



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

**PREVENZIONE, CONSEGUENZE A
LUNGO TERMINE E TERAPIA
FARMACOLOGICA NELLE DONNE IN
GRAVIDANZA E NEI BAMBINI AFFETTI
DA SARS-CoV-2**

RELATORE: Prof.ssa ORSO GENNY

CORRELATRICE: Dott.ssa GUARATO GIULIA

TESI DI LAUREA DI:

PASINELLI ANNA

Matricola 1166004

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

| | |
|--|-----------|
| Indice | 1 |
| Indice delle figure | 6 |
| Capitolo 1: La pandemia di Covid-19 | 9 |
| <i>1.1 La situazione a livello internazionale</i> | <i>9</i> |
| <i>1.2 La situazione in Italia</i> | <i>10</i> |
| Capitolo 2: Il Covid-19 | 14 |
| <i>2.1 Struttura del coronavirus</i> | <i>14</i> |
| <i>2.2 La morfologia virale</i> | <i>14</i> |
| 2.2.1. Varianti preoccupanti - VOC | 15 |
| 2.2.2. Varianti di interesse - VOI | 16 |
| 2.2.3 Varianti sotto controllo | 16 |
| 2.2.4 Varianti ridotte | 16 |
| <i>2.3 Trasmissione del virus</i> | <i>17</i> |
| <i>2.4 Il meccanismo e il target d'azione.....</i> | <i>17</i> |
| <i>2.5 La sintomatologia da SARS-CoV-2.....</i> | <i>18</i> |
| Capitolo 3: La terapia farmacologica | 20 |
| <i>3.1 Elenco dei farmaci più utilizzati contro SARS-CoV-2</i> | <i>20</i> |
| 3.1.1 Cloroquina e Idrossicloroquina | 20 |
| 3.1.2 Azitromicina..... | 20 |
| 3.1.3 Remdesivir | 21 |
| 3.1.4 Lopinavir-Ritonavir | 21 |
| 3.1.5 Ivermectina..... | 21 |
| 3.1.6 Corticosteroidi | 21 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1.7 Plasma convalescente..... | 21 |
| 3.1.8 Eparina..... | 22 |
| 3.1.9 Vitamina C..... | 22 |
| 3.2 I protocolli AIFA relativi ai farmaci precedenti..... | 22 |
| 3.2.1 Idrossiclorochina..... | 22 |
| 3.2.2 Azitromicina..... | 23 |
| 3.2.3 Remdesivir..... | 23 |
| 3.2.4 Lopinavir-Ritonavir..... | 23 |
| 3.2.5 Corticosteroidi..... | 24 |
| 3.2.6 Eparina a basso peso molecolare..... | 24 |
| 3.3 Le raccomandazioni AIFA sui farmaci per la gestione domiciliare di SARS-CoV-2 (versione aggiornata al 09/02/2022)..... | 24 |
| 3.3.1 Terapia sintomatica..... | 24 |
| 3.3.2 Farmaci da usare solo in specifiche fasi della malattia:..... | 25 |
| 3.3.3 Farmaci non raccomandati per il trattamento del Covid-19..... | 28 |
| 3.4 Trattamenti utilizzabili nei pazienti Covid-19 nel setting ospedaliero ultima versione del 04/10/2021..... | 29 |
| Capitolo 4: Il Paxlovid contro SARS-CoV-2..... | 31 |
| 4.1 Il meccanismo d'azione..... | 31 |
| 4.2 L'efficacia clinica..... | 32 |
| Capitolo 5: La prevenzione..... | 35 |
| 5.1 Educazione del paziente..... | 35 |
| 5.2 Vaccinazione..... | 35 |
| 5.3 Report vaccinazioni in Italia..... | 37 |
| Capitolo 6: I vaccini anti-SARS-CoV-2..... | 38 |

