

4. Gennaio

COVID lungo nei bambini e negli adolescenti

*Ti rendi conto che i tuoi figli stanno crescendo
quando smettono di chiederti da dove vengono,
e si rifiutano di dirti dove vanno.*

Patrick Jake O'Rourke

Le prove fino ad oggi indicano che i bambini, come gli adulti, possono sperimentare la sindrome post-COVID, nota anche come COVID lungo, con possibili conseguenze importanti sulla vita quotidiana. La comunità scientifica ha concordato la sua definizione nella popolazione pediatrica nel marzo 2022 :

“La condizione post-COVID-19 si verifica nei giovani con una storia di infezione SARS-CoV-2 confermata, con almeno un sintomo fisico persistente per una durata minima di 12 settimane dopo il test iniziale che ha un impatto sul funzionamento quotidiano e non può essere spiegato da una diagnosi alternativa”.

Stephenson, T. et al. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. Arch Dis Child. 107, 674–680 (2022).

Permangono molte incertezze riguardo alla sua prevalenza, diagnosi, durata e trattamento , in parte a causa di sfide cliniche e metodologiche. Ad esempio, fino a poco tempo fa mancava una definizione ufficiale e standardizzata di post-COVID nella popolazione pediatrica e dall'inizio della pandemia c'era una forte eterogeneità nel disegno dello studio e nella popolazione tra gli studi

In una **recente revisione sistematica** (22 studi da 12 paesi inclusi 23.141 bambini e adolescenti, di cui cinque studi avevano gruppi di controllo basati sulla popolazione), la **prevalenza** dei sintomi post-COVID (di durata superiore a 3 mesi) è stata del **2-8%** più alta nei sieropositivi rispetto al gruppo di controllo, con una maggiore differenza di **prevalenza negli adolescenti**.

Behnood, S. A. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection among children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. J. Infect. 84, 158–170 (2021).

Questa **prevalenza** era inferiore a quanto suggerito da altri studi che non utilizzavano gruppi di controllo , che può essere dovuto a diverse spiegazioni. In primo luogo, molti bambini potrebbero manifestare sintomi di lunga durata a causa di altri virus o eventi medici o causa dello stressante ambiente pandemico generale.

Stephenson, T. et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLOCK): a national matched cohort study. Lancet Child Adolesc. Health. 6, 230–239 (2022).

Pertanto, differenziare i sintomi legati specificamente a un'infezione da SARS-CoV-2 da altre diagnosi utilizzando un gruppo di controllo di persone non infette è fondamentale **per evitare una sopravvalutazione della prevalenza** della sindrome post-COVID.

In secondo luogo, la maggior parte degli studi sulla sindrome post-COVID si basa su campioni di infezione confermata (RT-PCR e test dell'antigene) quindi escludendo i casi asintomatici e sottovalutando la percentuale di bambini e adolescenti infetti poiché questa popolazione non è stata sistematicamente testata. I **dati sierologici** consentono di stimare con precisione la percentuale di bambini e adolescenti infetti includendo i casi asintomatici e lievi.

Di conseguenza, la **differenza di prevalenza** tra sieropositivi e sieronegativi può fornire una stima accurata della prevalenza della sindrome post-COVID e/o di complicazioni inaspettate come l'epatite acuta nella popolazione pediatrica generale.

I sintomi pediatrici post-COVID più frequentemente dichiarati sono **affaticamento, mal di testa, respiro corto, tosse cronica e mialgia** con un rischio più elevato tra le ragazze e gli adolescenti. Anche gli adulti sviluppano sintomi simili, tra cui tosse persistente, febbre, mal di testa, dolore toracico, perdita di capelli, perdita del gusto e dell'olfatto, tra molti altri.

Lopez-Leon, S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci. Rep. 9 11, 1–12 (2021).

Oltre alle incertezze precedentemente citate, solo pochissimi studi hanno finora analizzato i fattori di rischio della sindrome pediatrica post-COVID. Un'ampia letteratura ha mostrato gli effetti avversi di condizioni socioeconomiche basse su diversi esiti di salute.

