



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI E
SANITÀ PUBBLICA

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O.C. MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI

Direttrice: Dott.ssa Anna Maria Cattelan

TESI DI LAUREA

**OUTCOME CLINICO DELL'INFEZIONE DA SARS-COV2 CON O
SENZA TRATTAMENTO PRECOCE CON MONOCLONALI**

Relatore: Prof. Vincenzo Baldo

Correlatrice: Dott. ssa Annamaria Cattelan

Laureanda Marta Bertolini

Matricola n. 1152642

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

SOMMARIO

SOMMARIO.....	1
RIASSUNTO.....	3
ABSTRACT.....	5
1. INTRODUZIONE.....	9
1.1 SARS-CoV2.....	9
1.1.1 Epidemiologia e origine.....	9
1.1.2 Coronavirus.....	10
1.1.3 Struttura.....	11
1.1.4 Trasmissione.....	12
1.2 COVID-19.....	16
1.2.2 Patogenesi.....	16
1.2.2 Clinica.....	17
1.2.3 Diagnosi.....	26
1.2.4 Gestione e trattamento.....	31
1.2.5 “Long-COVID”.....	36
1.2.6 Prevenzione e salute pubblica.....	37
1.3 ANTICORPI MONOCLONALI PER COVID-19.....	38
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	41
3. MATERIALI E METODI.....	43
3.1 Disegno dello studio.....	43
3.1 Raccolta dei dati.....	44
3.3 Analisi statistica.....	46
4. RISULTATI.....	48
4.1 Descrizione del campione.....	48
4.2 Distribuzione delle ospedalizzazioni: regressione logistica.....	53
4.3 Distribuzione dei decessi: regressione logistica.....	53
4.4 Durata dell’ospedalizzazione: regressione lineare.....	53
4.5 Analisi descrittiva degli eventi avversi riscontrati in seguito alla somministrazione della terapia.....	56
4.6 Analisi delle sequele a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi nei soggetti non trattati	56
4.6.1 Analisi descrittiva.....	56
4.6.2 Distribuzione delle sequele astenia, mialgia/artralgia e dispnea: regressione logistica.....	59
5. DISCUSSIONE.....	63
6. CONCLUSIONI.....	69
7. BIBLIOGRAFIA.....	73

RIASSUNTO

Introduzione

La pandemia da SARS-CoV2 ha causato più di 6 milioni di vittime nel Mondo, creando una crisi globale e ispirando una ricerca urgente per la prevenzione e il trattamento dell'infezione. Il nostro lavoro si propone di studiare retrospettivamente l'efficacia del trattamento precoce con anticorpi monoclonali per COVID-19 in termini di riduzione delle ospedalizzazioni e dei decessi. Ha inoltre studiato gli effetti avversi di tali farmaci e le sequele a lungo termine nei pazienti non trattati.

Materiali e metodi

Abbiamo studiato 951 pazienti positivi a SARS-CoV2 (577 trattati e 374 non trattati) segnalati all'U.O.C. Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera di Padova dal mese di marzo al mese di dicembre 2021 per il trattamento con anticorpi monoclonali per COVID-19 (Bamlanivimab, Bamlanivimab/ Etesevimab, Casirivimab/Imdevimab e Sotrovimab).

Per valutare il rischio di ospedalizzazione e di decesso per COVID-19 è stata effettuata una regressione multivariata logistica aggiustando per potenziali fattori confondenti. Per valutare la correlazione tra la durata delle ospedalizzazioni e il numero di fattori di rischio, il numero di sintomi e la presenza/assenza del trattamento è stata eseguita una regressione lineare.

La correlazione tra le principali sequele dei soggetti non trattati e i principali fattori di interesse è stata indagata attraverso una regressione logistica stimando gli OR aggiustati (adjOR) con i relativi intervalli di confidenza al 95%.

Risultati

Nel 10,9% (n.104) dei casi si ha avuto l'ospedalizzazione e nell'1,8% (n.17) il decesso. Nei pazienti trattati si ha una significativa riduzione sia della frequenza delle ospedalizzazioni [8,3% vs 15,0%, OR=0,52 (0,34-0,78)] sia della sua durata media (13,9gg \pm 11,3gg vs 24,0gg \pm 23,9gg, p=0,008). Il decesso si riduce nei pazienti trattati, ma non in modo significativo (1,4% vs 2,4%).

Il rischio di ospedalizzazione è maggiore negli ultrasessantacinquenni, nelle femmine, in chi ha patologie renali, in chi ha come sintomi da COVID-19 la dispnea

e la tachipnea e nei non vaccinati. Il rischio di decesso per COVID-19 è maggiore tra gli ultrasessantacinquenni e nei non vaccinati.

Dall'analisi multivariata la durata dell'ospedalizzazione risulta correlata positivamente con il numero di fattori di rischio e il trattamento.

Nel 10,7% dei soggetti trattati c'è la comparsa della febbre dopo l'infusione della terapia, nel 3,5% si verifica un peggioramento della condizione respiratoria, mentre il 5,2% riferisce la presenza di altri sintomi a 1 mese dall'infusione.

Le sequele più frequentemente riportate dai pazienti non trattati durante il follow-up a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi sono astenia, mialgia/artralgia, alterazioni del gusto/olfatto e tosse. L'astenia a 1 mese risulta più frequente in chi ha neoplasie e in chi è vaccinato; l'astenia a 3 mesi nei maschi e in chi è vaccinato. La mialgia/artralgia e la dispnea sono risultate significativamente correlate alla precedente ospedalizzazione.

Conclusioni

La terapia con anticorpi monoclonali è risultata ridurre significativamente l'ospedalizzazione per COVID-19 e la sua durata. È risultato inoltre ridotto, ma non significativamente, il tasso di mortalità. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia di questa terapia nel contesto pandemico attuale, in cui predomina la variante Omicron.

ABSTRACT

Introduction

The SARS-CoV2 pandemic has claimed more than 6 million lives globally, creating a worldwide crisis and inspiring urgent research for infection prevention and treatment. Our work aims to retrospectively study the efficacy of early treatment with monoclonal antibodies for COVID-19 in terms of reducing hospitalizations and deaths. It also studied adverse effects of these drugs and long-term sequelae in untreated patients.

Materials and methods

We studied 951 SARS-CoV2 positive patients (577 treated and 374 untreated) reported to the Infectious and Tropical Diseases Unit of the Hospital of Padua from March to December 2021 for treatment with monoclonal antibodies for COVID-19 (Bamlanivimab, Bamlanivimab/ Etesevimab, Casirivimab/Imdevimab and Sotrovimab).

To assess the risk of hospitalization and death from COVID-19, a logistic multivariate regression was performed by adjusting for potential confounders. To assess the correlation between the duration of hospitalizations and the number of risk factors, the number of symptoms and the presence/absence of treatment, a linear regression was performed.

The correlation between the main sequelae of untreated subjects and the main factors of interest was investigated through a logistic regression by estimating the adjusted ORs (adjOR) with the relative 95% confidence intervals.

Results

In 10.9% (n.104) of cases there was hospitalization and in 1.8% (n.17) death. In treated patients, there is a significant reduction in both the frequency of hospitalizations [8.3% vs 15.0%, OR = 0.52 (0.34-0.78)] and its mean duration (13.9 days \pm 11.3 days vs 24.0 days \pm 23.9 days, p = 0.008). Death is reduced in treated patients but not significantly (1.4% vs 2.4%).

The risk of hospitalization is greater in those over sixty-five, in females, in those with kidney disease, in those who have dyspnea and tachypnea as symptoms of

COVID-19 and in the unvaccinated. The risk of death from COVID-19 is higher among those over sixty-five and the unvaccinated.

From the multivariate analysis, the duration of hospitalization is positively correlated with the number of risk factors and treatment.

In 10.7% of the subjects treated there is the appearance of fever after the infusion of therapy, in 3.5% there is a worsening of the respiratory condition, while 5.2% report the presence of other symptoms 1 month after infusion.

The sequelae most frequently reported by untreated patients during follow-up at 1 month, 3 months and 6 months are asthenia, myalgia/arthralgia, changes in taste/smell and cough. Asthenia at 1 month is more frequent in those who have neoplasms and in those who are vaccinated; asthenia at 3 months in males and in those who are vaccinated. Myalgia/arthralgia and dyspnea were significantly related to prior hospitalization.

Conclusions

Monoclonal antibody therapy was found to significantly reduce hospitalization for COVID-19 and its duration. The mortality rate was also reduced, but not significantly. Further studies are needed to evaluate the effectiveness of this therapy in the current pandemic context, in which the Omicron variant predominates.

ABBREVIAZIONI

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco
ACE2 = Angiotensin-converting enzyme 2
ADHD = attention deficit hyperactivity disorder
ARDS = Acute respiratory distress syndrome
ATP = adenosina trifosfato
BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva
CDC = Center for Disease Control and Prevention
COVID-19 = Coronavirus Disease 19
CPK = creatine phosphokinase
EMA = European Medicines Agency
FDA = Food and Drugs Administration
HCoV_s = Human Coronaviruses
ICU= intensive care unite
LDH = lactate dehydrogenase
MERS-CoV = Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità
PCR = polymerase chain reaction
RT-PCR = real-time polymerase chain reaction
Rx = raggi X
SARS-CoV = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
TC = tomografia computerizzata
TMPRSS2= Transmembrane protease serine 2
UTI = unità terapia intensiva
VOC = Variant of concern
VOI = Variant of interest

1. INTRODUZIONE

1.1 SARS-CoV2

1.1.1 Epidemiologia e origine

Il virus SARS-CoV2 (Sindrome Respiratoria Acuta Severa da Coronavirus 2) fu scoperto quando venne sequenziato e analizzato il suo genoma poche settimane dopo il riscontro di alcuni casi di polmonite ad eziologia ignota nella città di Wuhan (Hubei, Cina) nel dicembre 2019.

La patologia causata dal virus si diffuse rapidamente in Cina e, poi, nel resto del mondo; l'11 marzo 2020 fu dichiarato lo stato di pandemia globale.

Attualmente nel mondo sono stati confermati più di 600 milioni di casi e più di 6 milioni di morti. In particolare in Italia si contano ad oggi più di 22 milioni di casi e più di 150.000 morti. ^[1]

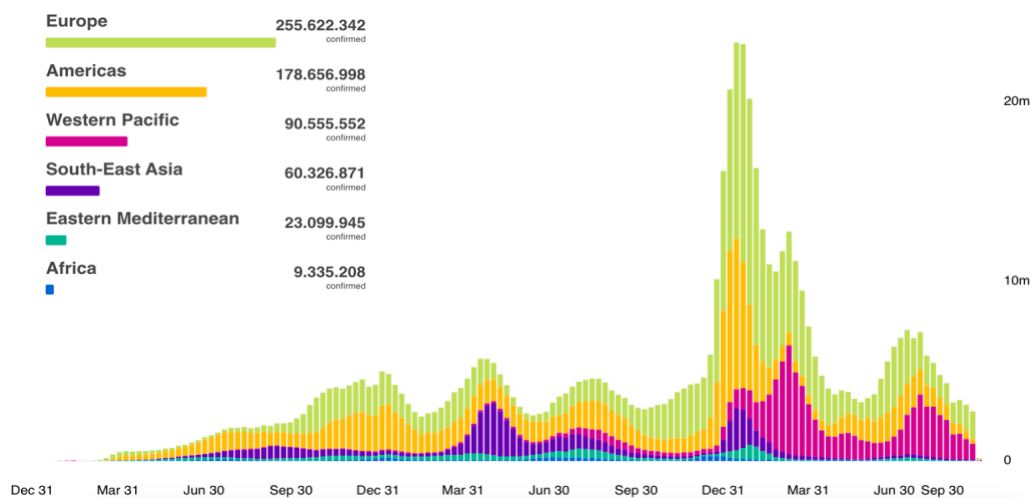


Figura I: distribuzione dei nuovi casi settimanali da COVID-19 dal 31 dicembre 2020 al 30 settembre 2022 nei diversi continenti. ^[1]

Per quanto riguarda l'origine di SARS-CoV2, le analisi bioinformatiche hanno dimostrato che possiede le caratteristiche tipiche della famiglia dei Coronavirus e in particolare che appartiene alla linea dei Betacoronavirus B2. L'allineamento del genoma di SARS-CoV2 e altri genomi di Betacoronavirus ha indicato che la

relazione più stretta vi è con la catena BatCov RaTG13 del Coronavirus *SARS-like* del pipistrello. [2]

L'ipotesi ritenuta più probabile è dunque che si tratti di una zoonosi, con ospiti intermedi tra il primo animale infetto e l'essere umano. Le analisi filogenetiche delle sequenze genomiche hanno individuato una corrispondenza del 96% tra il genoma di SARS-CoV2 e del Coronavirus del pipistrello (ospite naturale di oltre 500 specie di Coronavirus) giungendo così all'identificazione di tale mammifero come *reservoir* di SARS-CoV2. L'ospite l'intermedio ritenuto più probabile sarebbe invece il pangolino, nel quale è stato identificato un virus *SARS-like* che condivide l'86-92% del genoma con SARS-CoV2. [2][3][4]

1.1.2 Coronavirus

I Coronavirus umani (HCoVs) sono virus a RNA+ a singolo filamento incapsulati responsabili di varie malattie respiratorie di diversa severità (come raffreddore comune, bronchiolite, polmonite) e apparsi periodicamente nel mondo causando le più grandi epidemie di polmoniti dall'inizio del 21esimo secolo. [5]

Nello specifico la pandemia da SARS-CoV2 fu preceduta da:

- epidemia da SARS-CoV, che ebbe inizio nel novembre del 2002 in Cina e che nel 2003 divenne una pandemia con un tasso di letalità del 10%;
- pandemia da MERS-CoV, che ebbe inizio nel 2012 in Arabia Saudita, caratterizzata da un tasso di letalità del 35%. [5]

Ad oggi si conoscono 7 Coronavirus umani, dei quali HCOV-229E, HCOV-NL63, HCOV-OC43 e HCOV-HKU1 conducono soprattutto a forme auto-limitate (che possono diventare severe in neonati, soggetti immunodepressi e anziani), mentre SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 possono condurre a forme fatali. [6]

1.1.3 Struttura

SARS-CoV-2 è un virus incapsulato a RNA+ a singolo filamento il cui genoma, della dimensione di 26-32kb, codifica per le proteine strutturali (S, E, M, N) e per proteine non strutturali (nsp).

La proteina S (spike) è una proteina transmembrana che facilita il legame dell'involucro virale al recettore dell'enzima ACE2 espresso sulla superficie delle cellule ospiti. È funzionalmente composta da due subunità: S1, di legame al recettore, e S2, che facilita la fusione della membrana cellulare.

La proteina E (envelope), la più piccola, facilita la produzione, la maturazione e il rilascio dei virioni.

La proteina M (membrana/matrice) è una delle più abbondanti e promuove l'assemblaggio e il rilascio di particelle virali grazie all'interazione con la proteina N e con proteine accessorie.

La proteina N (nucleocapside) si lega al genoma virale ed è coinvolta nella replicazione del RNA, nella formazione dei virioni e nell'evasione dal sistema immunitario.

Le proteine non strutturali (nsp) comprendono RNA polimerasi, proteasi e replicasi e sono coinvolte nella replicazione del virus. [7]

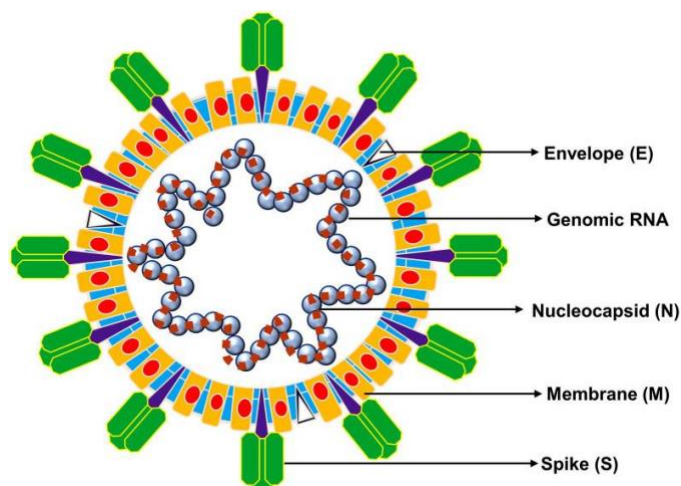


Figura II: struttura di SARS-CoV2. [5]

1.1.4 Trasmissione

Le modalità di trasmissione di SARS-CoV2 sono state ampiamente dibattute.

La via di trasmissione principale è quella respiratoria attraverso goccioline di saliva (*droplets* di dimensioni $> 5-10 \mu\text{m}$) rilasciate mentre si parla, respira, tossisce, starnutisce nell'ambito di un contatto stretto e non protetto tra il soggetto infettante e quello infettato. Il rischio di contagio può essere quindi ridotto tramite l'uso di mascherine. [8] [10]

La trasmissione per via aerea (cioè con *droplets nucleici* di diametro $< 5 \mu\text{m}$) è stata a lungo oggetto di dibattito. Nonostante inizialmente si pensasse che non fosse una modalità di trasmissione rilevante, attualmente la sua esistenza sembrerebbe confermata soprattutto nel contesto di ambienti chiusi. Alla luce di ciò si è reso necessario mettere in atto procedure preventive negli ambienti chiusi, come il miglioramento della ventilazione (soprattutto negli ospedali e nei luoghi affollati) e il mantenimento di una distanza interpersonale. [2] [9]

La trasmissione per contatto con superfici infette è possibile, ma non rappresenta una via principale e il rischio di contagio è considerato basso. Nella maggior parte delle situazioni la pulizia delle superfici con sapone o detergente è sufficiente per ridurre il rischio di contagio, senza necessità di ricorrere alla disinfezione, che è invece raccomandata nell'ambito di ambienti chiusi nei quali vi sia stato un caso confermato o sospetto di COVID-19 nelle precedenti 24 ore. [9]

È documentata anche la trasmissione transplacentare da madre a feto, mentre sono al momento escluse la trasmissione oro-fecale e sessuale, nonostante lo *shedding* fecale del virus sia stato dimostrato in alcuni pazienti. [11]

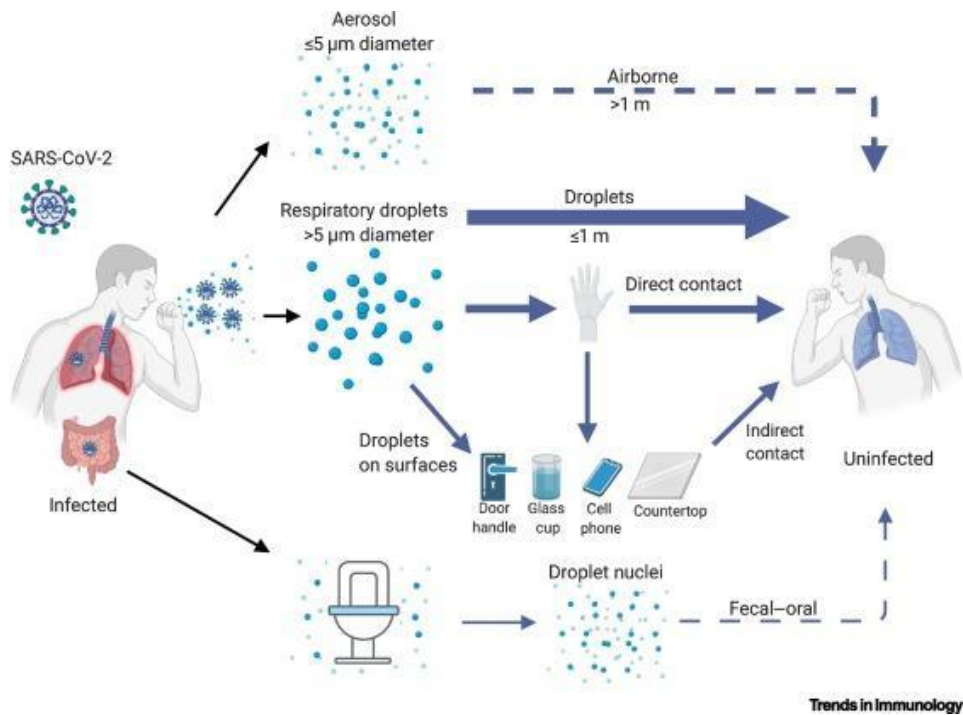


Figura III: vie di trasmissione proposte per SARS-CoV2. [16]

SARS-CoV2 può essere trasmesso da persone sintomatiche o asintomatiche. Il periodo di incubazione per COVID-19 è attualmente stimato tra 1 e 14 giorni. Nel periodo pre-sintomatico il contagio è possibile, ma meno probabile. In particolare uno studio ha dimostrato che l'infettività inizierebbe 2,3 giorni prima dell'inizio dei sintomi, raggiungerebbe un picco circa un giorno prima e si ridurrebbe rapidamente dopo 7 giorni. Diversi studi hanno replicato questi risultati. La carica virale di SARS-CoV2 nel tratto respiratorio diminuisce rapidamente dopo l'inizio dei sintomi, con cariche maggiori nel tratto respiratorio superiore rispetto a quello inferiore. Gli individui con forme severe di COVID-19 sembrerebbero avere cariche virali respiratorie maggiori di quelli con forme moderate. [8][11]

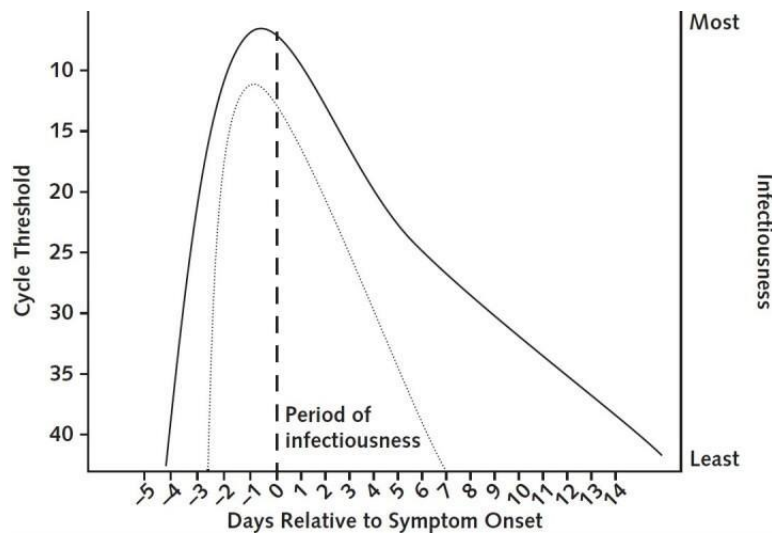


Figura IV: periodo di infettività per adulti sintomatici immunocompetenti (linea punteggiata) e carica virale del tratto respiratorio nel tempo (linea continua). La linea verticale tratteggiata rappresenta l'esordio dei sintomi. [11]

La trasmissibilità si esprime attraverso l'indice R_0 (numero di riproduzione di una malattia infettiva) che rappresenta il numero medio di infezioni trasmesse da ogni individuo infetto nella fase iniziale dell'epidemia, ossia in assenza di interventi. L'indice R_0 di SARS-CoV2 è stimato attorno a 2,6.