| | |
|--|-----------|
| 6.1 Vaccini a mRNA..... | 38 |
| 6.1.1 Comirnaty-Biontech/Pfizer | 39 |
| 6.1.2 Spikevax-vaccino Moderna mRNA-1273 | 42 |
| 6.2 Vaccini a vettore virale..... | 44 |
| 6.2.1 Vaxzevria (ex-Astrazeneca)..... | 45 |
| 6.2.2 Jcovden (precedentemente Janssen) | 48 |
| 6.3 Vaccini a subunità proteica..... | 50 |
| 6.3.1 Nuvaxovid | 51 |
| Capitolo 7: Rapporto di farmacovigilanza..... | 53 |
| 7.1 Effetti avversi | 56 |
| 7.1.1 Miocardite (vaccini Comirnaty e Spikevax)..... | 57 |
| 7.1.2 Sindrome da perdita capillare (vaccino Vaxzevria)..... | 58 |
| 7.1.3 Eventi tromboembolici (vaccini Vaxzevria e Janssen) | 58 |
| Capitolo 8: Dosi di richiamo della vaccinazione anti-Covid-19 | 59 |
| 8.1 La terza dose | 59 |
| 8.2 La quarta dose | 61 |
| Capitolo 9: I bambini e le vaccinazioni..... | 62 |
| 9.1 Vaccinazione anti-Covid..... | 63 |
| 9.2 Studio clinico Pfizer | 64 |
| 9.2.1 Studio di fase 1, in aperto, per la determinazione della dose | 65 |
| 9.2.2 Studio randomizzato di fase 2-3 tra bambini di età compresa tra 5 e 11 anni..... | 66 |
| 9.3 Reazioni avverse dopo la vaccinazione anti-Covid..... | 69 |
| 9.4 Situazione in Italia..... | 70 |
| Capitolo 10: Le donne in gravidanza e le vaccinazioni | 71 |

| | |
|--|-----------|
| 10.1 Accettazione del vaccino | 72 |
| 10.2 Vaccinazione anti-Covid | 73 |
| 10.3 Studi sui vaccini | 73 |
| 10.4 Vaccinazione anti-Covid-19 e allattamento | 74 |
| 10.5 Studio sulla vaccinazione anti-Covid-19 e gravidanza | 75 |
| 10.6 Disposizioni finali sui vaccini nelle donne in gravidanza | 76 |
| Capitolo 11: Passaggio della malattia dalla madre al figlio | 77 |
| 11.1 Trasmissione verticale | 77 |
| 11.2 Presentazione di casi clinici di infezione intrauterina..... | 78 |
| 11.2.1 Caso clinico 1 | 78 |
| 11.2.2 Caso clinico 2 | 78 |
| 11.3 Passaggio degli anticorpi dalla madre al figlio | 79 |
| Capitolo 12: Esperienza dell'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo relativa alla nuova malattia emergente | 81 |
| 12.1 Malattia di Kawasaki | 82 |
| 12.2 Correlazione con Covid-19..... | 83 |
| 12.3 Studio di coorte | 84 |
| Capitolo 13: MIS-c, la Sindrome multi infiammatoria sistemica | 88 |
| 13.1 Task Force | 90 |
| 13.1.1 Valutazione diagnostica di MIS-c | 91 |
| 13.1.2 Confronto e contrasto delle caratteristiche di MIS-c e MK | 93 |
| 13.1.3 Gestione cardiaca della MIS-c..... | 93 |
| 13.1.4 Trattamento di MIS-c..... | 94 |
| 13.1.5 Iper-infiammazione..... | 95 |
| 13.2 Legame del Covid-19 con MIS-c. | 95 |

| | |
|---------------------------------------|------------|
| <i>13.3 Patogenesi</i> | 96 |
| Capitolo 14: Conclusioni | 98 |
| Bibliografia | 100 |
| Ringraziamenti | 119 |