Poulain, T., Vogel, M. & Kiess, W. Review on the role of socioeconomic status in child health and development. Curr. Opin. Pediatr. 32, 308–314 (2020).

Meccanismi simili potrebbero essere previsti nella popolazione pediatrica post-COVID.

Il **SEROCOV-KIDS study group** della Unit of Population Epidemiology, Division of Primary Care Medicine, dell'Università di Ginevra.

Nello studio *Dumont R et al A population-based serological study of post-COVID syndrome prevalence and risk factors in children and adolescents. Nat Commun. 2022 Nov 29;13(1):7086.*

ha valutato la prevalenza di sintomi persistenti che durano oltre 12 settimane dopo un'infezione da SARS-CoV-2 confrontando bambini e adolescenti sieropositivi con le loro controparti sieronegative, utilizzando un campione rappresentativo della popolazione generale del cantone di Ginevra.

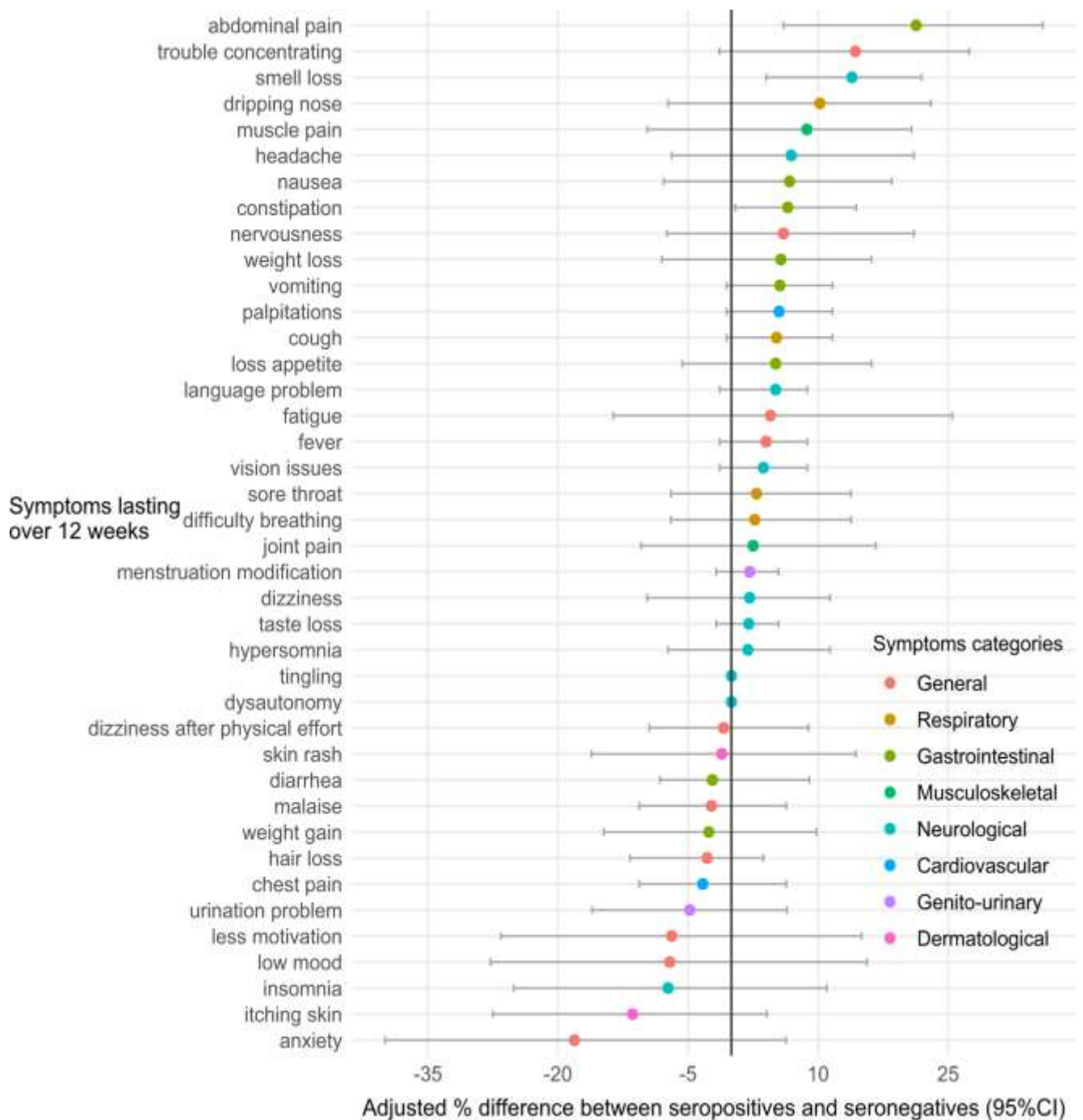
I bambini dello studio di coorte SEROCOV-KIDS, di età compresa **tra 6 mesi e 17 anni**, sono stati testati per gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 N (dicembre 2021-febbraio 2022) e i genitori hanno compilato un questionario sulla persistenza sintomi nei loro figli (di durata superiore a 12 settimane) compatibili con il post-COVID.