L'indice R_t rappresenta invece il numero di riproduzione netto e a differenza di R_0 viene calcolato nel corso del tempo, permettendo ad esempio di monitorare l'efficacia degli interventi.

R_0 e R_t possono essere calcolati su base statistica a partire da una curva di incidenza di casi giornalieri. [12]

1.1.5 Varianti

Il genoma dei virus, in particolare a RNA, sono continuamente soggetti a mutazioni che portano alla nascita di varianti del virus stesso.

Il genoma di SARS-CoV2 è stato interessato da mutazioni fin dall'inizio della pandemia, in particolare riguardanti il gene codificante per la proteina S che si traducono in un'aumentata trasmissibilità e affinità per ACE2. [13]

La maggior parte delle mutazioni a cui è soggetto il genoma di SARS-CoV2 non ha un impatto significativo, mentre altre possono conferire al virus caratteristiche specifiche come un vantaggio selettivo attraverso una maggiore trasmissibilità, una maggiore patogenicità con forme più severe di malattia o la possibilità di aggirare l'immunità precedentemente acquisita da un individuo o per infezione naturale o per vaccinazione. [12]

Tra le varianti di SARS-CoV2 troviamo le cosiddette VOIs (variants of interest, varianti di interesse) e VOCs (variants of concern, varianti preoccupanti).

Una variante circolante è considerata di interesse quando si sospetta o si conosce la significatività dei cambi dovuti alle sue mutazioni. Una variante di interesse diventa preoccupante nel momento in cui si dimostra che si diffonde più facilmente, causa forme cliniche più severe, evade la risposta del sistema immunitario, cambia la forma di presentazione clinica o diminuisce l'efficacia di strumenti quali misure di salute pubblica, strumenti diagnostici, trattamenti e vaccini.

Ad oggi non vi sono VOIs circolanti, mentre la VOC circolante è la variante Omicron (B.1.1.529) riscontrata per la prima volta nel novembre 2021 in vari Paesi. Le VOCs precedenti sono riassunte in *Tabella I*. [14]

WHO label	Pango lineage*	GISAID clade	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	United Kingdom, Sep-2020	VOC: 18-Dec-2020 Previous VOC: 09-Mar-2022
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	South Africa, May-2020	VOC: 18-Dec-2020 Previous VOC: 09-Mar-2022
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brazil, Nov-2020	VOC: 11-Jan-2021 Previous VOC: 09-Mar-2022
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A, 21I, 21J	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021 Previous VOC: 7-Jun-2022

Tabella I: VOCs di SARS-CoV2 precedenti alla variante Omicron. [14]

1.2 COVID-19

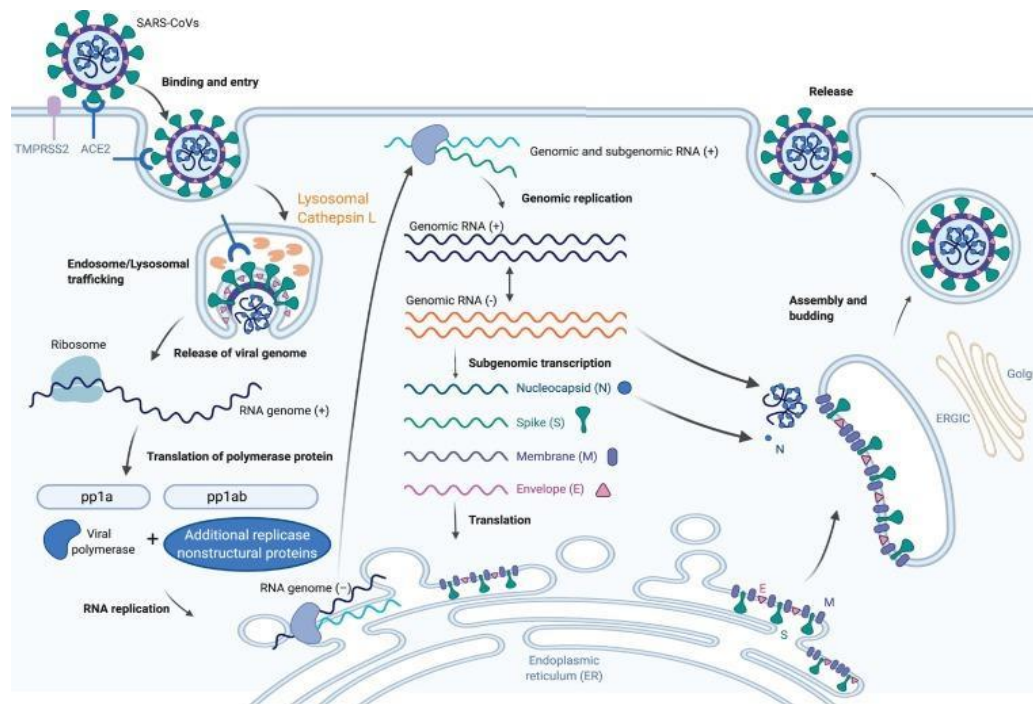
1.2.2 Patogenesi

SARS-CoV2 penetra all'interno dell'organismo tramite il tratto respiratorio. Tra le prime cellule bersaglio troviamo cellule epiteliali alveolari e bronchiali, cellule endoteliali e macrofagi alveolari.

Il contatto tra SARS-CoV2 e la cellula bersaglio avviene grazie al legame tra il dominio di legame al recettore (RBD) della proteina S del virus con il recettore cellulare ACE2 presente sulla superficie della cellula.

I domini S1/S2 della stessa proteina S subiscono un taglio proteolitico ad opera della proteina cellulare catepsina L e della proteasi transmembrana serina 2 (TMPRSS2), che sinergicamente permettono l'entrata del virus nella cellula.

Il genoma virale viene dunque rilasciato all'interno del citosol, dove vengono tradotti gli enzimi replicasi e RNA polimerasi RNA-dipendenti. Le replicasi riarrangiano il reticolo endoplasmatico per favorire la formazione di vescicole a doppia membrana, che a loro volta facilitano la replicazione dell'RNA virale, successivamente tradotto in proteine accessorie e strutturali che facilitano la formazione di particelle virali. [16]



Trends in Immunology

Figura V: ciclo vitale di SARS-CoV2. [16]

La proteina ACE2 è espressa in diversi tessuti dei mammiferi (in particolare in quelli di polmoni, reni, tratto gastrointestinale, cuore, fegato e vasi sanguigni) e svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

SARS-CoV2 sembrerebbe presentare una maggior affinità per ACE2 rispetto a SARS-CoV e ciò potrebbe spiegare la sua maggior abilità nell'infettare in maniera efficace il tratto respiratorio superiore (nasofaringe e orofaringe).

I Coronavirus umani spesso causano infezioni enteriche, con gradi variabili di patogenicità. ACE2 e TMPRSS2 sono infatti espresse abbondantemente nel tratto intestinale, in particolare da parte degli enterociti dell'orletto a spazzola. ^[16]

1.2.2 Clinica

I Coronavirus responsabili del raffreddore comune tendono generalmente a causare sintomi respiratori superiori di intensità moderata e, occasionalmente, sintomi gastrointestinali. Le infezioni dovute a Coronavirus altamente patogeni, come SARS-CoV2, causano invece sintomi più severi che possono portare allo sviluppo di ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto), polmonite, insufficienza renale e morte. Inoltre con l'avanzare della pandemia è diventato sempre più chiaro che la COVID-19 può avere ripercussioni a lungo termine e che le sue forme severe non riguardano solo le popolazioni anziane, come inizialmente riportato, bensì che anche bambini e giovani adulti sarebbero a rischio di svilupparle. ^[17]

Decorso clinico

Si distinguono tre fasi dell'infezione da SARS-CoV2: la fase replicativa iniziale, la fase polmonare e la fase tardiva iper-infiammatoria.

Nella fase replicativa iniziale il virus si replica all'interno delle cellule ospiti; tale stadio è caratterizzato clinicamente dalla presenza di sintomi simil-influenzali. La malattia può risolversi in questa fase, con decorso quindi benigno, o può invece evolvere verso una seconda fase caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare, causate dagli effetti diretti del virus e dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si associa ad una sintomatologia respiratoria, prima stabile e

senza ipossiemia e poi eventualmente progressivamente instabile. In un numero limitato di soggetti la malattia raggiunge un ulteriore stadio, caratterizzato dall'instaurazione di una sindrome da rilascio di citochine (CRS) e dal conseguente stato iper-infiammatorio. Si osserva in questa fase un'alterazione progressiva di parametri infiammatori e coagulativi. [71]

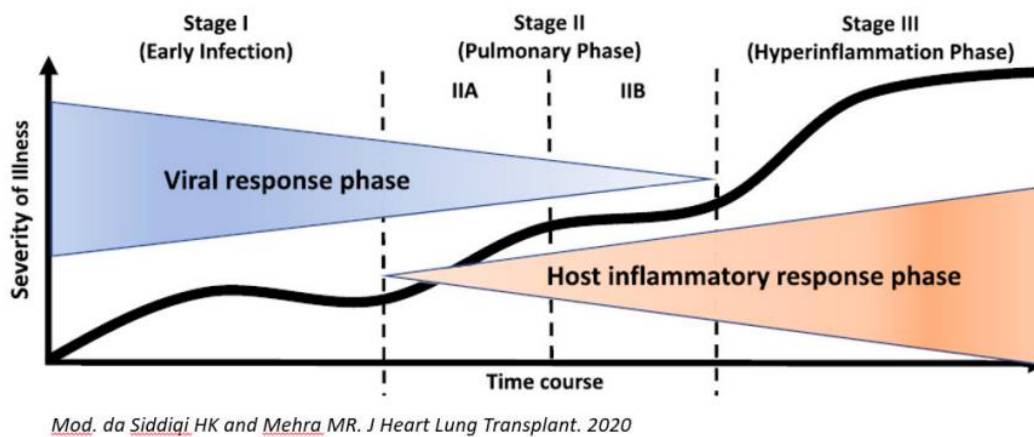


Figura VI: stadi clinici della COVID-19. [71]

Manifestazioni cliniche

Il periodo di incubazione della COVID-19 è di circa 4-5 giorni dall'esposizione (con un massimo 14 giorni), più breve dunque rispetto ai 2-11 giorni di incubazione che caratterizzano le infezioni da SARS-CoV. Inoltre per la variante Omicron di SARS-CoV2 tale periodo sembrerebbe essere più breve (mediana di circa 3 giorni). [17][18]

I sintomi più comuni riportati tra i pazienti con forme sintomatiche di COVID-19 sono febbre, tosse, dispnea, mialgie e cefalea. Sono riportati frequentemente anche altri sintomi come diarrea, faringodinia e alterazioni del gusto e dell'olfatto. I sintomi respiratori superiori sembrerebbero essere più comuni nelle forme causate dalla variante Delta piuttosto che dalla Omicron.

La polmonite è la più frequente manifestazione severa, caratterizzata principalmente da febbre, tosse, dispnea e infiltrati bilaterali all'*imaging* del torace.

Nonostante alcune caratteristiche cliniche, come le alterazioni del gusto e dell'olfatto, siano più comuni nella COVID-19 rispetto ad altre infezioni respiratorie virali, non vi sono segni o sintomi specifici della COVID-19. ^{[17][18]}

In uno studio è stata riportata la presenza di febbre in quasi tutti i pazienti, nonostante circa il 20% di loro avesse un grado molto basso (38°C). In un altro studio effettuato in diverse aree della Cina la febbre era presente solo nel 44% dei pazienti nel momento del ricovero, ma tale percentuale raggiungeva l'89% durante l'ospedalizzazione. ^{[17][22][23]}

Le alterazioni del gusto e dell'olfatto sono state riportate frequentemente, nonostante sembrerebbero essere meno comuni nelle infezioni dovute alla variante Omicron. Una metanalisi di studi osservazionali ha riportato una prevalenza del 44% e del 52% rispettivamente per alterazioni dell'olfatto e del gusto; tuttavia questi tassi variano tra il 5 e il 98% tra i vari studi. La maggior parte di tali alterazioni non sembrano essere permanenti: una metanalisi di 18 studi osservazionali ha riportato che il 74-96% dei soggetti ha ri-acquisito il senso dell'olfatto e il 78-98% il senso del gusto, rispettivamente in un arco di tempo di 30 e 180 giorni. ^{[17][25][26]}

Sintomi gastrointestinali quali nausea/vomito, diarrea e dolore addominale sembrerebbero, secondo uno studio, essere presenti rispettivamente nel 13%, 10% e 9% dei soggetti. ^{[17][24]}

Infine sono stati spesso riportati sintomi dermatologici, in particolare eruzioni maculopapulari/morbilloformi, orticaria, vesciche e *livedo reticularis* transitoria. È stata inoltre descritta la presenza di noduli rosso-violacei sulle estremità distali, soprattutto in adolescenti e giovani adulti con infezione asintomatica o di forma moderata. ^{[17][27]}

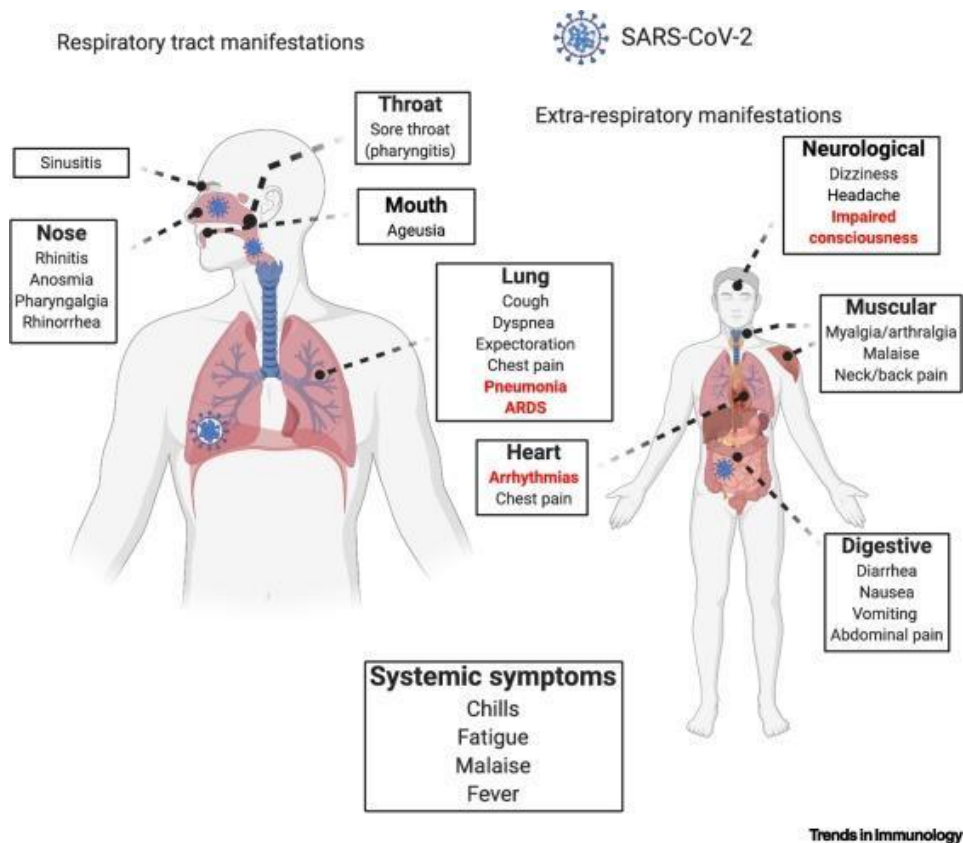


Figura VII: sintomi clinici della COVID-19. [17]

Infezioni asintomatiche

Le infezioni asintomatiche sono state ben documentate. Uno studio effettuato prima dell'introduzione del vaccino per COVID-19 ha stimato che il 33% delle persone con infezione da SARS-CoV2 non svilupperà mai sintomi. Una metanalisi di 95 studi cinesi e americani ha riportato invece che il 40,5% degli individui con infezione da SARS-CoV2 era asintomatico. Vi è in definitiva ancora incertezza circa la proporzione di infezioni asintomatiche e, inoltre, la definizione di "asintomatico" varia nei diversi studi, in base a quali sintomi vengono valutati. [18] [19] [20]

Nei pazienti con infezioni asintomatiche si possono avere alterazioni cliniche come opacità a vetro smerigliato o altre alterazioni all'*imaging* del torace, o febbre di basso grado.

Come già spiegato, alcuni individui asintomatici nel momento della diagnosi svilupperanno sintomi. In uno studio è stato stimato l'inizio dei sintomi a 4 giorni (range 3-7) dopo l'iniziale test positivo (RT-PCR). [18] [21]

Severità dell'infezione sintomatica

La severità dell'infezione sintomatica da SARS-CoV2 varia da moderata a critica. La maggior parte delle infezioni non sono severe.

Diversi enti hanno proposto la loro classificazione della gravità della COVID-19. Si riporta in *Tabella II* la classificazione secondo il NIH (*National Institute of Health*).

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica o presintomatica	Diagnosi di SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie), ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche
Malattia moderata	SpO ₂ ≥ 94% e evidenza clinica o radiologica di polmonite
Malattia severa	SpO ₂ < 94%, PaO ₂ /FiO ₂ < 300, frequenza respiratoria > 30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari > 50%
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano.