INDICE DELLE FIGURE

| | |
|---|----|
| Figura 1: carta tematica relativa alla diffusione della pandemia, aggiornata al 6 aprile 2022 6 | 10 |
| Figura 2: dati relativi alla diffusione del Covid-19 in Italia ⁸ | 11 |
| Figura 3: suddivisione dei casi per fascia d'età e confronto dei dati forniti da Italia e Cina ⁹ | 12 |
| Figura 4: struttura del Covid-19 ¹⁴ | 14 |
| Figura 5: efficacia in vitro rispetto alle VOC circolanti degli anticorpi monoclonali disponibili in Italia | 27 |
| Figura 6: linee di indirizzo AIFA sulle principali categorie di farmaci da utilizzare in ambito ospedaliero ⁴² | 30 |
| Figura 7: risultati di efficacia in adulti non ospedalizzati con Covid-19 che hanno iniziato il trattamento entro cinque giorni dall'insorgenza dei sintomi e che non avevano precedentemente ricevuto alcun trattamento con anticorpi monoclonali per Covid-19.... | 33 |
| Figura 8: progressione del Covid-19 (ospedalizzazione o decesso) fino al giorno 28 in adulti sintomatici a rischio maggiore di progressione a malattia di grado severo..... | 33 |
| Figura 9: report somministrazione vaccinazioni aggiornato al 21 aprile 2022 ⁵² | 37 |
| Figura 10: meccanismo d'azione dei vaccini a mRNA..... | 38 |
| Figura 11: fasi operative del vaccino a mRNA | 39 |
| Figura 12: comportamento dell'organismo successivamente alla vaccinazione ⁵³ | 39 |
| Figura 13: distribuzione degli eventi avversi dopo il vaccino Comirnaty in base alla classe sistemico organico (SOC) | 41 |
| Figura 14: distribuzione degli eventi avversi dopo il vaccino Spikevax in base alla classe sistemico organico (SOC) | 43 |
| Figura 15: meccanismo d'azione dei vaccini a vettore virale..... | 44 |

| | |
|--|----|
| Figura 16: meccanismo d'azione del vaccino a vettore virale..... | 45 |
| Figura 17: risposta dell'organismo in seguito alla vaccinazione..... | 45 |
| Figura 18: distribuzione degli eventi avversi dopo il vaccino Vaxzevria in base alla classe sistemico organica (SOC) | 47 |
| Figura 19: distribuzione degli eventi avversi dopo il vaccino Covid-19 Janssen in base alla classe sistemico organica (SOC)..... | 49 |
| Figura 20: meccanismo d'azione del vaccino a subunità proteica..... | 50 |
| Figura 21: risposta dell'organismo in seguito alla vaccinazione ⁶⁵ | 51 |
| Figura 22: segnalazioni, dosi somministrate e relativi tassi per vaccini Covid-19 attualmente autorizzati | 53 |
| Figura 23: distribuzione del tasso di segnalazione per fasce di età in relazione alla 1°, 2° o 3° dose..... | 53 |
| Figura 24: distribuzione per sesso delle segnalazioni inserite nella RNF | 54 |
| Figura 25: distribuzione delle segnalazioni per tempo di inizio sintomi rispetto alla data di vaccinazione..... | 54 |
| Figura 26: distribuzione per criterio di gravità delle segnalazioni inserite nel periodo in esame | 55 |
| Figura 27: distribuzione delle segnalazioni con esito "decesso" per tipologia di vaccino ⁵⁶ | 56 |
| Figura 28: eventi avversi confermati | 56 |
| Figura 29: segnali non confermati ⁵⁶ | 57 |
| Figura 30: distribuzione delle segnalazioni di evento avverso dopo la terza dose | 60 |
| Figura 31: principali sintomi segnalati dopo la vaccinazione ⁵⁶ | 60 |
| Figura 32: studio di fase 1 per l'identificazione del livello di dose del vaccino | 65 |
| Figura 33: studio di fase 2-3 sulla sicurezza, immunogenicità e efficacia del vaccino Pfizer | 66 |

