARS-CoV-2, il trattamento per ridurre il danno polmonare correlato all'infiammazione è un momento cruciale. I pazienti COVID-19 ricoverati in terapia intensiva presentano concentrazioni più elevate di citochine proinfiammatorie e, cosa importante, anche una maggiore secrezione di citochine T-helper-2 (Th2) capaci di sopprimere l'infiammazione (Huang C 2020). Tra i vari livelli di citochine infiammatorie e chemochine valutati in diversi studi, il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), la proteina 10 indotta dall'interferone γ (IP-10), la proteina 1 chemoattrattante dei monociti (MCP-1), le chemochine (motivo CC), ligando 3 (CCL-3) e interleuchine distinte (IL) (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10) risultano significativamente associati alla gravità della malattia e particolarmente ricorrenti tra i casi ammessi in terapia intensiva. IL-1 e IL-8 non risultano associati alla gravità. Se analizzati attentamente, i livelli sierici di alcune interleuchine possono essere utili per discriminare tra malattia lieve e grave e possono essere usati come utili marcatori prognostici.

Parametri ematologici Tra i parametri ematologici, la linfopenia è chiaramente associata alla gravità della malattia; i pazienti deceduti a causa di COVID-19 presentano una conta dei linfociti significativamente inferiore rispetto ai sopravvissuti. Brandon Henry del Unità di terapia intensiva cardiaca, The Heart Institute, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati ritiene che la replezione dei linfociti può essere considerato come un fattore importante ai fini di un "recupero" (Henry 2020). Tra i leucociti i globuli bianchi, neutrofili, eosinofili, piastrine e conta delle cellule CD8, sono da considerare dei predittori parziali nella discriminazione di COVID-19 da lieve a grave infatti il loro significato resta ancora ambiguo. È stato più volte segnalato che il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) risulta elevato nei pazienti in terapia intensiva ed è significativamente associato alla gravità della malattia Considerazioni epatologiche

I pazienti con COVID-19 grave sembrano avere segni più frequenti di disfunzione epatica rispetto a quelli con malattia più lieve. Tra molti pazienti in terapia intensiva è stato osservato un aumento dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e bilirubina totale (Zhang C 2020). Una concomitante infezione delle cellule epatiche con SARS-CoV-2 non può essere esclusa poiché il 2-10% dei pazienti con COVID-19 presenta diarrea ed è stato rilevato RNA virale sia nelle feci che nei campioni di sangue, il Dipartimento di Chirurgia Generale, Ospedale Tan Tock Seng di Wuhan ha ipotizzato la possibilità della presenza di un virus epatico (Yeo 2020). Tuttavia è anche probabile che qualsiasi infiammazione immuno-mediata, in particolare la tempesta di citochine, ma anche l'ipossia associata alla polmonite, possa portare a danni al fegato nei pazienti COVID-19 in condizioni critiche. (Zhang C 2020) Proteina C-reattiva I livelli di proteina C reattiva (CRP) sono aumentati nei pazienti con COVID-19 ed è stato dimostrato che i "sopravvissuti" monitorati dal I Institute of Pathology di Wuhan avevano valori mediani di PCR di circa 40 mg / L, mentre i deceduti avevano valori mediani di 125 mg / L, confermando così l'esistenza di una correlazione tra gravità e prognosi della malattia (Ruan Q 2020).

Altri predittori di esito sfavorevole includono i livelli sierici di ferritina e lattato deidrogenasi (LDH). In pazienti con COVID-19 grave sono stati anche segnalati livelli elevati di ferritina dovuti a linfocitocitosi emofagocitica secondaria (sHLH) e sindrome da tempesta di citochine. Sulla base della temperatura corporea, dell'organomegalia, della citopenia delle cellule del sangue, dei trigliceridi, del fibrinogeno, dell'AST e dei livelli di ferritina, è stato proposto dal Center for Inflammation and Tissue Repair, UCL

Respiratory, Division of Medicine, University College London un punteggio predittivo nell'ottica di monitorare una linfocitosi emofagocitica secondaria (Mehta P 2020)
(Continua con ... vedi originale)