Tabella II: classificazione della gravità della COVID-19 secondo il NIH. [40]

In un report del *Chinese Center for Disease Control and Prevention* [34] effettuato nei primi mesi della pandemia è stato rilevato quanto segue:

- Forme moderate nell'81% dei casi
- Forme severe nel 14% dei casi
- Forme critiche nel 5% dei casi
- Tasso di mortalità del 2,3%; non sono state riportate morti tra i casi non critici. [18]

Le diverse varianti di SARS-CoV2 sono state associate a diversi rischi di sviluppare forme severe. La VOC attualmente circolante (Omicron) sembrerebbe associarsi a forme più moderate. [18]

Fattori di rischio per lo sviluppo di forme severe

Le forme severe di COVID-19 si sviluppano prevalentemente in adulti di età avanzata o con comorbidità mediche. ^[18]

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di forme severe sono:

- Età avanzata, che si associa a morbilità maggiori, più frequente accesso in ICU, più frequente progressione ad ARDS, febbre più alta e più alti tassi di mortalità. Inoltre rispetto ai soggetti giovani o di mezza età, nei pazienti anziani (≥ 65 anni) con COVID-19 sono state riportate più frequentemente alterazioni di laboratorio quali linfocitopenia, neutrofilia, elevazione degli indici infiammatori e degli indici correlati alla coagulazione. ^[17]
- Comorbidità (riassunte in *Tabella III*)
- Inattività fisica
- Ambiente socio-economico sfavorevole
- Sesso: tra gli individui di sesso maschile si è riscontrato un maggior numero di casi critici e di morti in diversi studi. ^{[35][36]}
- Alterazioni di laboratorio: alcune di esse sono state associate ad *outcomes* peggiori (verranno approfondite nel *Paragrafo "1.2.3 Diagnosi"*).
- Fattori virali. Nei pazienti con forme severe sono stati riportati livelli maggiori di RNA virale nei campioni respiratori, rispetto ai campioni di pazienti con forme moderate ^[87]; tuttavia alcuni studi hanno riscontrato che non ci sarebbe associazione tra i livelli respiratori di RNA virale e la severità della malattia. ^[88] Anche il rilevamento di RNA virale nel sangue è stato associato a forme severe.
- Fattori genetici. Alcuni studi hanno identificato una relazione tra polimorfismi dei geni codificanti per il gruppo sanguigno ABO e l'insufficienza respiratoria da COVID-19. In particolare il tipo A si assocerebbe a un maggior rischio di sviluppare forme severe, mentre il tipo O si assocerebbe a un rischio minore. ^{[18][37][38]}

<p>Fattori di rischio stabiliti, probabili e possibili (comorbidità associate a forme severe di COVID-19 in almeno una metanalisi o revisione sistematica, in studi osservazionali o in case series)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Et� ≥ 65 anni ▪ Asma ▪ Cancro ▪ Malattia cerebrovascolare ▪ Bambini con condizioni mediche sottostanti (ad esempio condizioni genetiche, neurologiche o metaboliche; difetti cardiaci congeniti; obesit�; diabete; asma; ...) ▪ Malattia renale cronica ▪ Malattia polmonare cronica (malattia interstiziale polmonare, embolismo polmonare, ipertensione polmonare, bronchiectasie, BPCO) ▪ Malattia epatica cronica (cirrosi, steatosi epatica, epatite autoimmune) ▪ Fibrosi cistica ▪ Diabete mellito tipo 1 e tipo 2 ▪ Disabilit� (ad esempio ADHD, paralisi cerebrale, malformazioni congenite, ...) ▪ Condizioni cardiache (insufficienza cardiaca, cardiomiopatie, ...) ▪ HIV ▪ Disturbi psichici (tra cui depressione, disturbi dello spettro schizofrenico) ▪ Condizioni neurologiche (demenza) ▪ Obesit� (BMI ≥ 30 kg/m²) e sovrappeso (BMI 25-29 kg/m²) o ≥ 95esimo percentile nei bambini ▪ Inattivit� fisica ▪ Gravidanza in atto o recente ▪ Immunodeficienze primarie ▪ Tabagismo (attuale o pregresso) ▪ Anemia falciforme o talassemia ▪ Trapianto di organo solido o cellule staminali sanguigne ▪ Tossicodipendenze ▪ Tubercolosi ▪ Uso di corticosteroidi o altri farmaci immunosoppressivi
<p>Fattori di rischio possibili, ma con evidenze miste (comorbidit� associate a forme severe di COVID-19 in almeno una metanalisi o revisione sistematica, ma altri studi hanno portato a diverse conclusioni)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficit di alfa-1-antitripsina ▪ Displasia broncopolmonare ▪ Epatite B ▪ Epatite C ▪ Ipertensione

Tabella III: comorbidit  classificate come fattori di rischio per forme severe di COVID-19 dal CDC (Center for Disease Control and Prevention). [18]

Complicazioni

La ARDS è la principale complicanza nei pazienti con forme severe di COVID-19. In uno studio eseguito a Wuhan, di 138 individui ricoverati con polmonite da SARS-CoV2 circa il 16% ha sviluppato ARDS, con l'esordio di quest'ultima a 8 giorni (mediana) dopo l'esordio dei primi sintomi. ^{[18][39]}

Altre complicazioni frequenti sono quelle cardiache e cardiovascolari (come aritmie, danno miocardico, insufficienza cardiaca) e tromboemboliche. Il tromboembolismo venoso, inclusa la trombosi estesa delle vene profonde e l'embolismo polmonare, è frequentemente riportato in pazienti con forme severe di COVID-19 ed in particolare tra pazienti in ICU, tra i quali si riportano tassi di complicazioni tromboemboliche del 10-40%. Sono stati riportati anche eventi trombotici arteriosi come ictus e ischemia acuta degli arti. ^{[18][28]}

Per quanto riguarda le complicazioni neurologiche sono state spesso riscontrate forme di encefalopatia, in particolare tra pazienti con forme severe. ^{[18][29]}

Alcuni pazienti con forme severe di COVID-19 si caratterizzano per presentare una risposta infiammatoria intensa, con febbre persistente, *markers* infiammatori elevati (ad es. D-dimero, ferritina) e citochine pro-infiammatorie elevate. Sono state inoltre descritte altre complicazioni infiammatorie e mediate da auto-anticorpi (ad es. sindrome di Guillan-Barré, sindromi con caratteristiche cliniche simili a quelle della malattia di Kawasaki e sindrome da shock tossico). ^{[18][30]}

Altre complicazioni riportate sono sepsi, shock e MODS (sindrome da disfunzione multiorgano), nonostante la loro incidenza in pazienti con forme severe di COVID-19 sembrerebbe essere minore in confronto alle forme di ARDS non COVID-19-relate. ^[31]

Infine sono state descritte infezioni secondarie, in particolare co-infezioni da *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, super-infezioni da *Acinetobacter spp*, virus Epstein-Barr virus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Hemophilus influenza* e aspergillosi polmonare invasiva. ^{[18][32][33]}

Guarigione e prognosi

Il tempo di recupero dopo la COVID-19 è altamente variabile e dipende dall'età, dallo stato vaccinale e dalle comorbidità pre-esistenti del soggetto, oltre che dalla severità della malattia. I soggetti con infezione moderata hanno generalmente un recupero relativamente rapido (attorno alle due settimane), mentre molti degli individui che sviluppano forme severe hanno un tempo di recupero maggiore (dai due ai tre mesi). ^[18]

Il tasso di mortalità si calcola tra i casi documentati e, dal momento che molte infezioni da SARS-CoV2 sono asintomatiche e molte infezioni moderate non vengono diagnosticate, il tasso di mortalità stimato è considerabilmente inferiore a quello reale. In alcune analisi effettuate tra individui non vaccinati è stato stimato essere tra 0,15 e 1%, con differenze sostanziali tra diverse aree geografiche e tra diversi gruppi di rischio.

Tra i pazienti ospedalizzati il rischio di malattia critica o fatale è alta, in particolare tra individui non vaccinati, ed è inoltre maggiore di quello stimato per l'influenza. Durante il corso della pandemia il tasso di mortalità tra i pazienti ospedalizzati è diminuito, anche prima della diffusione del vaccino. Le ragioni alla base di ciò sono incerte: una possibile spiegazione potrebbe essere legata ai miglioramenti nelle cure ospedaliere e miglior sfruttamento delle risorse quando gli ospedali non sono sovraccaricati. ^[18]

Alcuni pazienti clinicamente guariti dalla COVID-19 hanno mostrato una positività persistente o ricorrente ai test molecolari per SARS-CoV2 senza che ciò indichi l'esistenza di una re-infezione. ^[18] Prima della diffusione della variante Omicron il rischio di re-infezione sembrava essere basso nei primi mesi dopo l'infezione iniziale (si stima infatti che dopo la prima infezione il rischio di successive re-infezioni scendesse dell'80-85%). Il rischio di re-infezione con la variante Omicron è invece maggiore. ^{[72][73][74]}

Diversi dati osservazionali suggeriscono che i pazienti con COVID-19 possano manifestare una vasta gamma di sintomi dopo il recupero dalla malattia acuta. Tale condizione viene indicata con diversi termini, tra cui "Long-COVID", "condizioni

post-COVID" e "*postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC*". [77] [78] [79]
[80] [81] Il Long-COVID verrà trattato nel *Paragrafo "1.2.5 "Long-COVID"*".

1.2.3 Diagnosi

Ricerca del materiale virale: test diretti

I test diretti si basano sulla ricerca del materiale virale, esame in grado di fornire una diagnosi praticamente certa dell'infezione da SARS-CoV2. Tale ricerca è effettuabile mediante RT-PCR, che rileva la presenza di RNA virale, o mediante test ELISA basati su anticorpi che rilevano la presenza di antigeni virali. Tipicamente questi test vengono eseguiti su materiale biologico ottenuto da tampone naso-faringeo o, meno frequentemente, da espettorato o su campione di BAL (lavaggio bronco-alveolare). Una relativa novità è la possibilità di eseguire tali test su campione salivare, permettendo anche la modalità auto-prelievo.

La RT-PCR (Real Time-Polymerase Chain Reaction) permette la ricerca molecolare del genoma del virus in seguito alla sua amplificazione. È considerato il *gold standard* nella diagnosi di COVID-19 date le sue elevate specificità (87,7-99%) e sensibilità (60-80%). [41]

La possibilità di falsa negatività è da attribuire all'esecuzione del test in fase precoce (pre-sintomatica) o ad errori durante la fase di campionamento. [42] [43]

La presenza di varianti può influire sulla sensibilità del test molecolare. [44] Tuttavia secondo il Ministero della Salute i test diagnostici attuali, in linea generale, funzionano con tutte le varianti; si raccomanda l'uso di test molecolari non esclusivamente basati sul gene S. [12] [15]

Altri limiti del test molecolare sono l'alto costo e le lunghe tempistiche di processazione (3-4h).

Il test antigenico consiste nella ricerca di antigeni virali nei campioni biologici tramite l'utilizzo di saggi immunocromatografici che si basano sulla reazione antigene-anticorpo. La sensibilità e la specificità di questo test sono inferiori a

quelle del test molecolare, tuttavia il suo costo e il suo tempo di esecuzione sono significativamente minori.

Sono state proposte tre diverse generazioni di test antigenici. La sensibilità e la specificità del test antigenico di terza generazione sono considerate pari a quelle del test molecolare nella prima settimana di malattia (fase replicativa); nelle fasi più tardive dell'infezione l'accuratezza del test molecolare sembrerebbe invece essere superiore. [45]

Ricerca sierologica: test indiretti

I test indiretti si dividono a loro volta in test qualitativi e quantitativi.

Entrambi si basano sulla rilevazione di anticorpi IgM, IgA e IgG. In *Figura VIII* si riportano i risultati di uno studio [48] che ha analizzato la cinetica della risposta anticorpale IgG e IgM in pazienti con COVID-19.

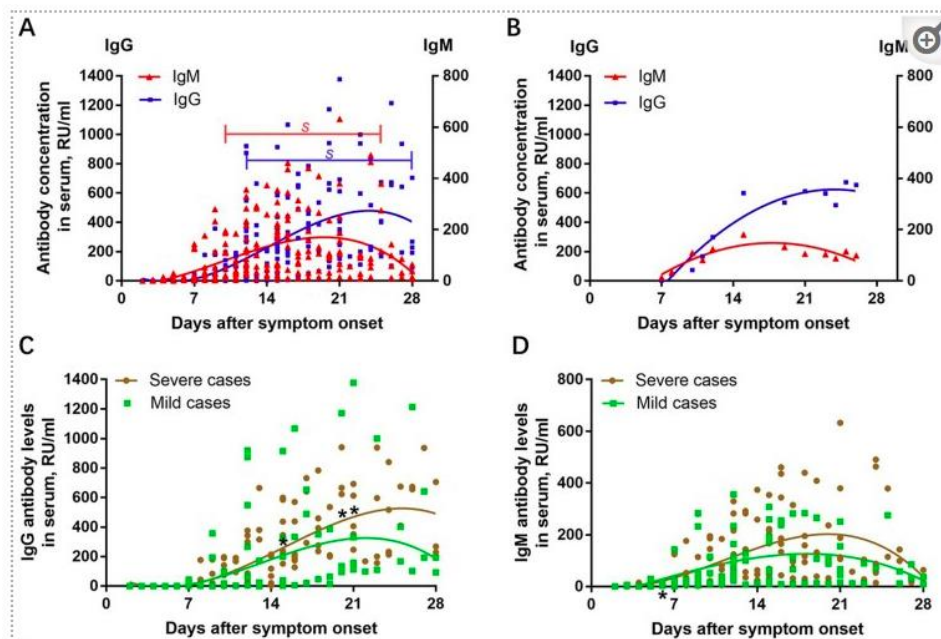


Figura VIII: modelli di risposta anticorpale IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 S in pazienti con COVID-19. (A) Modelli di risposta anticorpale IgG e IgM nei campioni di siero di 32 pazienti con COVID-19. (B) Risposta anticorpale IgG e IgM in una donna di 65 anni con COVID-19 grave. (C) Differenza nella risposta anticorpale anti-SARS-CoV-2 IgG tra casi gravi e casi lievi. (D) Differenza nella risposta anticorpale anti-SARS-CoV-2 IgM tra casi gravi e casi lievi. [48]

I test sierologici qualitativi (“rapidi”) si realizzano attraverso il prelievo di una goccia di sangue tramite un “pungidito”; informano unicamente circa l’eventuale presenza di anticorpi e danno una risposta in 15 minuti.

I test sierologici quantitativi si realizzano invece attraverso un prelievo venoso e, oltre ad informare circa la presenza di anticorpi, informano anche circa la loro quantità. La sensibilità e la specificità di questi test sono state indagate in una metanalisi ^[46] della quale si riportano i risultati in *Tabella IV*.

	Sensibilità	Specificità
Test immunologico a chemiluminescenza (CLIA)	92% (95% CI 86%-95%)	99% (CI 97%-99%)
Test immunoenzimatico (ELISA)	86% (CI 82%-89%)	99% (CI 98%-100%)
Test immunoenzimatico a flusso laterale (LFIA)	78% (CI 71%-83%)	98% (95% CI 96%-99%)

Tabella IV: sensibilità e specificità dei test sierologici quantitativi.

Eventuali falsi positivi possono essere dovuti a cross-reattività con altri Coronavirus. Per quanto riguarda la sensibilità, essa aumenta contestualmente all’aumentare del tempo ^[47]: nella prima settimana dallo sviluppo dei sintomi è pari circa al 30%; a due settimane è pari al 72%; a tre settimane è del 91-96%. Proprio per la sua bassa sensibilità durante la prima settimana di infezione, il test anticorpale non può essere utilizzato come test diagnostico; assume tuttavia un ruolo piuttosto un ruolo rilevante in ambito epidemiologico.

Altri esami di laboratorio

Alcuni reperti frequenti tra i pazienti con COVID-19 ospedalizzati sono ^[18]:

- Linfopenia (specialmente comune)
- Elevazione dei livelli delle transaminasi
- Elevazione dei livelli di LDH

- Elevazione dei *markers* infiammatori, come ferritina, PCR (proteina C reattiva), VES (velocità di eritrosedimentazione), D-dimero
- Anormalità nei test coagulativi
- Elevazione dei livelli di procalcitonina in pazienti che richiedono cure in ICU.

Come anticipato, alcune alterazioni di laboratorio si associano a *outcomes* peggiori. Si riporta l'elenco in *Figura IX*.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfopenia ▪ Trombocitopenia ▪ Elevazione enzimi epatici ▪ Elevazioni LDH (lattato deidrogenasi) ▪ Elevazione <i>markers</i> infiammatori e citochine infiammatorie ▪ Elevazione D-dimero (>1 mcg/mL) ▪ Elevazione tempo di protrombina ▪ Elevazione protrombina ▪ Elevazione CPK ▪ Danno renale acuto |
|--|

Figura IX: caratteristiche di laboratorio associate a outcomes peggiori. ^[18]

Imaging

La radiografia del torace può essere normale nelle forme precoci o moderate di COVID-19. Il coinvolgimento polmonare aumenta lungo il decorso della malattia, con un picco di severità ai 10-12 giorni dall'esordio dei sintomi. ^[18] In uno studio effettuato a Hong Kong ^[49], nel 20% dei pazienti non sono state rilevate alterazioni all'Rx torace in nessuna fase della malattia.

Le alterazioni più comunemente riscontrate alla radiografia del torace sono consolidazioni e opacità a vetro smerigliato, distribuite bilateralmente e in particolare nelle zone periferiche e ai lobi inferiori. È stata descritta anche la presenza di pneumotorace spontaneo, anche se non si tratta di un reperto frequente.

[50]

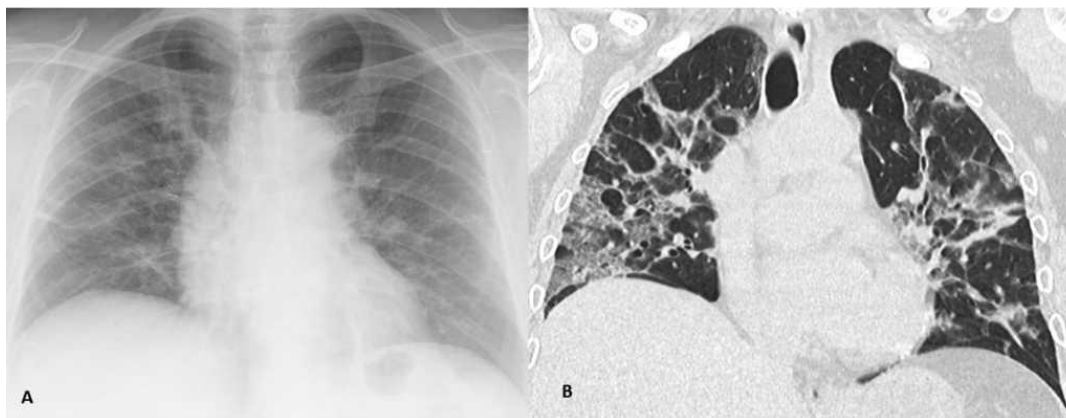
La TC del torace rappresenta uno strumento più sensibile dell'Rx e può rilevare reperti particolarmente caratteristici della COVID-19; tuttavia non vi sono reperti che possono confermare o escludere con certezza la diagnosi. ^[18]

La ACR (*American College of Radiology*) raccomanda di non utilizzare la TC torace per lo screening della diagnosi di COVID-19 e raccomanda di riservare il suo utilizzo per pazienti ospedalizzati quando indicato. ^[51]

I reperti comunemente rilevati alla TC del torace sono opacità a vetro smerigliato con o senza consolidazioni, compatibili con la presenza di polmonite virale.

Sebbene questi reperti siano frequenti nella COVID-19, non sono specifici di essa e sono frequentemente riscontrati anche in altre polmoniti virali. Uno studio ^[52] effettuato a Wuhan su 1014 pazienti sottoposti contemporaneamente a TC torace e a test molecolare (RT-PCR) per COVID-19 ha rilevato una sensibilità del 97% e una specificità del 25%.

La TC del torace può non rilevare alterazioni poco dopo l'esordio dei sintomi, analogamente a quanto accade con l'Rx del torace. ^[53] Allo stesso tempo è però possibile il riscontro di alterazioni alla TC ancora prima dello sviluppo dei sintomi e anche prima della positività al test molecolare. ^[54]



Med Clin. 2020;155:36-40

Figura X: Rx torace e TC torace di pazienti con polmonite da SARS-CoV2.