| | |
|---|----|
| Figura 34: confronto delle reazioni locali tra i bambini riceventi il vaccino e i bambini riceventi placebo | 67 |
| Figura 35: confronto degli eventi sistemici tra i bambini riceventi il vaccino e i bambini riceventi il placebo | 67 |
| Figura 36: incidenza dei casi di Covid-19 nei bambini vaccinati e non vaccinati | 68 |
| Figura 37: dati somministrazione vaccini nei bambini in Italia ⁸⁸ | 70 |
| Figura 38: passaggio degli anticorpi da madre a figlio | 80 |
| Figura 39: manifestazioni pazienti dell’Ospedale Papa Giovanni XXIII..... | 81 |
| Figura 40: incidenza della malattia di Kawasaki negli anni ¹²⁴ | 83 |
| Figura 41: differenze tra i due gruppi di pazienti..... | 86 |
| Figura 42: correlazione tra Covid-19 e Malattia di Kawasaki ¹³⁰ | 88 |
| Figura 43: manifestazioni cliniche della sindrome multi-infiammatoria sistemica ¹³³ | 89 |
| Figura 44: linee guida per la diagnosi di MIS-c..... | 91 |
| Figura 45: andamento dei casi di Covid-19 e di MIS-c ¹⁵⁵ | 96 |

CAPITOLO 1: LA PANDEMIA DI COVID-19

Nel dicembre 2019, in Cina, nella provincia di Hubei, nella città di Wuhan, in diverse strutture sanitarie locali sono stati segnalati gruppi di pazienti affetti da polmonite di causa sconosciuta. Dalle prime indagini è stato identificato come focolaio iniziale il mercato all'ingrosso di frutti di mare e animali umidi a Wuhan.¹ Le strutture ospedaliere che hanno preso in carico i primi quattro casi segnalati hanno diagnosticato una “polmonite di eziologia sconosciuta”. La polmonite di eziologia sconosciuta è definita come una malattia causata da un agente patogeno, non ancora identificato, che provoca i seguenti sintomi: febbre superiore a 38°C, polmonite con evidenza radiografica, conta leucocitaria o linfocitaria bassa e nessun miglioramento sintomatico dopo trattamento antimicrobico. A seguito di analisi più approfondite, i ricercatori hanno riscontrato somiglianze con l'epidemia di sindrome respiratoria acuta grave (SARS) del 2003, sulla base dei criteri epidemiologici già conosciuti, di conseguenza si sono attivati per identificare tempestivamente i nuovi agenti patogeni.²

In seguito alla rapida diffusione di questa nuova patologia in Cina, il 30 gennaio 2020, il comitato di emergenza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato lo stato di emergenza sanitaria.³ Nell'arco di poche settimane la situazione è degenerata al punto che l'epidemia si è diffusa anche in altre zone geografiche della Cina. Da questo punto in poi le autorità hanno cominciato a parlare di malattia da sindrome respiratoria acuta 2 (SARS-CoV-2).

1.1 La situazione a livello internazionale

L'epidemia di Covid-19, provocata dal virus SARS-CoV-2, ha avuto un effetto devastante sulla popolazione mondiale provocando oltre 5,4 milioni di morti in tutto il mondo

dall'inizio dell'epidemia al dicembre 2021 ed emergendo come la più significativa crisi sanitaria globale dopo la pandemia di influenza del 1918.⁴

Da quando il Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Direttore generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha definito la diffusione del Covid-19 (COronaVirus Disease-19) non più un'epidemia confinata ad alcune zone geografiche, ma una pandemia diffusa in tutto il pianeta. Infatti, si è visto il susseguirsi di diverse ondate di focolai che hanno portato a innumerevoli casi di Covid-19 in tutto il mondo.⁵

Stando agli ultimi dati ufficiali presentati sul sito dell'OMS alla data del 6 aprile 2022 risultano (**Figura 1**):

- 493.710.804 casi confermati nel mondo dall'inizio della pandemia
- 6.159.056 morti