Dei 1034 bambini testati, 570 (55,1%) erano sieropositivi.

La prevalenza aggiustata per sesso ed età dei sintomi persistenti tra **i bambini sieropositivi è stata del 9,1% (IC 95%: 6,7; 11,8)** e del **5,0% (IC 95%: 3,0; 7,1)** tra i sieronegativi, con una differenza di prevalenza aggiustata (Δ aPrev) di **4,1% (IC 95%: 1,1; 7,3)**.

Stratificazione per fascia di età, solo gli **adolescenti** hanno mostrato un rischio sostanziale di avere sintomi post-COVID (Δ aPrev = 8,3%, IC 95%: 3,5; 13,5).

I fattori di rischio identificati per la sindrome post-COVID erano l'età avanzata, uno stato socioeconomico inferiore e la sofferenza di condizioni di salute croniche, in particolare l'asma.



Dimensione del campione: 79 bambini e adolescenti che hanno manifestato sintomi della durata di oltre 12 settimane. I punti colorati si riferiscono ai tipi di sintomi, come presentato nella legenda. I dati sono presentati come valori medi delle differenze tra bambini sieropositivi e sieronegativi con +/- errore standard della media (SEM), illustrati dalle barre di errore.

I risultati mostrano che una percentuale significativa di bambini sieropositivi, in particolare adolescenti, ha manifestato sintomi COVID persistenti.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 4 gennaio 2022

Antivirali per via inalatoria: il remdesivir "no ago"

Sebbene i progressi nello sviluppo di vaccini e gli interventi non farmaceutici stiano drasticamente riducendo la diffusione delle varianti di SARS-CoV-2, le opzioni terapeutiche per prevenire la progressione della malattia sono limitate e attualmente non sono disponibili trattamenti efficaci che possono essere somministrati al di fuori delle strutture sanitarie. Pertanto, lo sviluppo e la valutazione di trattamenti efficaci per il COVID-19 che possono essere attuati in contesti non ospedalieri sono necessari ed urgenti.

Il Remdesivir (RDV; GS-5734; Veklury) è un profarmaco (diastereomero monofosforamidato) di un analogo dell'adenosina è stato scoperto per la prima volta come potente inibitore del virus respiratorio sinciziale. Viene metabolizzato a livello intracellulare dagli enzimi dell'ospite (catepsina A (CatA), carbossilesterasi 1 (CES1) e la proteina 1 legante i nucleotidi della triade istidina (HINT1)) nella sua forma trifosfato farmacologicamente attiva (RDV-TP; GS-443902), che a sua volta agisce come un inibitore potente e selettivo di più RNA polimerasi virali (Li R 2021)