L'ecografia polmonare rappresenta uno strumento particolarmente utile nel follow-up o in pazienti che non possono essere sottoposti a radiazioni, quali ad esempio donne in stato di gravidanza. Alcuni reperti riscontrati includono linee B (linee iperecogene verticali perpendicolari alla linea pleurica che diagnosticano una perdita di aerazione polmonare periferica), ispessimento della linea pleurica e raramente presenza di versamento pleurico.

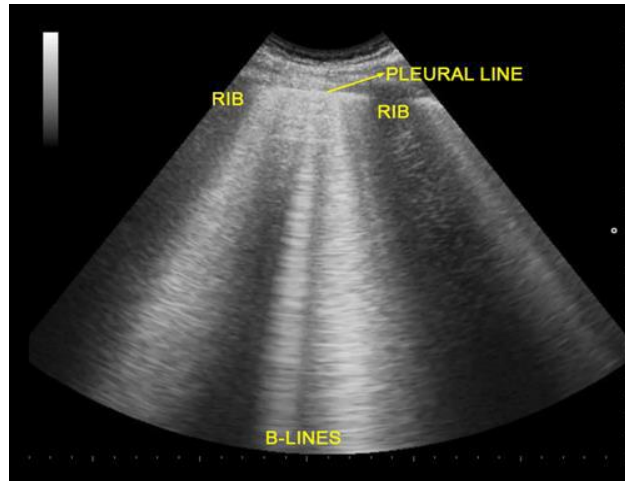


Figura XI: esempio di linea B all'ecografia toracica. [55]

1.2.4 Gestione e trattamento

Il trattamento della COVID-19 include svariati interventi che agiscono a diversi livelli:

- Terapia farmacologica che agisce sulla fase replicativa virale (farmaci antivirali e anticorpi monoclonali)
- Terapia farmacologica che agisce sulla fase infiammatoria (corticosteroidi e farmaci biologici antinfiammatori)
- Terapia di supporto respiratorio (ossigenoterapia, ventilazione meccanica) e generale (fluidoterapia, supporto agli organi vitali interessati)
- Terapia per la prevenzione delle complicanze (terapia anticoagulante)
- Terapia delle complicanze (antibiotici e antifungini, terapia anticoagulante)
- Terapia sintomatica (farmaci da banco come paracetamolo e FANS).

Farmaci antivirali

Nel corso della pandemia sono stati resi disponibili tre antivirali (Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir e Molnupinavir), utilizzabili per il trattamento di soggetti adulti con COVID-19 lieve o moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare, non ospedalizzati a causa di COVID-19 e con almeno un fattore di rischio associato all'evoluzione in malattia severa (Figura XII). [56]

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità (BMI \geq 30)
- Malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus)
- Diabete mellito non compensato (HbA1c > 9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- Età >65 anni
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

Figura XII: fattori di rischio associati all'evoluzione in COVID-19 severa. [56]

Remdesivir (Veklury ®) è un profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina che viene incorporato dall'RNA polimerasi nel trascritto virale portando al termine prematuro della trascrizione e all'inibizione della replicazione del virus. Ha mostrato attività in vitro contro un isolato clinico del SARS-CoV-2 nelle cellule primarie dell'epitelio respiratorio umano. Sono stati condotti diversi studi clinici randomizzati: uno di questi ha confermato un effetto positivo in termini di tempo al recupero, soprattutto nella popolazione più a basso rischio, mentre tutti escludono un beneficio clinico in termini di mortalità. Già autorizzato nel 2020 dall'EMA per il trattamento della COVID-19 con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare, viene somministrato per via endovenosa. [56] [57] [59] [60]

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid ®) è il primo antivirale orale ad essere stato autorizzato dall'EMA per il trattamento del COVID-19 (gennaio 2022). È un inibitore delle proteasi potenziato con Ritonavir, che ne migliora il profilo farmacocinetico. [56] [58] [59]

Molnupinavir (Lagevrio ®) è un profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina, non ancora autorizzato dall'EMA, ma reso disponibile nel novembre 2021 con un Decreto Ministeriale. [56] [59]

Si rimanda al *Paragrafo 1.3* per la trattazione degli anticorpi monoclonali per COVID-19.

Corticosteroidi

L'utilizzo di corticosteroidi è raccomandato in soggetti ospedalizzati con COVID-19 in forma grave che necessitano di supplementazione di ossigeno (con o senza ventilazione meccanica).^[56] ^[61] Nonostante la grande incertezza che ha caratterizzato l'uso di questa classe di farmaci nelle fasi iniziali dell'epidemia, importanti studi randomizzati hanno dimostrato l'esistenza di un beneficio clinico nel *setting* descritto; inoltre quello con i corticosteroidi è l'unico trattamento farmacologico che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità.^[56]^[61]^[62] Si fa riferimento in particolare allo studio RECOVERY ^[63], che ha utilizzato il desametasone al dosaggio di 6 mg per un massimo di 10 giorni, e a importanti lavori di metanalisi ^[64]. Sebbene i risultati più significativi siano stati ottenuti con il desametasone, il beneficio clinico è evidente anche con altre molecole.^[61]

Si sottolinea il fatto che nelle fasi iniziali della malattia l'utilizzo di corticosteroidi potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata, così come in soggetti con malattie croniche (ad es. diabete) potrebbe determinare importanti eventi avversi.^[61]

Farmaci biologici antinfiammatori

Per limitare le conseguenze della fase infiammatoria si possono utilizzare anche farmaci biologici antinfiammatori, dal momento che diverse evidenze suggeriscono che un sottogruppo di pazienti con COVID-19 in forma severa sarebbe caratterizzato dalla presenza di una sindrome da rilascio di citochine (CRS).^[65]

Uno dei farmaci più studiati in questo ambito è Tocilizumab, anticorpo monoclonale in grado di legarsi ai recettori di IL-6 (interleuchina 6) già utilizzato nel trattamento di patologie autoimmuni, che trova indicazione nel trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.^[61] Una metanalisi pubblicata su Cochrane ^[66] supporta la sua efficacia e dimostra un beneficio in termini di riduzione della mortalità.

Altri farmaci utilizzabili in alternativa a Tocilizumab sono:

- Sarilumab, che agisce legandosi direttamente a IL-6; [67]
- Anakinra, antagonista del recettore dell'IL-1 (interleuchina 1); [68]
- Baricitinib, inibitore di JAK1 e JAK2 (enzimi intracellulari coinvolti nella trasmissione del segnale di citochine e fattori di crescita, implicati nell'ematopoiesi e nella risposta immunitaria). [69]

Diversi studi clinici randomizzati, studi osservazionali e revisioni scientifiche costituiscono le principali evidenze a supporto dell'utilizzo di questi farmaci nella terapia della COVID-19. Si sottolinea che non è consentita la co-somministrazione di inibitori delle interleuchine tra di loro e con JAK-inibitori. [67] [68] [69]

Supporto respiratorio

La supplementazione con ossigeno è suggerita in soggetti adulti con COVID-19 con saturazione periferica di ossigeno (SpO_2) < 92% e raccomandata se SpO_2 < 90%. L'ossigenoterapia può essere somministrata in ambiente domiciliare o in reparto medico in base alla severità dell'insufficienza respiratoria.

In caso di insufficienza respiratoria acuta si suggerisce l'uso di cannule nasali ad alto flusso (HFNC, *High Flow Nasal Cannula*) e si raccomanda che la SpO_2 non superi il 96%. Si raccomanda il monitoraggio stretto di tutti i soggetti che ricevono HFNC o NIPPV (*Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation*, ventilazione nasale a pressione positiva intermittente) per valutare un eventuale peggioramento della condizione respiratoria e l'intubazione tracheale qualora tale peggioramento avvenisse in un *setting* controllato. [70]

In caso di gravità acuta o protratta si può arrivare alla necessità di assistenza rianimatoria con Ventilazione Meccanica Invasiva previa intubazione tracheale in ICU. Nei soggetti adulti con COVID-19 e ARDS ventilati meccanicamente si raccomanda l'uso di un LTVV (*Low Tidal Volume Ventilation*, ovvero 4-8 mL/kg di peso corporeo stimato), di alti livelli di PEEP (pressione positiva di fine espirazione) e di una fluidoterapia conservativa. [70]

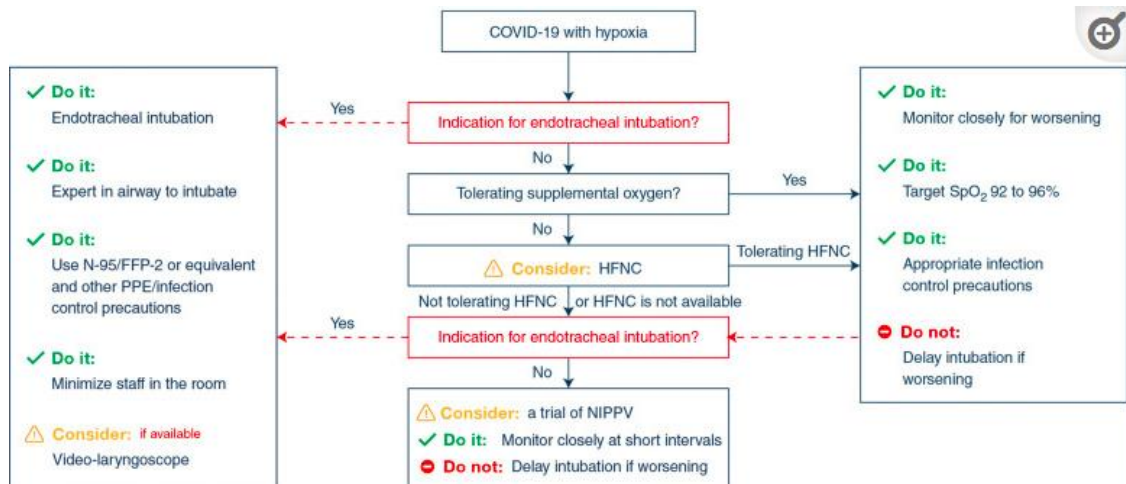


Figura XIII: riassunto delle raccomandazioni per la gestione iniziale dei pazienti ipossici con COVID-19. [70]

Terapia anticoagulante

Le complicanze trombotiche micro- e macro-vascolari sono manifestazioni comuni della COVID-19, dal momento che lo stato iper-infiammatorio che caratterizza le fasi più tardive della malattia costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di tali complicanze, in particolare se associato ad altri fattori come immobilità e iperreattività piastrinica.

Alla luce di ciò le EBPM (eparine a basso peso molecolare) o le eparine non frazionate possono avere un ruolo nelle varie fasi della malattia, in particolare a dose profilattica nella fase iniziale (quando è presente una polmonite e si determina una ipo-mobilità del paziente con allettamento) e a dose terapeutica successivamente per trattare fenomeni trombotici o trombo-embolici del sistema venoso o arterioso, sospetti o confermati. Nelle fasi avanzate della malattia le eparine vengono utilizzate per contenere gli effetti sulla coagulazione della tempesta citochinica, preferibilmente a dosi profilattiche. Ciò si applica sia ai pazienti ricoverati, sia ai pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo. [71]

Si sottolinea che l'infezione da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione a continuare la terapia anticoagulante orale o la terapia antiaggregante anche doppia già in corso. [56]

Terapia antibiotica

L'uso di antibiotici si può considerare solo quando si sospetta la presenza di una sovrapposizione batterica, dunque non a scopo preventivo e facendo attenzione ad evitare un utilizzo ingiustificato di antibiotici. [56]

1.2.5 “Long-COVID”

L'OMS definisce il Long-COVID come “l'ampia gamma di sintomi (fisici e mentali) e cluster di sintomi che si sviluppano durante o dopo la COVID-19, continuano per almeno 2 mesi (cioè 3 mesi dall'inizio della malattia), hanno un impatto sulla vita del paziente e non sono spiegati da una diagnosi alternativa.” [76]

I sintomi fisici persistenti più comuni includono astenia, dispnea, dolore addominale, tosse e dolore toracico o senso di oppressione. Sintomi meno comuni includono anosmia, dolori articolari, mal di testa, sindrome secca, rinite, disgeusia, scarso appetito, vertigini, mialgie, insonnia, raucedine, alopecia, sudorazione, riduzione della libido e diarrea.

Tra i sintomi psicologici e cognitivi persistenti sono stati riportati sintomi da PTSD (*Post Traumatic Stress Disorder*, disturbo da stress post-traumatico), problemi di memoria, peggioramento della qualità di vita, ansia e depressione. [18] [77] [78] [79] [80] [81]

Ancora non è chiaro se i sintomi possano svilupparsi dopo un'infezione iniziale asintomatica. Alcuni dati raccolti da questionari e studi osservazionali suggeriscono che una piccola proporzione di pazienti con COVID-19 asintomatica abbia successivamente riportato sintomi che rientrano nella definizione di post-COVID, come ad esempio astenia. Sono necessari ulteriori dati per chiarire la portata dei sintomi post-COVID in questa popolazione. [83]

Alcuni dati sembrerebbero suggerire una minore prevalenza del long-COVID nei bambini. I sintomi maggiormente riportati dai bambini sarebbero stanchezza e scarsa capacità di concentrazione. Inoltre in età infantile è emersa una sindrome

post-COVID chiamata *Multisystem Inflammatory Syndrome of Children* (MIS-C), con caratteristiche simili alla malattia di Kawasaki. ^{[18][84][85]}

Il mezzo più efficace per prevenire le condizioni post-COVID è la prevenzione della COVID-19 stessa (trattata nel *Paragrafo “1.2.6 Prevenzione e salute pubblica”*). Diversi studi hanno riportato tassi più bassi di Long-COVID-19 nei pazienti vaccinati; inoltre i soggetti vaccinati avrebbero maggiori probabilità di essere asintomatici. ^{[77][86]}

1.2.6 Prevenzione e salute pubblica

La prevenzione della diffusione dell'infezione da SARS-CoV2 si articola in varie misure di carattere comunitario e personale, tra le quali:

- Misure di prevenzione della trasmissione del virus in contesti sanitari, da intensificare ulteriormente per pazienti con infezione sospetta o confermata
- Frequenti lavaggi delle mani con soluzioni alcoliche almeno al 60% e copertura di naso e bocca durante l'atto della tosse e dello starnuto ^[90]
- Vaccini contro SARS-CoV2, che riducono in maniera sostanziale il rischio di malattia severa e si associano a una diminuzione della mortalità. Sono attualmente disponibili diversi vaccini, basati su diverse tecnologie e prodotti da diverse case farmaceutiche. Recentemente (settembre 2022) sono stati approvati dall'AIFA dei vaccini bivalenti, ovvero che includono componenti della variante Omicron (BA.1 o BA.4-5) e contro la variante originale, da somministrare come singola dose di richiamo
- Ventilazione degli spazi chiusi
- Esecuzione del test per SARS-CoV2 in caso di infezione sospetta o contatto stretto con un positivo e isolamento dei soggetti positivi al test
- Evitare contatti stretti con individui con infezione sospetta o confermata
- Utilizzo di mascherine, regolato dalle linee guida locali. L'OMS raccomanda l'uso della mascherina come parte di un approccio globale per ridurre la trasmissione di SARS-CoV-2 in ambienti interni o esterni in cui vi è una trasmissione diffusa e il distanziamento sociale è difficile, così

come gli ambienti interni con scarsa ventilazione (indipendentemente dalla capacità di distanziamento) ^[91]

- Screening dell'infezione da SARS-CoV2 in particolari contesti ad alto rischio (ad es. quello sanitario)
- Profilassi pre-esposizione con la combinazione degli anticorpi monoclonali Tixagevimab-Cilgavimab, il cui uso di emergenza (EUA) è concesso in pazienti con almeno 12 anni di età che non possono ricevere il vaccino contro SARS-CoV2 o che, a causa di una condizione di immunospressione, potrebbero non rispondere al vaccino in maniera ottimale. ^[92]

1.3 ANTICORPI MONOCLONALI PER COVID-19

Gli anticorpi monoclonali sono un tipo di agente terapeutico disponibile per il trattamento della COVID-19. Agiscono sulla fase replicativa dell'infezione da SARS-CoV2 e vengono generati grazie all'isolamento di anticorpi monoclonali, di solito sotto forma di IgG, prodotti da linfociti B di pazienti recentemente guariti dall'infezione da SARS-CoV2 o, in alcuni casi, di individui che sono stati infettati da SARS-CoV nel 2003. È inoltre possibile la generazione di anticorpi monoclonali efficaci mediante l'immunizzazione di topi umanizzati. ^[93]

Il bersaglio principale degli anticorpi monoclonali che neutralizzano SARS-CoV-2 è la proteina S (spike), in particolare il suo dominio di legame al recettore. ^[93]

Gli anticorpi monoclonali il cui utilizzo è attualmente approvato per la terapia domiciliare della COVID-19 dalla Commissione europea, su parere dell'EMA, sono: ^[94]

- Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve[®]), associazione indicata anche per la profilassi di COVID-19 e per il trattamento della COVID-19 in contesto ospedaliero
- Regdanvimab (Regkirona[®])
- Sotrovimab (Xevudy[®])

- Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld[®]), associazione indicata anche per la profilassi pre-esposizione di COVID-19.

L'associazione Bamlanivimab/Etesevimab per il trattamento della COVID-19 non ha ancora ottenuto l'approvazione della Commissione europea, tuttavia in Italia ne è consentita la temporanea distribuzione per via dell'attuale contesto emergenziale grazie all'emanazione del Decreto del Ministro della Salute del 6 febbraio 2021 e del Decreto del Ministro della Salute del 12 luglio 2021. ^[94]

La somministrazione di tutti questi anticorpi monoclonali è controindicata in caso di allergia nota ad uno qualsiasi degli anticorpi monoclonali stessi e/o ad uno o più degli eccipienti contenuti.

Non è nota la loro sicurezza nelle donne in stato di gravidanza, pertanto il loro utilizzo in questa categoria di pazienti è possibile solo dopo attenta valutazione medica e se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi per il feto. Non è noto nemmeno se vengano escreti nel latte materno e quali effetti possano avere sul bambino, pertanto anche il loro impiego durante l'allattamento viene valutato caso per caso. ^[95]

Indicazioni, vie di somministrazione ed effetti collaterali degli anticorpi monoclonali citati finora sono stati riassunti in *Tabella V* per alleggerire la trattazione.

Tra gli anticorpi monoclonali per COVID-19 più recenti troviamo Bebtelovimab, approvato dalla FDA nel febbraio 2022 e l'unico attualmente raccomandato negli Stati Uniti dal momento che funziona contro la variante Omicron.

	Indicazioni	Via di somm.	Effetti collaterali
Casirivimab/ Imdevimab (Ronapreve®)	-Trattamento della COVID-19 in contesto domiciliare in individui di età ≥ 12 anni e con peso corporeo ≥ 40 kg che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e a maggior rischio di progressione verso forme severe della malattia; in contesto ospedaliero in individui di età ≥ 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale, non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica, e con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV2. -Profilassi di COVID-19 in individui di età ≥ 12 anni e con peso corporeo ≥ 40 kg	Infusione endovenosa o iniezione sottocutanea	Reazioni allergiche Nausea Eruzioni cutanee Prurito Capogiri Brividi Linfoadenopatia Fastidio, dolore, gonfiore e/o formazione di lividi in corrispondenza del sito di iniezione
Regdanvimab (Regkirona®)	-Trattamento della COVID-19 in contesto domiciliare in pazienti adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e a maggior rischio di progressione verso forme severe della malattia	Infusione endovenosa	Febbre Dispnea Tachipnea Aritmie, bradicardia o tachicardia Astenia Brividi Dolore toracico Debolezza Confusione Vertigini Nausea Cefalea Ipotensione o ipertensione Sudorazione Reazioni allergiche Prurito Mialgie
Sotrovimab (Xevudy®)	-Trattamento della COVID-19 in contesto domiciliare in individui di età ≥ 12 anni e con peso corporeo ≥ 40 kg che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e a maggior rischio di progressione verso forme severe della malattia	Infusione endovenosa	Reazioni allergiche (comuni) Dispnea Reazioni correlate all'infusione (vampate di calore, brividi, febbre, tachicardia, ipotensione)
Tixagevimab/ Cilgavimab (Evusheld®)	-Profilassi pre-esposizione di COVID-19 in individui di età ≥ 12 anni e con peso corporeo ≥ 40 kg -Trattamento della COVID-19 in contesto domiciliare in individui di età ≥ 12 anni e con peso corporeo ≥ 40 kg che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e a maggior rischio di progressione verso forme severe della malattia	Iniezioni intramuscolari	Reazioni di ipersensibilità Reazioni nel sito di iniezione
Bamlanivimab / Etesevimab	-Trattamento in contesto domiciliare della COVID-19 da lieve a moderata in individui di età ≥ 12 anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e a maggior rischio di progressione verso forme severe della malattia	Infusione endovenosa	Febbre Alterazioni della pressione sanguigna e/o della frequenza cardiaca Dispnea Angioedema Nausea Eruzione cutanea Prurito Sudorazione Diarrea Brividi Cefalea Mialgie Reazioni del sito di infusione

Tabella V: indicazioni, vie di somministrazione ed effetti collaterali degli anticorpi monoclonali per COVID-19. [95]

2. SCOPO DELLO STUDIO

Il trattamento della COVID-19 con anticorpi monoclonali è un campo la cui conoscenza risulta ancora largamente incompleta e in continua evoluzione.