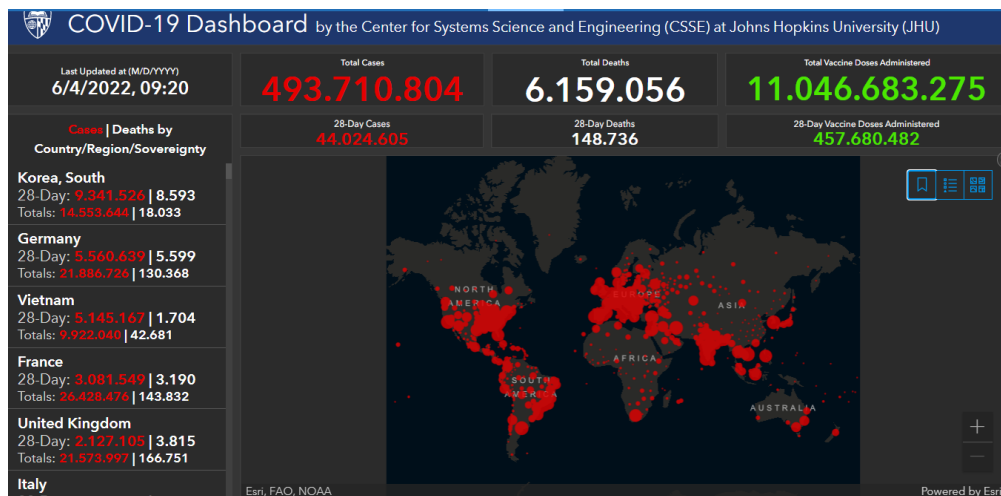


Figura 1: carta tematica relativa alla diffusione della pandemia, aggiornata al 6 aprile 2022

1.2 La situazione in Italia

Nella prima metà di febbraio 2020 sono stati identificati in Italia i primi tre casi, tutti coinvolgevano persone che si erano recate di recente in Cina. Il 20 febbraio 2020,

all'ospedale di Codogno (Lodi) è risultato positivo al nuovo virus un uomo di 30 anni (paziente 1), sano e giovane, che non aveva avuto contatto con persone provenienti dalla Cina. Il risultato positivo è stato subito segnalato al sistema sanitario lombardo e agli uffici governativi. In meno di 24 ore sono stati individuati altri 36 casi, senza collegamenti con il paziente 1. Non è stato possibile identificare con certezza la fonte di trasmissione al paziente 1 in quel momento. Il soggetto positivo è stato immediatamente posto in isolamento nel reparto di terapia intensiva dell'ospedale di Codogno (Lodi). Nell'arco della giornata seguente sono stati registrati altri 36 casi: era dunque probabile la presenza di un cluster (gruppo di due o più casi di una stessa patologia verificatasi in un determinato luogo e periodo temporale) di entità sconosciuta e la possibilità di una rapida diffusione della malattia ignota.⁷

Da allora il numero di casi identificati in Italia (**Figura 2**) è rapidamente aumentato, principalmente nel settentrione. Questo è stato l'inizio di uno dei cluster più grandi e gravi di Covid-19 nel mondo, nel quale sono stati contagiati in prevalenza pazienti molto anziani con un tasso di mortalità elevato.⁸