Nell'ottobre 2020, la FDA ha approvato l'RDV per il trattamento di COVID-19 in pazienti adulti e pediatrici ospedalizzati di età pari o superiore a 12 anni e con un peso di almeno 40 kg. In seguito RDV è stato approvato o autorizzato per l'uso di emergenza in più di 50 paesi. Nell'attuale uso clinico, RDV viene

somministrato per via endovenosa (IV) a pazienti ospedalizzati, il che ne limita fortemente l'uso in particolare all'inizio e lungo il decorso della malattia. Per consentire una pronta e rapida somministrazione a pazienti non ospedalizzati prima e durante l'infezione, si stanno valutando vie di somministrazione alternative per consentire una più ampia distribuzione e in particolare per uso domiciliare anche alla luce di una serie di lavori che dimostrano come il trattamento precoce prima del ricovero massimizza il beneficio terapeutico limitando la diffusione virale e la successiva progressione della malattia (Hill J 2021)

Il 30 dicembre 2021 il team di Meghan Vermillion del Medicine at Lovelace Biomedical di Albuquerque ha pubblicato su SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE il lavoro *Inhaled remdesivir reduces viral burden in a nonhuman primate model of SARS-CoV-2 infection* che apre la strada ad una somministrazione in modalità "no -ago" da poter attuare a livello domiciliare Meghan Vermillion, Direttore del Lovelace Biomedical, Albuquerque. Le cellule epiteliali della mucosa respiratoria esprimono il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) rappresentano pertanto i bersagli iniziali per bloccare l'infezione da SARS-CoV-2 attraverso la somministrazione di RDV direttamente nel sito primario di infezione con una soluzione nebulizzata per inalazione per consentire una somministrazione mirata e accessibile nei pazienti non ospedalizzati. Inoltre, la somministrazione locale direttamente nel tratto respiratorio potrebbe ridurre l'esposizione sistemica al RDV. Per verificare la possibilità di somministrare RDV per via eresolica a pazienti non ospedalizzati in una fase precoce della malattia, il team di Albuquerque ha testato e confrontato l'efficacia in vivo di una formulazione inalatoria di RDV identica alla formulazione in vena. Inoltre ha valutato la farmacocinetica (PK), la biodistribuzione, la sicurezza e l'efficacia di una soluzione per via inalatoria utilizzando il "modello" preclinico della scimmia verde fricana (AGM) SARS-CoV-2 positiva. Rispetto a una dose EV di 10 mg/kg, una dose per inalazione circa 20 volte inferiore ha determinato, in media, concentrazioni polmonari superiori del 53% del trifosfato attivo RDV-TP con esposizioni sistemiche circa 50 volte inferiori a RDV. La somministrazione per inalazione di RDV ad AGM ha inoltre determinato concentrazioni comparabili di RDV-TP nelle vie aeree di conduzione, compresa la trachea superiore e inferiore e i bronchi superiori e inferiori.

Rispetto alla somministrazione endovenosa, la somministrazione di RDV per via inalatoria ha comportato una minore esposizione ai metaboliti dell'RDV nei tessuti non respiratori (fegato, reni e PBMC). *L'esposizione plasmatica di RDV in AGM dopo una singola dose IV a 10 mg/kg (AUC, 7,26 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$) era simile a quella osservata in volontari umani sani a 200 mg (AUC, 4,75 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$),¹⁴). Pertanto, il carico di RDV-TP a 200 mg EV nell'uomo è equivalente all'inalazione di 0,35 mg/kg in AGM, assumendo che l'efficienza del carico polmonare sia simile tra l'uomo e la scimmia. Questi dati indicano che l'RDV somministrato per inalazione può limitare la diffusione del virus alle vie aeree inferiori o attenuare la replicazione virale nelle vie aeree inferiori, che può essere associata a una ridotta infiammazione polmonare nonostante l'effetto minimo sulla carica virale nel tratto respiratorio superiore. Nel complesso, i risultati suggeriscono che gli effetti antivirali di una dose inferiore (0,35 mg/kg) somministrata per inalazione sono simili a quelli di 10/5 mg/kg IV RDV, **Complessivamente questi dati preclinici in AGM dimostrano che ...***

(Per continuare vai all'originale)



3 minuti di relax