Obiettivo dello studio è mettere a confronto due gruppi di pazienti, trattati e non trattati precocemente con anticorpi monoclonali per COVID-19, e nello specifico valutare l'*outcome* clinico dell'infezione da SARS-CoV2 in termini di ospedalizzazione e mortalità per COVID-19.

In particolare sono stati approfonditi:

- I fattori clinici e demografici dei pazienti
- Il rischio di ospedalizzazione, il rischio di decesso per COVID-19 e la durata dell'ospedalizzazione nei due gruppi (pazienti trattati e non trattati)
- La comparsa di sintomi in seguito alla somministrazione della terapia e la presenza di nuovi disturbi a un mese dalla stessa nei pazienti trattati
- Le sequele a 1 mese, 3 mese e 6 mesi nei pazienti non trattati.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su pazienti positivi a SARS-CoV2 segnalati all'U.O.C. Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera di Padova per il trattamento con anticorpi monoclonali per COVID-19 dal mese di marzo al mese di dicembre 2021.

Tali pazienti sono stati segnalati per il trattamento in quanto presentanti almeno un fattore di rischio o una comorbidità associati all'evoluzione a COVID-19 in forma severa.

I fattori di rischio considerati sono:

- Età \geq 65 anni
- BMI \geq 30 kg/m².

Le patologie concomitanti considerate sono:

- Diabete mellito
- Patologie cardiovascolari
- Neoplasie
- Patologie renali
- Patologie polmonari
- Patologie neurologiche
- Immunodeficit
- Altro.

I soggetti sono stati suddivisi in base al trattamento.

I soggetti trattati hanno ricevuto uno tra i seguenti anticorpi monoclonali o combinazione di essi:

- Bamlanivimab, 700 mg
- Bamlanivimab/Etesevimab, 700 + 1400 mg
- Casirivimab/Imdevimab, 1200 + 1200 mg
- Sotrovimab, 500 mg.

La terapia è stata somministrata tramite infusione endovenosa negli ambulatori dedicati alla somministrazione della terapia con anticorpi monoclonali presso l'U.O.C. Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

I pazienti hanno seguito un percorso protetto per soggetti positivi a SARS-CoV2.

I soggetti impossibilitati a raggiungere l'ambulatorio autonomamente hanno potuto usufruire del servizio di trasporto in ambulanza.

I pazienti sono stati sottoposti a visita medica e sono stati registrati i loro parametri vitali al momento di arrivo presso l'ambulatorio e subito dopo la somministrazione della terapia. Al termine della somministrazione sono stati tenuti in osservazione per un periodo della durata di un'ora, al termine del quale sono stati nuovamente visitati e sono stati nuovamente registrati i loro parametri vitali.

All'interno del gruppo di confronto, che non ha ricevuto il trattamento, abbiamo incluso i pazienti non trattati per una delle seguenti motivazioni:

- Rifiuto del trattamento
- Segnalazione tardiva
- Mancanza di risorse
- Irreperibilità del soggetto.

Non sono stati invece inclusi nello studio i pazienti non trattati per una delle seguenti motivazioni:

- Ricovero concomitante/ terapia in altra sede
- Controindicazioni
- Comorbidità non valide
- Assenza di sintomi/ miglioramento della sintomatologia
- Incompatibilità con i criteri di inclusione.

3.1 Raccolta dei dati

I dati dei pazienti sono stati raccolti in una scheda raccolta dati standardizzata, suddivisa in una parte anagrafica, in cui sono riportati età e sesso del soggetto, e una parte clinica comprensiva di patologie concomitanti, stato vaccinale e sintomatologia da COVID-19.

I sintomi da COVID-19 la cui presenza è stata studiata sono:

- Febbre
- Tosse
- A/disgeusia
- Faringodinia
- Astenia
- Cefalea
- Mialgia
- Sintomi gastrointestinali
- Dispnea
- Tachipnea.

Definizione degli *outcomes*

Gli *outcomes* clinici considerati sono:

- Ospedalizzazione per COVID-19
- Durata dell'ospedalizzazione per COVID-19
- Decesso per COVID-19.

Tali informazioni sono state ricavate tramite contatto telefonico con i pazienti ed eventualmente completate consultando il SIAVr (Sistema Informativo Anagrafe Vaccinale regionale) della regione Veneto.

Per i pazienti trattati sono stati inoltre studiati gli effetti avversi manifestatisi successivamente alla somministrazione della terapia.

Il follow-up è stato eseguito tramite contatto telefonico in due momenti:

- Nei giorni immediatamente successivi alla somministrazione, durante i quali sono stati indagati l'eventuale comparsa di febbre, la durata di quest'ultima e l'eventuale peggioramento della condizione respiratoria
- A un mese dalla somministrazione della terapia, per indagare l'eventuale presenza di nuovi disturbi.

Esclusivamente per i pazienti non trattati sono state registrate, sempre tramite contatto telefonico, le sequele a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi.

Le sequele prese in considerazione sono:

- Astenia
- Alterazioni del gusto/ dell'olfatto
- Dispnea
- Cefalea
- Tosse
- Polmonite
- Disturbi intestinali
- Mialgie/artralgie
- Disturbi della sfera psicologica o psichiatrica (insonnia, depressione, calo del tono dell'umore, difficoltà di concentrazione, ansia, confusione, vuoti di memoria)
- Alopecia
- Altri disturbi dermatologici (macchie, rash)
- Disturbi cardiovascolari (peggioramento della fibrillazione atriale pre-esistente, tachicardia, ipertensione arteriosa di nuova insorgenza, trombosi degli arti inferiori)
- Altri disturbi (ad es. disturbi gastrointestinali, bruciore agli occhi, annebbiamento, nevralgie, cistite, peggioramento della sintomatologia fibromialgica, vertigini, mancanza di appetito, calo ponderale).

3.3 Analisi statistica

I dati demografici e clinici dei pazienti sono stati presentati come percentuali per le variabili categoriali e come medie \pm deviazioni standard (DS) per le variabili continue. Le variabili continue sono state confrontate utilizzando il test t di Student e quelle categoriali con il test Chi-Quadrato.

Per valutare il rischio di ospedalizzazione e di decesso per COVID-19 è stata effettuata una regressione multivariata logistica aggiustando per potenziali fattori confondenti (età, sesso, fattori di rischio e comorbidità, sintomi da COVID-19 manifestati, stato vaccinale, trattamento; per l'ospedalizzazione anche il numero di

fattori di rischio e numero di sintomi). Nel modello di regressione che stima il rischio di decesso sono stati inseriti, come covariate, i fattori di rischio e i sintomi e non il loro numero a causa della ridotta numerosità di eventi.

Sono stati stimati gli OR aggiustati (adjOR) con i relativi intervalli di confidenza al 95%. Per valutare la correlazione tra la durata delle ospedalizzazioni e il numero di fattori di rischio, il numero di sintomi e la presenza/assenza del trattamento è stata eseguita una regressione lineare.

Infine la correlazione tra le principali sequele dei soggetti non trattati e i principali fattori di interesse (sesso, età, fattori di rischio, stato vaccinale e ospedalizzazione) è stata indagata attraverso una regressione logistica stimando gli OR aggiustati (adjOR) con i relativi intervalli di confidenza al 95%.

Un p-value $< 0,05$ è stato accettato come statisticamente significativo.

Le analisi sono state eseguite utilizzando il pacchetto statistico per le scienze sociali (SPSS 27.0; SPSS Inc., Chicago, USA).

4. RISULTATI

4.1 Descrizione del campione

Complessivamente sono stati analizzati n.951 pazienti, di cui n.577 (60,7%) trattati e n.374 (39,3%) non trattati con anticorpi monoclonali per COVID-19.

I pazienti non trattati sono stati esclusi dal trattamento per i seguenti motivi: rifiuto del trattamento (n.58, 15,5%), segnalazione tardiva (n.179, 47,9%), mancanza di risorse (n.119, 31,8%) e irreperibilità del soggetto (n.5, 1,3%); per 13 pazienti (3,5%) la motivazione non è nota.

La descrizione del campione è illustrata in *Tabella VIa,b,c,d,e*.

Il 54,7% (n.520) del campione è di sesso femminile e l'età media è di $62,2 \pm 15,8$ anni, senza differenze significative tra trattati e non trattati; nello specifico il 20,3% (n.193) ha meno di 50 anni, il 33,4% (n.318) ha tra i 50-64 anni e il 46,3% (n.440) ha più di 65 anni.

	NON TRATTATI n.374		TRATTATI n. 577		TOTALE n.951		TRATTATI vs NON TRATTATI		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	OR	IC95%	p-value
Sesso									
Maschi	180	(48,1)	251	(43,5)	431	(45,3)	0,83	(0,64 - 1,08)	0,161
Femmine	194	(51,9)	326	(56,5)	520	(54,7)			
Classe età									
<49	76	(20,3)	117	(20,3)	193	(20,3)	1,00	(0,72 - 1,38)	0,987
50-64	118	(31,6)	200	(34,7)	318	(33,4)	1,15	(0,87 - 1,52)	0,321
65+	180	(48,1)	260	(45,1)	440	(46,3)	0,88	(0,68 - 1,15)	0,354
Età (media \pm DS)		$62,3 \pm 15,8$		$62,1 \pm 15,8$		$62,2 \pm 15,8$			0,839

Tabella VIa: descrizione del campione, totale e per soggetti trattati e non trattati – dati anagrafici

Tutti i soggetti trattati e il 90,4% (n.338) di quelli non trattati hanno almeno un fattore di rischio o una comorbidity associati all'evoluzione a COVID-19 in forma severa. I fattori di rischio e le comorbidity più frequenti sono patologie cardiovascolari (35,4%, n.337), BMI ≥ 30 kg/m² (18,7%, n.178), immunodeficit (12,9%, n.123) e patologie polmonari (12,4%, n.118). Nello specifico esistono differenze significative tra trattati e non trattati per quanto riguarda immunodeficit

e neoplasia, infatti i soggetti trattati hanno più frequentemente un immunodeficit [16,6% vs 7,2%, OR=2,57 (1,64-4,02)] e meno frequentemente una neoplasia [1,4% vs 6,4%, OR=0,21 (0,09-0,46)]. Complessivamente il 55,0% (n.523) ha 1 fattore di rischio, il 30,2% (n.287) ne ha 2 e l'11,0% (n.105) 3 o più.

	NON TRATTATI n.374		TRATTATI n. 577		TOTALE n.951		TRATTATI vs NON TRATTATI		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	OR	IC95%	p-value
Fattori rischio e patologie concomitanti									
<i>BMI</i>	65	(17,4)	113	(19,6)	178	(18,7)	1,16	(0,83 - 1,62)	0,395
<i>Diabete</i>	35	(9,4)	54	(9,4)	89	(9,4)	1,00	(0,64 - 1,56)	1,000
<i>Cardiovascolare</i>	121	(32,4)	216	(37,4)	337	(35,4)	1,25	(0,95 - 1,65)	0,109
<i>Neoplasia</i>	24	(6,4)	8	(1,4)	32	(3,4)	0,21	(0,09 - 0,46)	0,000
<i>Renale</i>	7	(1,9)	24	(4,2)	31	(3,3)	2,28	(0,97 - 5,34)	0,079
<i>Polmonare</i>	42	(11,2)	76	(13,2)	118	(12,4)	1,20	(0,80 - 1,79)	0,375
<i>Neurologico</i>	11	(2,9)	13	(2,3)	24	(2,5)	0,76	(0,34 - 1,72)	0,653
<i>Immunodeficit</i>	27	(7,2)	96	(16,6)	123	(12,9)	2,57	(1,64 - 4,02)	0,000
<i>Altro</i>	30	(8,0)	38	(6,6)	68	(7,2)	0,81	(0,49 - 1,33)	0,401
Num. fattori rischio e patologie concomitanti									
0	36	(9,6)	0	(0,0)	36	(3,8)			
1	192	(51,3)	331	(57,4)	523	(55,0)	1,28	(0,98 - 1,66)	0,068
2	101	(27,0)	186	(32,2)	287	(30,2)	1,29	(0,96 - 1,71)	0,086
3	35	(9,4)	48	(8,3)	83	(8,7)	0,88	(0,56 - 1,39)	0,579
4	7	(1,9)	9	(1,6)	16	(1,7)	0,83	(0,31 - 2,25)	0,915
5	3	(0,8)	3	(0,5)	6	(0,6)	0,65	(0,13 - 3,22)	0,906

Tabella VIIb: descrizione del campione, totale e per soggetti trattati e non trattati – fattori di rischio e patologie concomitanti

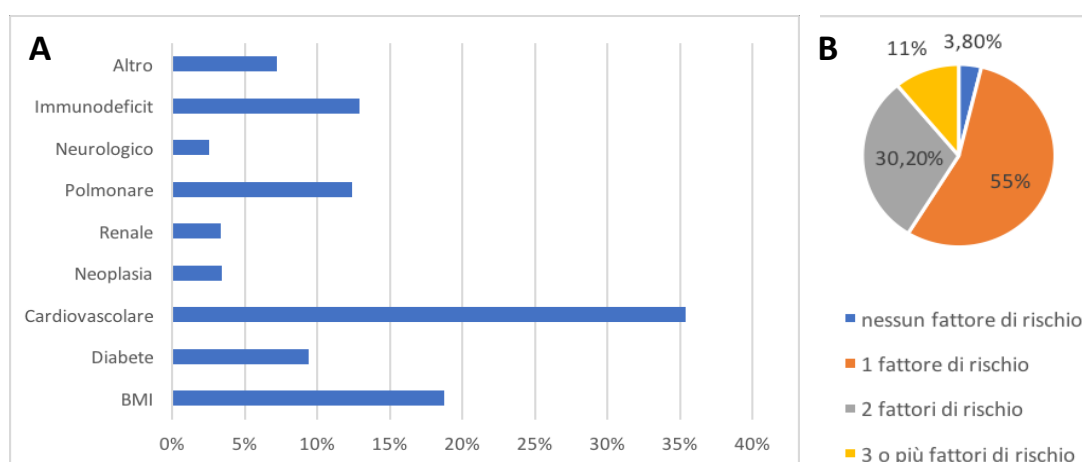


Figura XIV: (A) prevalenza dei diversi fattori di rischio e patologie concomitanti nel campione totale; (B) numero di fattori di rischio/patologie concomitanti per persona nel campione totale.

Il 99,4% (n.945) del campione ha manifestato almeno un sintomo da COVID-19, nello specifico il 54,3% (n.516) ha manifestato più di 3 sintomi, il 26,5% (n.252) 2 sintomi e il 18,6% (n.177) 1 sintomo. Per quanto riguarda la tipologia, i sintomi più frequenti sono febbre (70,3%, n.669), tosse (68,1%, n.648), astenia (44,1%, n.419), mialgie (26,3%, n.250) e cefalea (21,8%, n.207). Si osserva una minor frequenza tra i trattati pressoché per tutti i sintomi, in particolare l'a/disgeusia (12,3% vs 21,9%), l'anosmia (11,8% vs 18,4%), l'astenia (39,9% vs 50,5%), le mialgie (23,2% vs 31,0%) e la dispnea (7,6% vs 15,0%).

	NON TRATTATI n.374		TRATTATI n. 577		TOTALE n.951		TRATTATI vs NON TRATTATI		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	OR	IC95%	p-value
Sintomi	372	(99,5)	573	(99,3)	945	(99,4)	0,62	(0,12 - 3,19)	0,844
Febbre	261	(69,8)	408	(70,7)	669	(70,3)	1,04	(0,79 - 1,39)	0,760
Tosse	260	(69,5)	388	(67,2)	648	(68,1)	0,90	(0,68 - 1,19)	0,462
A/disgeusia	82	(21,9)	71	(12,3)	153	(16,1)	0,50	(0,35 - 0,71)	0,000
Anosmia	69	(18,4)	68	(11,8)	137	(14,4)	0,59	(0,41 - 0,85)	0,004
Faringodinia	57	(15,2)	90	(15,6)	147	(15,5)	1,03	(0,72 - 1,47)	0,882
Astenia	189	(50,5)	230	(39,9)	419	(44,1)	0,65	(0,50 - 0,84)	0,001
Cefalea	84	(22,5)	123	(21,3)	207	(21,8)	0,94	(0,68 - 1,28)	0,736
Mialgie	116	(31,0)	134	(23,2)	250	(26,3)	0,67	(0,50 - 0,90)	0,008
Gastrointestinali	54	(14,4)	59	(10,2)	113	(11,9)	0,67	(0,45 - 1,00)	0,050
Dispnea	56	(15,0)	44	(7,6)	100	(10,5)	0,47	(0,31 - 0,71)	0,000
Tachipnea	14	(3,7)	21	(3,6)	35	(3,7)	0,97	(0,49 - 1,93)	0,926
Numero Sintomi									
0	2	(0,5)	4	(0,7)	6	(0,6)	1,29	(0,24-7,12)	0,906
1	59	(15,8)	118	(20,5)	177	(18,6)	1,37	(0,97 - 1,94)	0,070
2	80	(21,4)	172	(29,8)	252	(26,5)	1,56	(1,15 - 2,12)	0,004
3+	233	(62,3)	283	(49,0)	516	(54,3)	0,58	(0,45 - 0,76)	0,000

Tabella VIc: descrizione del campione, totale e per soggetti trattati e non trattati – sintomi da COVID-19

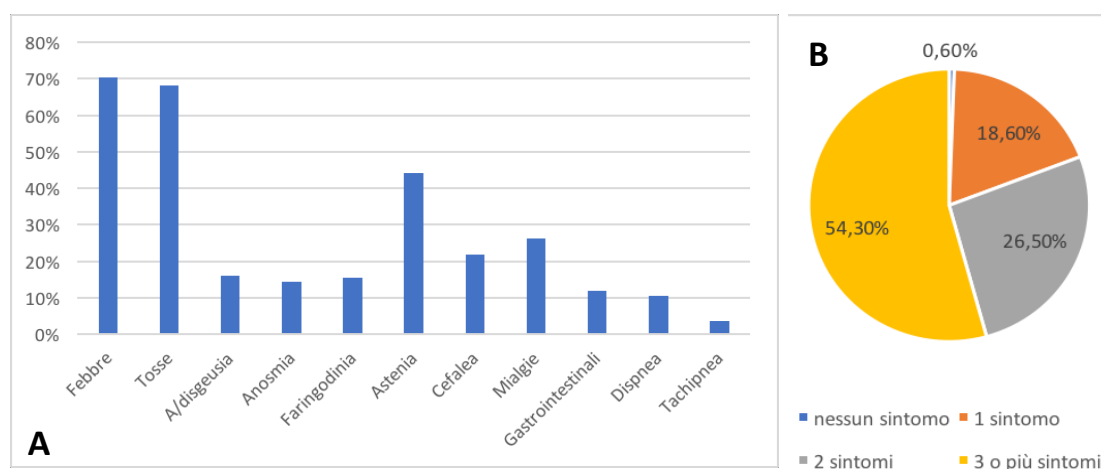


Figura XV: (A) prevalenza dei diversi sintomi da COVID-19 nel campione totale; (B) numero di sintomi per persona nel campione totale.