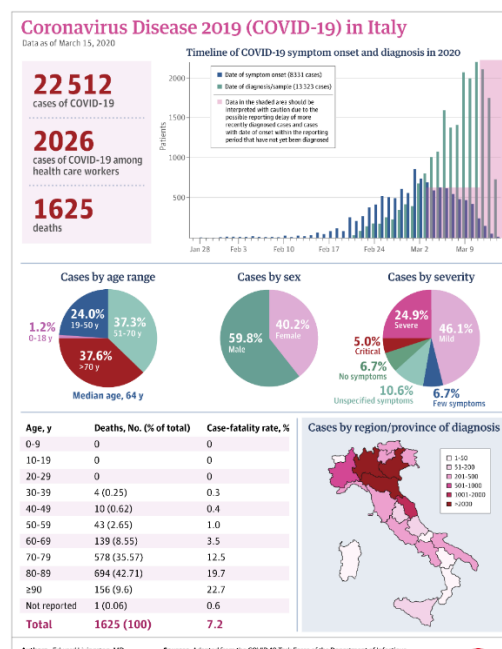


Figura 2: dati relativi alla diffusione del Covid-19 in Italia⁸

Con l'aumento dei casi, a livello internazionale sono state intraprese numerose indagini statistiche per determinare l'andamento della pandemia e confrontare i dati tra i diversi Paesi. Da questi studi è emerso che l'Italia, dopo la Cina, era il secondo Stato per numero di casi di Covid-19. In Italia però il tasso di mortalità è risultato decisamente più alto rispetto ai dati forniti dalla Cina (7,2% contro 2,3%). I risultati divergenti possono essere giustificati tenendo conto dei fattori seguenti.

- **Età della popolazione.** Dalla tabella sotto riportata (**Figura 3**) si evidenzia che il tasso di mortalità in Italia e in Cina appare molto simile per le fasce di età tra 0 e 69 anni, mentre aumenta decisamente in Italia tra gli individui di età pari o superiore a 70 anni. Bisogna però tenere presente che, nel 2019, in Italia, il numero degli individui di età superiore ai 65 anni era pari al 23% della popolazione. Pertanto, la percentuale maggiore registrata in Italia relativa a questa fascia d'età, può spiegare in parte, il tasso medio di mortalità italiano più elevato rispetto a quello cinese.⁹

| | Italy as of March 17, 2020 | | China as of February 11, 2020 | |
|---------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| | No. of deaths (% of total) | Case-fatality rate, % ^b | No. of deaths (% of total) | Case-fatality rate, % ^b |
| All | 1625 (100) | 7.2 | 1023 (100) | 2.3 |
| Age groups, y | | | | |
| 0-9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10-19 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0.2 |
| 20-29 | 0 | 0 | 7 (0.7) | 0.2 |
| 30-39 | 4 (0.3) | 0.3 | 18 (1.8) | 0.2 |
| 40-49 | 10 (0.6) | 0.4 | 38 (3.7) | 0.4 |
| 50-59 | 43 (2.7) | 1.0 | 130 (12.7) | 1.3 |
| 60-69 | 139 (8.6) | 3.5 | 309 (30.2) | 3.6 |
| 70-79 | 578 (35.6) | 12.8 | 312 (30.5) | 8.0 |
| ≥80 | 850 (52.3) | 20.2 | 208 (20.3) | 14.8 |

Figura 3: suddivisione dei casi per fascia d'età e confronto dei dati forniti da Italia e Cina⁹

- **Definizione di decessi correlati al Covid-19.** Una seconda possibile spiegazione per l'alto tasso di mortalità in Italia potrebbe essere il modo in cui i decessi sono stati identificati in Italia. Infatti, durante le indagini statistiche sulla mortalità in Italia, i decessi di pazienti risultati positivi al test SARS-CoV-2 sono stati

considerati decessi correlati al Covid-19; non sono state prese in considerazione eventuali malattie preesistenti che potrebbero aver causato la morte.⁹

- **Strategie di test.** Una terza possibile spiegazione prende in considerazione le diverse strategie utilizzate per i test diagnostici. Infatti, il 25 febbraio 2020 il Ministero della Salute Italiano ha emanato direttive per i test molto rigorose, in base alle quali si è stabilito di dare priorità ad effettuare screening su pazienti con sintomi clinici più gravi, sospettati quindi di essere affetti da Covid-19 e di dover essere ricoverati in ospedale. Questa strategia di test ha prodotto un'elevata percentuale di risultati positivi e un apparente aumento del tasso di mortalità perché i pazienti che presentavano una malattia clinica meno grave non erano stati testati.⁹