Complessivamente il 46,0% del totale dei pazienti (n.437) non è vaccinato contro la COVID-19 mentre il 5,9% (n.56) ha ricevuto 1 dose, il 46,4% (n.441) 2 dosi e l'1,8% (n.17) 3 dosi. Dei soggetti vaccinati, il 73,3% (n.377) sono stati vaccinati con Pfizer e il 20,2% (n.104) con Astrazeneca. La frequenza di soggetti vaccinati con Pfizer è maggiore tra i trattati (77,2% vs 67,0%) e quella dei soggetti vaccinati con Astrazeneca nei non trattati (24,2% vs 17,8%).

	NON TRATTATI n.374		TRATTATI n. 577		TOTALE n.951		TRATTATI vs NON TRATTATI		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	OR	IC95%	p-value
Vaccinazione	194	(51,9)	320	(55,5)	514	(54,0)	1,16	(0,89 - 1,50)	0,278
<i>Pfizer</i> (*)	130	(67,0)	247	(77,2)	377	(73,3)	1,67	(1,12-2,48)	0,011
<i>Astrazeneca</i> (*)	47	(24,2)	57	(17,8)	104	(20,2)	0,68	(0,44-1,05)	0,079
<i>Moderna</i> (*)	11	(5,7)	15	(4,7)	26	(5,1)	0,82	(0,37-1,82)	0,622
<i>Johnson</i> (*)	6	(3,1)	1	(0,3)	7	(1,4)	0,10	(0,01-0,82)	0,025
Numero dosi									
0	180	(48,1)	257	(44,5)	437	(46,0)	0,87	(0,67-1,12)	0,278
1	21	(5,6)	35	(6,1)	56	(5,9)	1,09	(0,62-1,90)	0,773
2	168	(44,9)	273	(47,3)	441	(46,4)	1,10	(0,85-1,43)	0,470
3	5	(1,3)	12	(2,1)	17	(1,8)	1,57	(0,55-4,49)	0,398

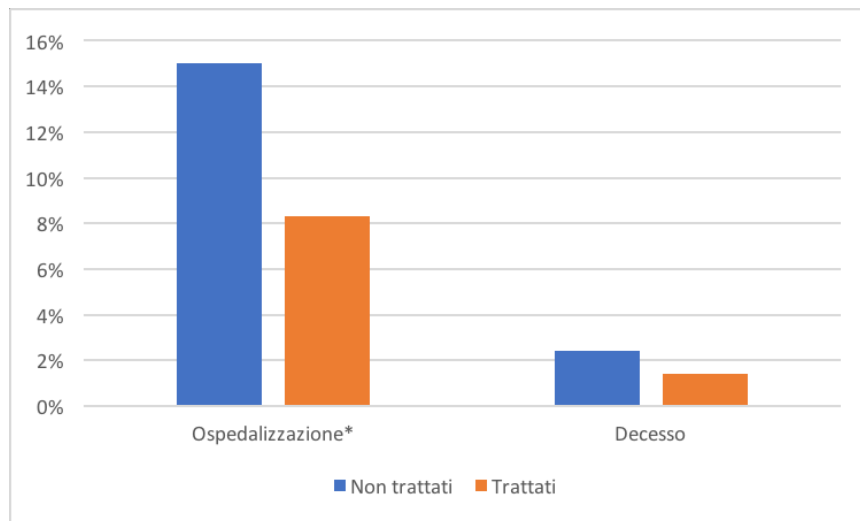
(*)percentuali calcolate sul totale dei vaccinati

Tabella VIId: descrizione del campione, totale e per soggetti trattati e non trattati – stato vaccinale

Per quanto riguarda l'*outcome* clinico, nel 10,9% (n.104) dei casi si ha l'ospedalizzazione e nell'1,8% (n.17) il decesso. Nei pazienti trattati si ha una significativa riduzione sia della frequenza delle ospedalizzazioni [8,3% vs 15,0%, OR=0,52 (0,34-0,78)] sia della sua durata media (13,9gg ± 11,3gg vs 24,0gg ± 23,9gg, p=0,008). Anche il decesso si riduce nei pazienti trattati ma non in modo significativo (1,4% vs 2,4%).

	NON TRATTATI n.374		TRATTATI n. 577		TOTALE n.951		TRATTATI vs NON TRATTATI		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	OR	IC95%	p-value
Outcome clinico									
<i>Ospedalizzazione</i>	56	(15,0)	48	(8,3)	104	(10,9)	0,52	(0,34 - 0,78)	0,001
<i>Durata osped. (media ± DS)</i>	24,0 ± 23,9		13,9 ± 11,3		19,4 ± 18,4				0,008
<i>Decesso</i>	9	(2,4)	8	(1,4)	17	(1,8)	0,57	(0,22 - 1,49)	0,363

Tabella VIe: descrizione del campione, totale e per soggetti trattati e non trattati – outcome clinico



*riduzione significativa, con $p\text{-value} < 0,05$

Figura XVI: frequenza degli eventi “ospedalizzazione” e “decesso” nei due gruppi di pazienti (non trattati e trattati).

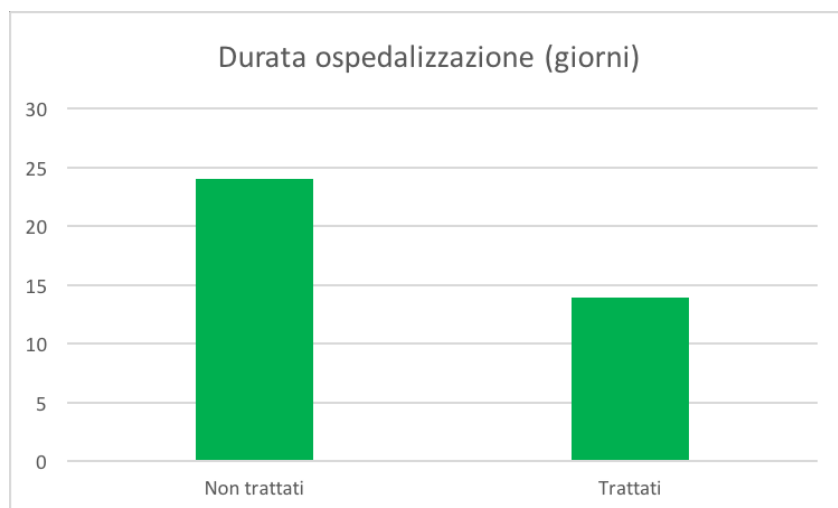


Figura XVII: media della durata dell'ospedalizzazione dei soggetti ricoverati per COVID-19 nei due gruppi di pazienti (non trattati e trattati).

4.2 Distribuzione delle ospedalizzazioni: regressione logistica

Il rischio di ospedalizzazione è maggiore negli ultrasessantacinquenni [13,4% vs 8,8%, adjOR(IC95%): 4,33 (1,42-13,14)], nelle femmine [13,7% vs 7,7%, adjOR(IC95%):2,22 (1,36-3,62)], in chi ha patologie renali [16,1% vs 10,8%, adjOR(IC95%): 4,08(1,09-15,19)], in chi ha come sintomi la dispnea [25,0% vs 9,3%, adjOR(IC95%): 2,62 (1,40-4,90)] e la tachipnea [34,3% vs 10,0%, adjOR(IC95%): 3,61 (1,50-8,68)] e nei non vaccinati [16,9% vs 5,8%, adjOR(IC95%): 3,81 (2,29-6,34)]. Il rischio di ospedalizzazione si riduce significativamente con il trattamento, infatti i trattati hanno un rischio inferiore del 46% di essere ospedalizzati rispetto ai non trattati [8,3% vs 15,0%, adjOR(IC95%): 0,54 (0,33-0,87)]. Rispetto ai soggetti trattati, i soggetti non trattati presentano un rischio 1,86 volte superiore di ospedalizzazione. (*Tabella VII*).

4.3 Distribuzione dei decessi: regressione logistica

Il rischio di decesso per COVID-19 è maggiore tra gli ultrasessantacinquenni [3,4% vs 0,4%, adjOR(IC95%): 16,01 (2,65-96,71)] e nei non vaccinati [3,0% vs 0,8%, adjOR(IC95%): 5,83 (1,65-20,61)]. Il trattamento diminuisce il rischio di decesso per COVID-19, ma non in modo significativo (1,4% vs 2,4%) (*Tabella VIII*).

4.4 Durata dell'ospedalizzazione: regressione lineare

Per quanto riguarda la durata dell'ospedalizzazione, dall'analisi multivariata emerge una correlazione positiva con il numero di fattori di rischio/patologie concomitanti e il trattamento. Nello specifico all'aumentare di un fattore di rischio o una patologia concomitante l'ospedalizzazione aumenta in media di 6 giorni [B(IC95%): 6,1 (1,87;10,42)] e i soggetti con il trattamento hanno una durata media di ospedalizzazione 9,6 giorni inferiore ai non trattati [B(IC95%): -9,6 (-17,21; -1,92)]. Non risulta correlazione con il numero di sintomi (*Tabella IX*).

		Totale n.951	OSPEDALIZZAZIONE n.104			
			N	(%)	adjOR (IC95%)	p-value
Sesso	Maschi	431	33	(7,7)	rif	
	Femmine	520	71	(13,7)	2,22 (1,36-3,62)	0,001
Classe età	<65	511	45	(8,8)	rif	
	65+	440	59	(13,4)	4,33 (1,42-13,14)	0,010
Fattori rischio e patologie concomitanti						
	BMI	178	21	(11,8)	1,83 (0,60-5,56)	0,285
	Diabete	89	13	(14,6)	2,35 (0,75-7,37)	0,143
	Cardiovascolare	337	34	(10,1)	1,29 (0,44-3,79)	0,637
	Neoplasia	32	6	(18,8)	3,38 (0,83-13,82)	0,091
	Renale	31	5	(16,1)	4,08 (1,09-15,19)	0,036
	Polmonare	118	15	(12,7)	2,02 (0,67-6,08)	0,208
	Neurologico	24	1	(4,2)	0,78 (0,08-8,01)	0,834
	Immunodeficit	123	11	(8,9)	1,96 (0,61-6,31)	0,257
	Altro	68	6	(8,8)	1,50 (0,39-5,81)	0,560
Num. fattori rischio e patologie concomitanti						
	0	36	2	(5,6)		
	1	523	52	(9,9)	1,01 (0,16-6,17)	0,995
	2	287	37	(12,9)	0,54 (0,04-6,56)	0,625
	3+	105	13	(12,4)	0,23 (0,01-8,72)	0,426
Sintomi						
	Febbre	669	82	(12,3)	1,24 (0,65-2,34)	0,514
	Tosse	648	79	(12,2)	1,45 (0,80-2,63)	0,226
	A/disgeusia	153	13	(8,5)	0,79 (0,33-1,89)	0,603
	Anosmia	137	11	(8,0)	0,77 (0,3-1,96)	0,579
	Faringodinia	147	10	(6,8)	0,59 (0,28-1,27)	0,179
	Astenia	419	54	(12,9)	1,44 (0,83-2,50)	0,190
	Cefalea	207	17	(8,2)	0,77 (0,41-1,44)	0,410
	Mialgie	250	30	(12,0)	1,23 (0,69-2,16)	0,482
	Gastrointestinali	113	12	(10,6)	0,77 (0,37-1,61)	0,493
	Dispnea	100	25	(25,0)	2,62 (1,40-4,90)	0,002
	Tachipnea	35	12	(34,3)	3,61 (1,50-8,68)	0,004
Numero sintomi						
	0	6	0	(0,0)		
	1	177	14	(7,9)	rif	
	2	252	26	(10,3)	1,09 (0,49-2,44)	0,831
	3+	516	64	(12,4)	0,81 (0,28-2,30)	0,693
Vaccinazione						
	SI	514	30	(5,8)	rif	
	NO	437	74	(16,9)	3,81 (2,29-6,34)	<0,001
Trattamento						
	SI	577	48	(8,3)	0,54 (0,33-0,87)	0,011
	NO	374	56	(15,0)	rif	
	SI	577	48	(8,3)	rif	
	NO	374	56	(15,0)	1,86 (1,15-2,99)	0,011

Tabella VII: distribuzione delle ospedalizzazioni – regressione logistica.

	Totale n.951	N	(%)	MORTI n.17 adjOR (IC95%)	p-value
Sesso					
Maschi	431	8	(1,9)	rif	
Femmine	520	9	(1,7)	0,86 (0,28-2,66)	0,794
Classe età					
<65	511	2	(0,4)	rif	
65+	440	15	(3,4)	16,01 (2,65-96,71)	0,003
Fattori rischio e patologie concomitanti					
BMI	178	1	(0,6)	0,87 (0,09-8,00)	0,901
Diabete	89	2	(2,2)	2,19 (0,41-11,61)	0,356
Cardiovascolare	337	6	(1,8)	0,65 (0,20-2,13)	0,474
Neoplasia	32	1	(3,1)	1,97 (0,19-20,62)	0,570
Renale	31	1	(3,2)	2,94 (0,24-35,91)	0,399
Polmonare	118	3	(2,5)	1,64 (0,36-7,41)	0,522
Neurologico	24	1	(4,2)	1,66 (0,11-24,63)	0,714
Immunodeficit	123	1	(0,8)	0,77 (0,08-7,18)	0,817
Altro	68	2	(2,9)	7,87 (0,91-67,86)	0,060
Sintomi					
Febbre	669	15	(2,2)	3,27 (0,63-17,13)	0,160
Tosse	648	11	(1,7)	0,91 (0,29-2,85)	0,877
A/disgeusia	153	0	(0,0)		
Anosmia	137	0	(0,0)		
Faringodinia	147	0	(0,0)		
Astenia	419	7	(1,7)	1,44 (0,46-4,50)	0,528
Cefalea	207	1	(0,5)	0,53 (0,06-4,75)	0,570
Mialgie	250	1	(0,4)	0,18 (0,02-1,67)	0,130
Gastrointestinali	113	0	(0,0)		
Dispnea	100	5	(5,0)	2,91 (0,78-10,89)	0,113
Tachipnea	35	1	(2,9)	1,83 (0,18-18,24)	0,606
Vaccinazione					
SI	514	4	(0,8)	rif	
NO	437	13	(3,0)	5,83 (1,65-20,61)	0,006
Trattamento					
SI	577	8	(1,4)	0,78 (0,24-2,50)	0,674
NO	374	9	(2,4)	rif	
SI	577	8	(1,4)	rif	
NO	374	9	(2,4)	1,28 (0,40-4,13)	0,674

Tabella VIII: distribuzione dei decessi – regressione logistica.

	B (giorni)	IC95%	p
Numero sintomi	0,9	(-1,24; 3,02)	0,408
Numero fattori rischio	6,1	(1,87; 10,42)	0,005
Trattamento SI	-9,6	(-17,21; -1,92)	0,015

Tabella IX: durata dell'ospedalizzazione - regressione lineare.

4.5 Analisi descrittiva degli eventi avversi riscontrati in seguito alla somministrazione della terapia

Nel 10,7% (n.62) dei soggetti trattati c'è la comparsa della febbre dopo l'infusione della terapia, nel 3,5% (n.20) si verifica un peggioramento della condizione respiratoria, mentre il 5,2% (n.30) riferisce la presenza di altri sintomi (nausea/vomito, cefalea, artralgia/mialgia) a 1 mese dall'infusione. Nel 75,8% dei casi la febbre scompare entro 2 giorni (*Tabella X*).

	TRATTATI n. 577	
	N	(%)
Comparsa febbre	62	(10,7)
Durata febbre (gg)		
<i>0 giorni</i>	2	(3,2)
<i>1 giorno</i>	25	(40,3)
<i>2 giorni</i>	20	(32,3)
<i>3 giorni</i>	5	(8,1)
<i>4+ giorni</i>	10	(16,1)
Peggioramento condizione respiratoria	20	(3,5)
Altri sintomi a 1 mese	30	(5,2)

Tabella X: eventi avversi in seguito all'infusione della terapia nei soggetti trattati.

4.6 Analisi delle sequele a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi nei soggetti non trattati

4.6.1 Analisi descrittiva

Le sequele più frequentemente riportate dai pazienti non trattati durante il follow-up sono astenia, mialgia/artralgia, alterazioni del gusto/olfatto e tosse.

Nello specifico, il 20,6% (n.77), il 14,2% (n.53) e l'8,8% (n.33) dei pazienti non trattati riferisce astenia a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi, rispettivamente. L'8,6% (n.32), il 6,1%(n.23) e il 4,0% (n.15) riferiscono mialgia/artralgia a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi, rispettivamente. L'alterazione del gusto-olfatto a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi viene riferita nel 7,8% (n.29), 6,4% (n.24) e 6,1% (n.23), mentre la dispnea nel 6,7% (n.25), 4,5% (n.17) e 3,5% (n.13), rispettivamente.

Non hanno sequele a 1 mese il 65,0% (n.243) dei pazienti, a 3 mesi il 71,7% (n.268) e a 6 mesi il 78,1% (n.292). Ha una sequela il 19,3% (n.72), il 17,4% (n.65) e il 14,4% (n.54), rispettivamente. Ha 2 sequele il 9,9% (n.37), il 7% (n.26) e il 4,8% (n.18), rispettivamente. Infine il 5,9% (n.22), il 5% (n.15) e il 2,7% (n.10), rispettivamente, ha 3 o più sequele (*Tabella XI*).

	NON TRATTATI n.374					
	1 mese		3 mesi		6 mesi	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Astenia	77	(20,6)	53	(14,2)	33	(8,8)
Mialgie/artralgie	32	(8,6)	23	(6,1)	15	(4,0)
Gusto-olfatto	29	(7,8)	24	(6,4)	23	(6,1)
Dispnea	25	(6,7)	17	(4,5)	13	(3,5)
Tosse	12	(3,2)	5	(1,3)	3	(0,8)
Cefalea	6	(1,6)	3	(0,8)	3	(0,8)
Psicologiche	9	(2,4)	8	(2,1)	6	(1,6)
Cardiovascolari	7	(1,9)	9	(2,4)	8	(2,1)
Polmonite	2	(0,5)	1	(0,3)	0	(0,0)
Alopecia	3	(0,8)	9	(2,4)	4	(1,1)
Dermatologiche	3	(0,8)	3	(0,8)	4	(1,1)
Altro	14	(3,7)	12	(3,2)	12	(3,2)
Num. sintomi/persona						
0	243	(65,0)	268	(71,7)	292	(78,1)
1	72	(19,3)	65	(17,4)	54	(14,4)
2	37	(9,9)	26	(7,0)	18	(4,8)
3	15	(4,0)	10	(2,7)	6	(1,6)
4	7	(1,9)	5	(1,3)	4	(1,1)

Tabella XI: sequele dei pazienti non trattati.

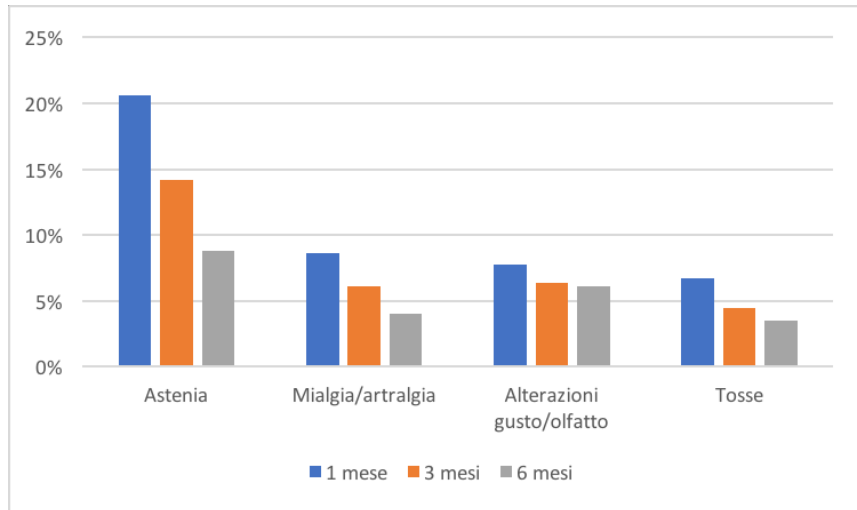


Figura XVIII: prevalenza delle sequele “astenia”, “mialgia/artralgia”, “alterazioni gusto/olfatto” e “tosse” rispettivamente a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi.

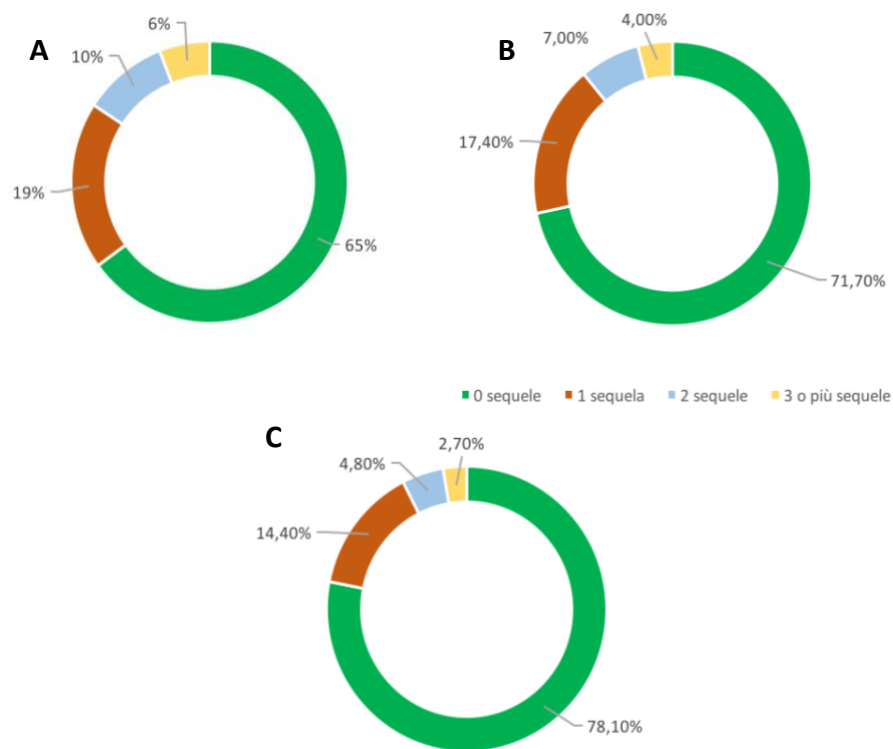


Figura XIV: prevalenza di soggetti riportanti 0 sequele, 1 sequela, 2 sequele e 3 o più sequele rispettivamente a 1 mese (A), 3 mesi (B) e 6 mesi (C).

4.6.2 Distribuzione delle sequele astenia, mialgia/artralgia e dispnea: regressione logistica

L'astenia a 1 mese risulta più frequente in chi ha neoplasie (41,7%, 3,19 (1,29-7,88)) e in chi è vaccinato (24,7%, 2,00 (1,13-3,53)); l'astenia a 3 mesi nei maschi (18,3%, 2,05 (1,08-3,89)) e in chi è vaccinato (18,0%, 2,40 (1,21-4,75)) (Tabella XIIIa).

ASTENIA	n.37 4	1 mese (n.77)			3 mesi (n.53)			6 mesi (n.33) adj OR		
		n.	(%)	adjOR	n.	(%)	adjOR	n.	(%)	OR
Sesso										
Maschi	180	43	23,9	ns	33	18,3	2,05 (1,08-3,89)	19	10,6	ns
Femmine	194	34	17,5	rif	20	10,3	rif	14	7,2	rif
Classe età										
<65	194	42	21,6	ns	28	14,4	ns	13	6,7	ns
65+	180	35	19,4	rif	25	13,9	rif	20	11,1	rif
Fattori rischio e patologie concomitanti										
BMI	65	13	20,0	ns	9	13,8	ns	5	7,7	ns
Diabete	35	8	22,9	ns	4	11,4	ns	3	8,6	ns
Cardiovascolare	121	24	19,8	ns	20	16,5	ns	15	12,4	ns
Neoplasia	24	10	41,7	3,19 (1,29-7,88)	6	25,0	ns	4	16,7	ns
Renale	7	1	14,3	ns	0			0	0,0	
Polmonare	42	9	21,4	ns	9	21,4	ns	5	11,9	ns
Neurologico	11	1	9,1	ns	0	0,0		0	0,0	
Immunodeficit	27	5	18,5	ns	2	7,4	ns	0	0,0	
Vaccinazione										
SI	194	48	24,7	2,00 (1,13-3,53)	35	18,0	2,40 (1,21-4,75)	23	11,9	ns
NO	180	29	16,1	rif	18	10,0	rif	10	5,6	rif
Ospedalizzaz.										
SI	56	11	19,6	ns	10	17,9	ns	7	12,5	ns
NO	318	66	20,8	rif	43	13,5	rif	26	8,2	rif

Tabella XIIIa: distribuzione della sequela astenia – regressione logistica.

La mialgia/artralgia e la dispnea sono significativamente correlate all'ospedalizzazione (*Tabella XIIb,c*). Per le altre sequele non risulta nessuna correlazione con le covariate di interesse.

MIALGIA ARTRALGIA	n.37 4	1 mese (n.32)			3 mesi (n.23)			6 mesi (n.15)		
		n.	(%)	adj OR	n.	(%)	adjOR	n.	(%)	adjOR
Sesso										
Maschi	180	20	11,1	ns	14	7,8	ns	10	5,6	ns
Femmine	194	12	6,2	rif	9	4,6	rif	5	2,6	rif
Classe età										
<65	194	14	7,2	ns	10	5,2	ns	7	3,6	ns
65+	180	18	10,0	ns	13	7,2	ns	8	4,4	ns
Fattori rischio/ patologie concomitanti										
BMI	65	4	6,2	ns	2	3,1	ns	1	1,5	ns
Diabete	35	1	2,9	ns	1	2,9	ns	1	2,9	ns
Cardiovascolare	121	11	9,1	ns	9	7,4	ns	5	4,1	ns
Neoplasia	24	4	16,7	ns	2	8,3	ns	2	8,3	ns
Renale	7	0	0,0	ns	0	0,0	ns	0	0,0	ns
Polmonare	42	3	7,1	ns	2	4,8	ns	2	4,8	ns
Neurologico	11	0	0,0	ns	0	0,0	ns	0	0,0	ns
Immunodeficit	27	3	11,1	ns	2	7,4	ns	1	3,7	ns
Vaccinazione										
SI	194	17	8,8	ns	14	7,2	ns	7	3,6	ns
NO	180	15	8,3	rif	9	5,0	rif	8	4,4	rif
Ospedalizz.										
SI	56	8	14,3	ns	7	12,5	3,99 (1,41-11,92)	7	12,5	7,23 (2,21-23,64)
NO	318	24	7,5	rif	16	5,0		8	2,5	

Tabella XIIb: distribuzione della sequela mialgia/artralgia – regressione logistica.

DISPNEA	n.374	1 mese (n.25)			3 mesi (n.17)			6 mesi (n.13)		
		n.	(%)	adjOR	n.	(%)	adjOR	n.	(%)	adjOR
Sesso										
Maschi	180	10	5,6	ns	6	3,3	ns	6	3,3	ns
Femmine	194	15	7,7	rif	1	5,7	rif	7	3,6	rif
Classe età										
<65	194	5	2,6	ns	8	4,1	ns	6	3,1	ns
65+	180	12	6,7	ns	9	5,0	ns	7	3,9	ns
Fattori rischio/ patologie concomitanti										
BMI	65	5	7,7	ns	1	1,5	ns	1	1,5	ns
Diabete	35	4	11,4	ns	3	8,6	ns	3	8,6	ns
Cardiovascolare	121	6	5,0	ns	5	4,1	ns	4	3,3	ns
Neoplasia	24	1	4,2	ns	1	4,2	ns	1	4,2	ns
Renale	7	1	14,3	ns	0	0,0	ns	0	0,0	ns
Polmonare	42	3	7,1	ns	3	7,1	ns	2	4,8	ns
Neurologico	11	0	0,0	ns	0	0,0	ns	0	0,0	ns
Immunodeficit	27	0	0,0	ns	0	0,0	ns	0	0,0	ns
Vaccinazione										
SI	194	12	6,2	ns	0	5,2	ns	7	3,6	ns
NO	180	13	7,2	rif	7	3,9	rif	6	3,3	rif
Ospedalizz.										
SI	56	11	19,6	5,60 (2,10-14,91)	8	14,3	8,96 (2,71-29,63)	7	12,5	10,95 (2,86-41,87)
NO	318	14	4,4		9	2,8		6	1,9	

Tabella XIII: distribuzione della sequela dispnea – regressione logistica.

5. DISCUSSIONE

Questo studio ha analizzato retrospettivamente due gruppi di pazienti, trattati e non trattati precocemente con anticorpi monoclonali per COVID-19 presso l'U.O.C. Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera di Padova, e nello specifico ha valutato l'*outcome* clinico dell'infezione da SARS-CoV2 in termini di ospedalizzazione e decesso per COVID-19.

Le caratteristiche basali dei pazienti risultano bilanciate tra i due gruppi; si sono riscontrate differenze significative esclusivamente per quanto riguarda la presenza della comorbidità "immunodeficit", più frequente nel gruppo dei trattati, e della comorbidità "neoplasia", più frequente nel gruppo dei non trattati.

Il gruppo di studio complessivo possiede generalmente le caratteristiche epidemiologiche dell'infezione da SARS-CoV2. Caratterizzano il nostro campione una rappresentazione maggiore del sesso femminile (54,7% femmine vs 43,7% maschi) e dell'età avanzata (età media 62,2).

I fattori di rischio e le comorbidità risultate più frequenti sono patologie cardiovascolari (35,4%), BMI ≥ 30 kg/m² (18,7%), immunodeficit (12,9%) e patologie polmonari (12,4%).

I sintomi da COVID-19 manifestati più frequentemente dai pazienti studiati sono febbre (70,3%), tosse (68,1%), astenia (44,1%) e mialgie (26,3%). Tali risultati sono in linea con i dati di letteratura disponibili (si rimanda al *Paragrafo 1.2.2 "Clinica"* per la trattazione esaustiva della sintomatologia da COVID-19).

Complessivamente il 54% del totale dei soggetti ha ricevuto almeno una dose di vaccino contro la COVID-19. Tale percentuale è nettamente inferiore alla percentuale di soggetti italiani vaccinati con almeno una dose (91,58% della popolazione over 12^[113]) e ciò si potrebbe spiegare con il fatto che gli anticorpi monoclonali rappresentano un'opzione di trattamento in particolare per individui ad alto rischio in cui la vaccinazione non è un'opzione. ^[110]

Compatibilmente con i dati di letteratura ^{[96] [97] [98] [99] [100] [101]}, il nostro studio ha dimostrato una riduzione significativa della frequenza delle ospedalizzazioni per COVID-19 con il trattamento con anticorpi monoclonali (8,3% nei trattati vs 15,0% nei non trattati). I pazienti non trattati presentano un rischio di essere ospedalizzati 1,86 volte maggiore rispetto ai trattati; i soggetti trattati hanno un rischio inferiore del 46% di essere ospedalizzati rispetto ai non trattati.

Il rischio di ospedalizzazione è risultato essere significativamente maggiore in pazienti ultrasessantacinquenni [adjOR(IC95%): 4,33 (1,42-13,14)] e in pazienti di sesso femminile [adjOR(IC95%):2,22 (1,36-3,62)], dato non in linea con la letteratura disponibile.

Hanno inoltre un rischio significativamente maggiore di essere ospedalizzati i pazienti affetti da patologie renali [adjOR(IC95%): 4,08(1,09-15,19)] e i pazienti che hanno manifestato dispnea e tachipnea come sintomi da COVID-19 [adjOR(IC95%): rispettivamente 2,62 (1,40-4,90) e 3,61 (1,50-8,68)]. Quest'ultimo dato è compatibile con il fatto che la principale indicazione al ricovero per COVID-19 sia rappresentata dalla presenza di polmonite interstiziale all'*imaging* e di insufficienza respiratoria, condizioni si manifestano clinicamente con una sintomatologia respiratoria comprendente dispnea e tachipnea.

Infine i soggetti non vaccinati avrebbero un rischio di ospedalizzazione per COVID-19 significativamente maggiore rispetto ai soggetti vaccinati [adjOR(IC95%): 3,81 (2,29-6,34)], compatibilmente con le evidenze disponibili relative all'efficacia delle vaccinazioni. ^[102]

Il trattamento con anticorpi monoclonali ridurrebbe inoltre la durata dell'ospedalizzazione per COVID-19 (13,9gg \pm 11,3gg nei trattati vs 24,0gg \pm 23,9gg nei non trattati, p=0,008).

Emerge anche una correlazione positiva tra durata dell'ospedalizzazione e il numero di fattori di rischio o comorbidità; in particolare all'aumentare di un fattore di rischio/comorbidità l'ospedalizzazione aumenta in media di 6 giorni.

Non è stata invece riscontrata una correlazione con il numero di sintomi.

La mortalità per COVID-19 si riduce nei pazienti trattati, ma non in modo significativo (1,4% nei trattati vs 2,4% nei non trattati). La riduzione riscontrata è in linea con i dati della letteratura disponibile; diversi lavori hanno dimostrato anche una significatività di tale riduzione. [98][99][100]

Anche in questo caso il rischio di decesso è risultato essere significativamente maggiore per pazienti di età > 65 anni [adjOR(IC95%): 16,01 (2,65-96,71)] e per pazienti non vaccinati [adjOR(IC95%): 5,83 (1,65-20,61)], compatibilmente con le evidenze disponibili relative all'efficacia delle vaccinazioni. [102]

I pazienti trattati sono stati contattati telefonicamente nei giorni successivi all'infusione endovenosa della terapia per valutare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali. Il 10,7% dei soggetti ha manifestato febbre, che nel 75,8% dei casi è scomparsa entro 2 giorni dall'insorgenza, mentre il 3,5% dei soggetti ha lamentato un peggioramento della condizione respiratoria.

Inoltre il 5,2% dei soggetti trattati ha riportato la presenza di nuovi disturbi (quali nausea/vomito, cefalea e artralgia/mialgia) al follow-up eseguito telefonicamente a 1 mese dalla somministrazione della terapia.

I risultati ottenuti sono in linea con la letteratura disponibile (si rimanda alla *Tabella V, Paragrafo 1.3 "Anticorpi monoclonali contro COVID-19"* per la trattazione esaustiva degli effetti collaterali degli anticorpi monoclonali per COVID-19).

Esclusivamente i soggetti non trattati sono stati intervistati tramite contatto telefonico per indagare la presenza di nuovi disturbi COVID-relati a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dalla malattia acuta.

Le sequele più frequentemente riportate da questi pazienti sono astenia, mialgia/artralgia, alterazioni del gusto/olfatto e tosse. La prevalenza di questi sintomi da "Long-COVID" riscontrata è comparabile alle stime rilevate da altri studi svolti (si veda il *Paragrafo 1.2.5 "Long-COVID"*) e mostra che tale condizione è una realtà epidemiologicamente significativa anche a lunga distanza dalla fase acuta.

Durante il tempo di osservazione si sono registrate una riduzione progressiva della prevalenza di tutte e quattro le sequele sopracitate e una riduzione progressiva del numero di sintomi riportati.

Si è riscontrata una correlazione positiva tra la presenza di astenia a un mese dalla malattia acuta e la presenza di neoplasia tra le comorbidità del soggetto [adjOR(IC95%): 3,19 (1,29-7,88)]; l'astenia a 3 mesi è risultata invece significativamente più frequente nei soggetti di sesso maschile [adjOR(IC95%): 2,05 (1,08-3,89)].

La presenza di mialgia/artralgia a 3 e 6 mesi e la presenza di dispnea a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi sono risultate significativamente correlate alla precedente ospedalizzazione per COVID-19, mentre per le altre sequele non è stata riscontrata nessuna correlazione con le covariate di interesse.

L'astenia a 1 mese e a 3 mesi dalla malattia acuta è risultata essere significativamente più frequente in soggetti vaccinati [adjOR(IC95%): 2,40 (1,21-4,75)].

A tal proposito si sottolinea come il ruolo della vaccinazione sullo sviluppo di sintomi da "Long-COVID" sia ancora controverso e oggetto di dibattito. Diversi studi sostengono comunque una diminuzione della probabilità di manifestare sintomi da "Long-COVID" dopo la vaccinazione. ^{[103][104][105][107]}

Riguardo al concetto di *vaccine fatigue* o affaticamento da vaccino ^{[108][109]} si cita la prima ricerca ^[106] che ha studiato sistematicamente il fenomeno, proponendosi di esaminare i fattori chiave che lo causano o catalizzano. Secondo questo studio, la *vaccine fatigue* "potrebbe essere intesa come inerzia o inazione delle persone nei confronti delle informazioni o delle istruzioni sui vaccini a causa del carico percepito e del burn-out." Dal momento che si tratta comunque di un sintomo non grave e caratterizzato da bassa incidenza e dal momento che molti esperti ritengono che l'affaticamento da vaccino possa essere tra le ragioni alla base di bassi tassi di vaccinazione, si sottolinea il ruolo limitato di tale fenomeno nella valutazione del profilo rischio/beneficio della vaccinazione contro COVID-19. Quest'ultima, infatti, riduce in maniera sostanziale il rischio di malattia severa e si associa a una diminuzione della mortalità da COVID-19 e della segnalazione dei sintomi da "Long-COVID". ^[112] Infine si sottolinea come la popolazione da noi studiata si caratterizzi per presentare, oltre alla COVID-19, patologie croniche concomitanti che potrebbero concorrere all'insorgenza della sindrome da affaticamento.

Lo studio è stato eseguito su pazienti trattati con anticorpi monoclonali tra marzo e dicembre 2021, periodo durante il quale la principale variante di SARS-CoV2 circolante era la variante SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2). Dato che attualmente si riconosce come VOC circolante la variante SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529), le considerazioni fatte sono difficilmente applicabili al contesto attuale e ciò rappresenta un limite del nostro lavoro.

Diversi studi hanno esaminato la capacità neutralizzante degli anticorpi monoclonali per COVID-19 verso le nuove varianti circolanti, singolarmente e in combinazione. Si cita in particolare un lavoro ^[110] che ha analizzato i dati di neutralizzazione in vitro disponibili e che, sfortunatamente, segnala l'evasione della protezione indotta da tali anticorpi con nuove varianti di SARS-CoV2. L'entità della riduzione della neutralizzazione varia notevolmente tra i diversi anticorpi, ad esempio Sotrovimab ha mantenuto la sua capacità di neutralizzazione contro Omicron BA.1, ma ha mostrato una ridotta efficacia contro BA.2, BA.4 e BA.5 e BA.2.12.1. Al momento solo Bebtelovimab è stato segnalato per mantenere la sua efficacia contro tutte le varianti di SARS-CoV-2 sopracitate.

Altri limiti dello studio sono la bassa numerosità del campione, la natura retrospettiva e osservazionale dello studio che può aver indotto un bias di selezione.

6. CONCLUSIONI

La pandemia di SARS-CoV2 ha causato più di 6 milioni di vittime a livello globale e numerose ospedalizzazioni, che hanno interessato in particolare soggetti anziani e con comorbidità, ovvero la popolazione maggiormente rappresentata all'interno del nostro campione.

La crisi mondiale creatasi ha ispirato una ricerca urgente per la prevenzione e il trattamento dell'infezione. L'attenzione si è concentrata sullo sviluppo di vaccini e nuove strategie farmacologiche, tra cui troviamo gli anticorpi monoclonali neutralizzanti contro SARS-CoV-2, che hanno il potenziale per applicazioni sia terapeutiche che profilattiche.

Il nostro lavoro ha studiato retrospettivamente l'efficacia del trattamento precoce con anticorpi monoclonali per COVID-19 e i risultati ottenuti hanno confermato la riduzione significativa del tasso di ospedalizzazione e della durata media dell'ospedalizzazione con il trattamento. Inoltre il trattamento ridurrebbe il tasso di mortalità per COVID-19, ma in maniera non significativa.