CAPITOLO 2: IL COVID-19

2.1 Struttura del coronavirus

I coronavirus appartengono alla famiglia Coronaviridae nell'ordine Nidovirales e possono essere classificati in quattro generi: Alhacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus. Il virus che causa il Covid-19 è un Betacoronavirus ed infetta principalmente i mammiferi. È un virus a RNA a filamento positivo con il suo genoma racchiuso all'interno della proteina nucleocapside (N); è avvolto dalla proteina di membrana (M), dalla proteina dell'involucro (E) e dalla proteina spike (S).¹² La proteina S è responsabile dell'ingresso del virus nell'organismo attraverso l'attaccamento e la fusione con la membrana della cellula ospite (**Figura 4**).¹³

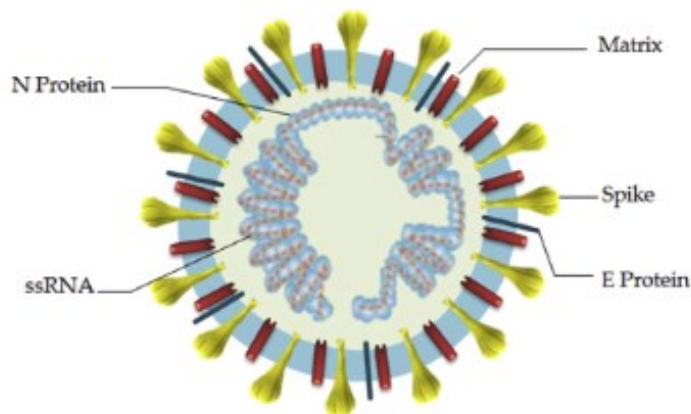


Figura 4: struttura del Covid-19¹⁴

2.2 La morfologia virale

I coronavirus sono virus a RNA (virus che utilizzano come materiale genetico l'acido ribonucleico) di grandi dimensioni, a filamento singolo che infettano gli esseri umani e un'ampia gamma di animali. Sono stati chiamati coronavirus sulla base della loro morfologia di virioni sferici con un guscio centrale e proiezioni superficiali simili a una corona solare¹⁰

Il Ministero della Salute ha identificato cinque varianti di SARS-CoV-2 dall'inizio della pandemia.

- Alfa (B.1.1.7): prima variante preoccupante descritta nel Regno Unito a fine dicembre 2020;
- Beta (B.1.351): segnalata per la prima volta in Sud Africa nel dicembre 2020;
- Gamma (P.1): segnalata per la prima volta in Brasile all'inizio del gennaio 2021;
- Delta (B.1.617.2): segnalata per la prima volta in India nel dicembre 2020;
- Omicron (B.1.1.529): segnalata per la prima volta in Sud Africa nel novembre 2021.

Nonostante l'impegno e la velocità della ricerca scientifica al fine di individuare dei vaccini contro SARS-CoV-2 e l'opera di divulgazione sui benefici della vaccinazione di massa, il continuo emergere di nuovi ceppi varianti di SARS-CoV-2 minacciano di ribaltare i significativi progressi compiuti finora nell'arrestare la diffusione della SARS-CoV-2. Con l'emergere di più varianti il CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) e l'OMS hanno stabilito in modo indipendente un sistema di classificazione per registrare le varianti emergenti di SARS-CoV-2 in: varianti preoccupanti (Variants Of Concern, VOC), varianti di interesse (Variants of interest, VOI), varianti sotto controllo e varianti ridotte.⁴

2.2.1. Varianti preoccupanti - VOC

Le caratteristiche delle VOC che gravano sull'efficacia dei vaccini riconosciute sono:

- Maggiore trasmissibilità o virulenza;
- Riduzione della neutralizzazione da parte degli anticorpi ottenuti attraverso un'infezione naturale o vaccinazione;
- Capacità di eludere il rilevamento;

- Diminuzione dell'efficacia terapeutica o della vaccinazione.⁴

Attualmente le varianti Delta e Omicron risultano essere le più preoccupanti; per queste varianti sono disponibili prove chiare che indicano un elevato grado di trasmissibilità, di gravità dell'infezione e di resistenza alle terapie che potrebbe avere un impatto sulla situazione epidemiologica.¹¹

2.2.2. Varianti di interesse - VOI

Queste varianti hanno le stesse caratteristiche delle precedenti ma sono ancora in fase di studio in quanto le evidenze scientifiche sono preliminari o associate a grande incertezza.