Sono stati evidenziati i fattori predisponenti all'ospedalizzazione e al decesso per COVID-19 permettendo di identificare i soggetti più a rischio. I fattori predisponenti all'ospedalizzazione emersi dal nostro studio sono età più avanzata, sesso femminile, patologie renali preesistenti, dispnea e tachipnea come sintomi da e mancata vaccinazione; quelli predisponenti al decesso sarebbero invece età più avanzata e mancata vaccinazione.

Lo studio degli effetti avversi degli anticorpi monoclonali per COVID-19 nei pazienti trattati ha confermato i dati di letteratura disponibili.

La rapida diffusione di nuovi ceppi virali di SARS-CoV2 sottolinea che gli anticorpi monoclonali dovrebbero essere rivalutati nel tempo. Dal momento che lo studio è stato eseguito in un periodo durante il quale la principale variante di SARS-CoV2 circolante era la variante SARS-CoV-2 Delta, si evidenzia la necessità di effettuare ulteriori studi per valutare l'efficacia di questa terapia nel contesto pandemico attuale, in cui predomina la variante Omicron.

L'analisi delle sequele a lungo termine (ovvero del fenomeno del "Long-COVID") nei pazienti non trattati ha confermato l'esistenza di un quadro eterogeneo di manifestazioni cliniche subacute e croniche nei pazienti con precedente infezione da SARS-CoV2, che potenzialmente precludono un pieno ritorno al precedente stato di salute. Risulta dunque evidente l'importanza di istituire programmi di monitoraggio a lungo termine basati su un approccio multidisciplinare, con l'obiettivo di identificare elementi compromettenti la qualità della vita. Inoltre si ritiene necessario continuare ad investire nella ricerca e nello studio di questa nuova condizione per poter chiarire e risolvere numerosi aspetti ancora incerti.

Dal momento che l'astenia a 1 mese e a 3 mesi dalla malattia acuta è risultata essere significativamente più frequente in soggetti vaccinati, si sottolinea come il ruolo della vaccinazione sullo sviluppo di sintomi da "Long-COVID", e in particolare sull'insorgenza del fenomeno della *vaccine fatigue*, sia ancora controverso e oggetto di dibattito. Sono necessari ulteriori studi per confermare la diminuzione della probabilità di manifestare sintomi da "Long-COVID" dopo la vaccinazione e lo scarso impatto della *vaccine fatigue* sul profilo rischio/beneficio della vaccinazione contro COVID-19.

7. BIBLIOGRAFIA

1. <https://covid19.who.int/>
2. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (PDF) (Report). World Health Organization (WHO). 24 February 2020. Archived (PDF) from the original on 29 February 2020. Retrieved 5 March 2020.
3. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020.
4. Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature [Inter-net]*. 2020;(February). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>.
5. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*. 2020 Nov;85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798769; PMCID: PMC7425554.
6. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, Dhama K, Yattoo MI, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*. 2020 Ahead Of Print Jun 1;28(2):174-184. PMID: 32275259.
7. Mohamadian, Malihe et al. "COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis." *The journal of gene medicine* vol. 23,2 (2021): e3303. doi:10.1002/jgm.3303.
8. www.salute.gov.it
9. Noorimotlagh Z, Jaafarzadeh N, Martínez SS, Mirzaee SA. A systematic review of possible airborne transmission of the COVID-19 virus (SARS-CoV-2) in the indoor air environment. *Environ Res*. 2021 Feb;193:110612. doi: 10.1016/j.envres.2020.110612. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33309820; PMCID: PMC7726526.
10. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2020—. Science Brief: SARS-CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community Environments. 2021 Apr 5. PMID: 34009771.
11. E. A. Meyerowitz, A. Richterman, R. T. Gandhi and P. E. Sax, "Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors," *Annals of internal medicine*, 2020.

12. iss.it
13. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, Hengartner N, Giorgi EE, Bhattacharya T, Foley B, Hastie KM, Parker MD, Partridge DG, Evans CM, Freeman TM, de Silva TI; Sheffield COVID-19 Genomics Group, McDanal C, Perez LG, Tang H, Moon-Walker A, Whelan SP, LaBranche CC, Saphire EO, Montefiori DC. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32697968; PMCID: PMC7332439.
14. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
15. 15/02/2021 [CIRCOLARE del Ministero della Salute](#) - Aggiornamento sull'uso dei test antigenici e molecolari per la rilevazione di SARS-CoV-2
16. Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. In *Trends in Immunology* (Vol. 41, Issue 12).
17. Kenneth McIntosh, M. (n.d.-a). COVID-19: Clinical features. In UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
18. Kenneth McIntosh, M. (n.d.-b). COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. Uptodate.
19. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review., *Ann Intern Med*. 2021;174(5):655. Epub 2021 Jan 22.
20. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, Wu Y, Liu M. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2137257. Epub 2021 Dec 1.
21. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, Ma H, Chen W, Lin Y, Zheng Y, Wang J, Hu Z, Yi Y, Shen H. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706. Epub 2020 Mar 4.
22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497. Epub 2020 Jan 24.
23. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY,

- Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708. Epub 2020 Feb 28.
24. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung KH, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan KH, Yuen KY, Leung WK. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81. Epub 2020 Apr 3.
 25. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):3. Epub 2020 May 5.
 26. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):672. Epub 2020 May 26.
 27. Steven R Feldman, Esther E Freeman. COVID-19: Cutaneous manifestations and issues related to dermatologic care. UpToDate.
 28. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145. Epub 2020 Apr 10.
 29. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Korolnik IJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2221. Epub 2020 Oct 5.
 30. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574. Epub 2020 Apr 17.
 31. George L Anesi. COVID-19: Epidemiology, clinical features, and prognosis of the critically ill adult. UpToDate.
 32. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251170. Epub 2021 May 6.
 33. Kurra N, Woodard PI, Gandrakota N, Gandhi H, Polisetty SR, Ang SP, Patel KP, Chitimalla V, Ali Baig MM, Samudrala G. Opportunistic Infections in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022;14(3):e23687. Epub 2022 Mar 31.

34. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239.
35. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C, Phelps M, Andersson C, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Køber L, Schou M, Fosbøl EL. Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4025.
36. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun*. 2020;11(1):6317. Epub 2020 Dec 9.
37. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(3):308. Epub 2020 Nov 24.
38. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, Fernández J, Prati D, Baselli G, Asselta R, Grimsrud MM, Milani C, Aziz F, Kässens J, May S, Wendorff M, Wienbrandt L, Uellendahl-Werth F, Zheng T, Yi X, de Pablo R, Chercoles AG, Palom A, Garcia-Fernandez AE, Rodriguez-Frias F, Zanella A, Bandera A, Protti A, Aghemo A, Lleo A, Biondi A, Caballero-Garralda A, Gori A, Tanck A, Carreras Nolla A, Latiano A, Fracanzani AL, Peschuck A, Julià A, Pesenti A, Voza A, Jiménez D, Mateos B, Nafria Jimenez B, Quereda C, Paccapelo C, Gassner C, Angelini C, Cea C, Solier A, Pestaña D, Muñoz-Diaz E, Sandoval E, Paraboschi EM, Navas E, García Sánchez F, Ceriotti F, Martinelli-Boneschi F, Peyvandi F, Blasi F, Téllez L, Blanco-Grau A, Hemmrich-Stanisak G, Grasselli G, Costantino G, Cardamone G, Foti G, Aneli S, Kurihara H, ElAbd H, My I, Galván-Femenia I, Martín J, Erdmann J, Ferrusquía-Acosta J, Garcia-Etxebarria K, Izquierdo-Sanchez L, Bettini LR, Sumoy. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1522. Epub 2020 Jun 17.
39. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
40. Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale. Roma: Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità; 2020.
41. Jarrom D, Elston L, Washington J, *et al*. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform

- COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2022; 27:33-45.
42. Nalla AK, Casto AM, Huang MW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, Wei Y, Zhu H, Jerome KR, Greninger AL. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol.* 2020 May 26;58(6):e00557-20. doi: 10.1128/JCM.00557-20. PMID: 32269100; PMCID: PMC7269385.
 43. False Positive Results with BD SARS-CoV-2 Reagents for the BD Max System - Letter to Clinical Laboratory Staff and Health Care Providers. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/false-positive-results-bd-sars-cov-2-reagents-bd-max-system-letter-clinical-laboratory-staff-and> (Accessed on July 10, 2020).
 44. US Food and Drug Administration. Genetic Variants of SARS-CoV-2 May Lead to False Negative Results with Molecular Tests for Detection of SARS-CoV-2 - Letter to Clinical Laboratory Staff and Health Care Providers. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/genetic-variants-sars-cov-2-may-lead-false-negative-results-molecular-tests-detection-sars-cov-2>.
 45. Cento V, Renica S, Matarazzo E, et al. Frontline Screening for SARS-CoV-2 Infection at Emergency Department Admission by Third Generation Rapid Antigen Test: Can We Spare RT-qPCR?. *Viruses.* 2021;13(5):818. Published 2021 May 1. doi:10.3390/v13050818.
 46. Diagnostic accuracy of serological tests and kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody: A systematic review and meta-analysis Daniel Mekonnen, Hylemariam Mihiretie Mengist, Awoke Derbie, Endalkachew Nibret, Abaineh Munshea, Hongliang He, Bofeng L.
 47. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Dittrich S, Emperador D, Hooft L, Leeftang MM, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 25;6(6):CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652. PMID: 32584464; PMCID: PMC7387103.
 48. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1269-1274. doi: 10.1080/22221751.2020.1773324. PMID: 32515684; PMCID: PMC7448841.
 49. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, Lee JCY, Chiu KW, Chung TW, Lee EYP, Wan EYF, Hung IFN, Lam TPW, Kuo MD, Ng MY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):E72. Epub 2020 Mar 27.

50. MiróÒ, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, Martín-Sánchez FJ, García-Lamberetchs EJ, Jacob J, Alquézar-ArbéA, Mòdol JM, López-Díez MP, Guardiola JM, Cardozo C, Lucas Imbernón FJ, Aguirre Tejedó A, García GarcíaÁ, Ruiz Grinspan M, Llopis Roca F, González Del Castillo J, Spanish Investigators on Emergency Situations Team (SIESTA) Network. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest*. 2021;159(3):1241. Epub 2020 Nov 20.
51. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (Accessed on April 01, 2020).
52. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32. Epub 2020 Feb 26.
53. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715. Epub 2020 Feb 13
54. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41. Epub 2020 Feb 12.
55. Vetrugno, L, Bove, T, Orso, D, et al. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID19. *Echocardiography*. 2020; 37: 625– 627. <https://doi.org/10.1111/echo.14664>
56. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIF_A_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers9_31.05.2022.pdf
57. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Remdesivir_update03_06.06.2022.pdf
58. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/lopinavir_ritonavir_17.07.2020.pdf
59. <https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19>
60. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. doi:

- 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020029; PMCID: PMC7054408.
61. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/SOC_ospedaliera_03_06.06.2022.pdf
62. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf
63. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
64. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330–1341. doi:10.1001/jama.2020.17023
65. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
66. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, Bollig C, Henschke N, Sguassero Y, Nejstgaard CH, Menon S, Nguyen TV, Ferrand G, Kapp P, Riveros C, Ávila C, Devane D, Meerpohl JJ, Rada G, Hróbjartsson A, Grasselli G, Tovey D, Ravaud P, Boutron I. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 18;3:CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881. PMID: 33734435.
67. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Sarilumab_28.09.2021.pdf
68. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Sarilumab_28.09.2021.pdf
69. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Baricitinib_28.09.2021.pdf
70. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N,

- Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222812; PMCID: PMC7101866.
71. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Eparine Basso Peso Molecolare 13.05.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Eparine+Basso+Peso+Molecolare+13.05.2021.pdf)
72. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet.* 2021;397(10280):1204. Epub 2021 Mar 17
73. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates Among Patients Who Previously Tested Positive for Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(10):1882.
74. Heba N, Altarawneh, Hiam Chemaitelly, Houssein H. Ayoub, Mohammad R. Hasan, Peter Coyle, Hadi M. Yassine, Hebah A. Al-Khatib, Fatiha M. Benslimane, Zaina Al-Kanaani, Einas Al-Kuwari, Andrew Jeremijenko, Anvar Hassan Kaleeckal, Ali Nizar Latif, Riyazuddin Mohammad Shaik, Hanan F. Abdul-Rahim, Gheyath K. Nasrallah, Mohamed Ghaith Al-Kuwari, Adeel A. Butt, Hamad Eid Al-Romaihi, Mohamed H. Al-Thani, Abdullatif Al-Khal, Roberto Bertollini, Patrick Tang, Laith J. Abu-Raddad. Protection of SARS-CoV-2 natural infection against reinfection with the Omicron BA.4 or BA.5 subvariants. medRxiv 2022.07.11.22277448; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.11.22277448>
75. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Bertollini R, National Study Group for COVID-19 Epidemiology. Severity of SARS-CoV-2 Reinfections as Compared with Primary Infections. *N Engl J Med.* 2021;385(26):2487. Epub 2021 Nov 24.
76. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102. Epub 2021 Dec 21.
77. Mark E Mikkelsen, MD, MSCE. Benjamin Abramoff, MD, MS. COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness ("Long COVID"). UpToDate.
78. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, Dong W. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan;27(1):89-95. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979574; PMCID: PMC7510771.

79. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, Houben-Wilke S, Burtin C, Posthuma R, Franssen FME, van Loon N, Hajian B, Spies Y, Vijlbrief H, van 't Hul AJ, Janssen DJA, Spruit MA. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020. PMID: 33257910; PMCID: PMC7491255.
80. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603
81. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, Lekoubou A, Oh JS, Ericson JE, Ssentongo P, Chinchilli VM. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021 Oct 1;4(10):e2128568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568. PMID: 34643720; PMCID: PMC8515212.
82. [https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-\(crf\)-for-post-covid-conditions-\(post-covid-19-crf-\)](https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-(crf)-for-post-covid-conditions-(post-covid-19-crf-))
83. Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, Grandjean L, Mills K, Heywood WE. 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res.* 2020;9:1349. Epub 2020 Nov 19.
84. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA.* 2021;
85. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, Abrams JY, Meng L, Wu MJ, Melgar M, Oster ME, Godfred Cato SE, Belay ED, Campbell AP, MIS-C Surveillance Authorship Group. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-July 2021. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e1165.
86. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, Canas LS, Graham MS, Klaser K, Modat M, Murray B, Kerfoot E, Chen L, Deng J, Österdahl MF, Cheetham NJ, Drew DA, Nguyen LH, Pujol JC, Hu C, Selvachandran S, Polidori L, May A, Wolf J, Chan AT, Hammers A, Duncan EL, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):43. Epub 2021 Sep 1.
87. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):656-657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199493; PMCID: PMC7158902.
88. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson LM, Lindh M, Gisslén M. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory

- Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2021 Jan 4;223(1):15-18. doi: 10.1093/infdis/jiaa632. PMID: 33020822; PMCID: PMC7665561.
89. Xu D, Zhou F, Sun W, Chen L, Lan L, Li H, Xiao F, Li Y, Kolachalama VB, Li Y, Wang X, Xu H. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(1):68.
 90. Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, Watanabe N, Yoshida T, Bandou R, Daidoji T, Itoh Y, Nakaya T. Survival of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Influenza Virus on Human Skin: Importance of Hand Hygiene in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4329.
 91. WHO Infection Prevention and Control COVID-19 Living Guideline - Mask use in community settings - World Health Organization (WHO). https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC_masks-2021.1
 92. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/>
 93. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. *JAMA.* 2020;324(2):131–132. doi:10.1001/jama.2020.10245
 94. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/uso-degli-anticorpi-monoclonali>
 95. <https://www.ema.europa.eu/en>
 96. Yoshikazu Mutoh et al. *J Infect Chemother.* Effectiveness of monoclonal antibody therapy for COVID-19 patients using a risk scoring system. 2022 Feb;28(2):352-355. doi: 10.1016/j.jiac.2021.11.022. Epub 2021 Nov 30.
 97. Anil Gupta, M.D., Yaneicy Gonzalez-Rojas, M.D., Erick Juarez, M.D., Manuel Crespo Casal, M.D., Jaynier Moya, M.D., Diego R. Falci, M.D., Ph.D., Elias Sarkis, M.D., Joel Solis, M.D., Hanzhe Zheng, Ph.D., Nicola Scott, M.Sc., Andrea L. Cathcart, Ph.D., Christy M. Hebner, Ph.D., et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021; 385:1941-1950. DOI: 10.1056/NEJMoa2107934
 98. Garzi G, Cinetto F, Firinu D, Di Napoli G, Lagnese G, Punziano A, Bez P, Cinicola BL, Costanzo G, Scarpa R, Pulvirenti F, Rattazzi M, Spadaro G, Quinti I and Milito C (2022) Real-life data on monoclonal antibodies and antiviral drugs in Italian inborn errors of immunity patients during COVID-19 pandemic. *Front. Immunol.* 13:947174. doi: 10.3389/fimmu.2022.947174

99. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(13):1236–1246. doi:10.1001/jama.2022.2832
100. Alam MM, Mahmud S, Aggarwal S, Fathma S, Al Mahi N, Shibli MS, Haque SM, Mahmud S, Ahmed Z. Clinical Impact of the Early Use of Monoclonal Antibody LY-CoV555 (Bamlanivimab) on Mortality and Hospitalization Among Elderly Nursing Home Patients: A Multicenter Retrospective Study. *Cureus*. 2021 May 10;13(5):e14933. doi: 10.7759/cureus.14933. PMID: 33981518; PMCID: PMC8109198.
101. Sobolewski, KA, Smoke, SM, Brophy, A, et al. Real-world evaluation of the impact of two anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody regimens on COVID-19 hospitalizations in older adults. *J Med Virol*. 2022; 94: 2493- 2499. doi:10.1002/jmv.27668
102. Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19.
103. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels K B, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study *BMJ* 2022; 377 :e069676 doi:10.1136/bmj-2021-069676
104. Strain WD, Sherwood O, Banerjee A, Van der Togt V, Hishmeh L, Rossman J. The Impact of COVID Vaccination on Symptoms of Long COVID: An International Survey of People with Lived Experience of Long COVID. *Vaccines (Basel)*. 2022 Apr 21;10(5):652. doi: 10.3390/vaccines10050652. PMID: 35632408; PMCID: PMC9146071.
105. Venkatesan P. Do vaccines protect from long COVID? *Lancet Respir Med*. 2022. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00020-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00020-0)
106. Su Z, Cheshmehzangi A, McDonnell D, da Veiga CP and Xiang Y-T (2022) Mind the “Vaccine Fatigue”. *Front. Immunol.* 13:839433. doi: 10.3389/fimmu.2022.839433
107. Paul Kuodi, Yanay Gorelik, Hiba Zayyad, Ofir Wertheim, Karine Beiruti Wiegler, Kamal Abu Jabal, Amiel A. Dror, Saleh Nazzal, Daniel Glikman, Michael Edelstein. Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021. medRxiv 2022.01.05.22268800; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.05.22268800>
108. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect/after.html>
109. Syenina A, Gan ES, Toh JZN, de Alwis R, Lin LZ, Tham CYL, Yee JX, Leong YS, Sam H, Cheong C, Teh YE, Wee ILE, Ng DHL, Chan KR, Sim

- JXY, Kalimuddin S, Ong EZ, Low JG, Ooi EE. Adverse effects following anti-COVID-19 vaccination with mRNA-based BNT162b2 are alleviated by altering the route of administration and correlate with baseline enrichment of T and NK cell genes. *PLoS Biol.* 2022 May 31;20(5):e3001643. doi: 10.1371/journal.pbio.3001643. PMID: 35639676; PMCID: PMC9154185.
110. Cox, M., Peacock, T.P., Harvey, W.T. *et al.* SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies. *Nat Rev Microbiol* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00809-7>
111. O'Horo, John C., et al. "Effectiveness of Monoclonal Antibodies in Preventing Severe COVID-19 With Emergence of the Delta Variant." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 97. No. 2. Elsevier, 2022.
112. Paul Kuodi, Yanay Gorelik, Hiba Zayyad, Ofir Wertheim, Karine Beiruti Wiegler, Kamal Abu Jabal, Amiel A. Dror, Saleh Nazzal, Daniel Glikman, Michael Edelstein. Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021. MedRxiv 2022.01.05.22268800; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.05.22268800>
113. <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>