Al momento non sono presenti varianti di interesse.¹¹

2.2.3 Varianti sotto controllo

Queste varianti aggiuntive di SARS-CoV-2 sono state rilevate come segnalazioni attraverso l'intelligence epidemica. Vi sono alcune indicazioni che potrebbero avere proprietà simili a quelle di una VOC, ma le prove sono deboli o non sono state ancora valutate.¹¹

2.2.4 Varianti ridotte

Le varianti Alfa, Beta e Gamma sono classificate come varianti ridotte sulla base di almeno uno dei seguenti criteri:

- La variante non è più in circolazione;
- La variante è in circolazione da molto tempo senza alcun impatto sulla situazione epidemiologica complessiva;
- L'evidenza scientifica dimostra che la variante non è associata ad alcuna proprietà relativa.¹¹

2.3 Trasmissione del virus

Il Ministero della Salute italiano riferisce che SARS-CoV-2 viene trasmesso principalmente tramite droplet (l'insieme di goccioline di saliva) e aerosol da una persona infetta quando starnutisce, tossisce, parla o respira e si trova in prossimità di altre persone.¹⁵ Dal momento dell'infezione, il periodo mediano di incubazione è di circa 4-5 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi. Il 97,5% dei pazienti sintomatici sviluppano i sintomi entro 11 giorni.¹⁶ Entro 5-6 giorni dall'insorgenza dei sintomi, la carica virale SARS-CoV-2 raggiunge il suo picco.¹⁷

2.4 Il meccanismo e il target d'azione

La sindrome da SARS-CoV-2 si manifesta in tre differenti fasi.

Fase 1. Dopo un periodo di incubazione, SARS-CoV-2 invade le membrane mucose, in particolare quelle nasali e oro-faringee, causando nella prima fase un'infezione delle vie respiratorie superiori con sintomi lievi. L'infiltrazione del virus a livello delle mucose avviene grazie al legame di questo ad un bersaglio cellulare, l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), questo attiva la serina proteasi TMPRSS2 per il priming della proteina S.¹⁸

Fase 2. In questa fase il coinvolgimento polmonare è ben assestato, mentre si nota una notevole moltiplicazione virale e un'inflammatione localizzata polmonare. Normalmente la maggior parte dei ricoveri avviene in questa fase. Con la malattia avanzata, il virus infetta il tratto respiratorio inferiore provocando una polmonite con sintomi gravi, quali dispnea (difficoltà a respirare) e ipossiemia (diminuzione della pressione parziale di ossigeno nel sangue).¹⁹

Fase 3. Questo è lo stadio più grave e riguarda un numero inferiore di pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e sindrome della tempesta di citochine (SS) che sono

il segno distintivo della patogenesi. Oltre al potenziale shock, lo stadio tre è caratterizzato anche da un coinvolgimento extra polmonare, come vasoplegia, miocardite e insufficienza d'organo.²⁰

2.5 La sintomatologia da SARS-CoV-2

I sintomi di Covid-19 sono solitamente assimilabili ad un normale raffreddore o influenza e non diventano gravi. Tuttavia, è diverso per quelle persone che soffrono di patologie preesistenti; in questo caso la malattia può assumere forme critiche che in alcuni casi non rari portano alla morte.²¹ Inizialmente i sintomi più comuni da Covid-19, secondo un rapporto dell'OMS relativo ad oltre 70.000 casi in Cina, erano i seguenti:

- Febbre nell'88% dei casi
- Tosse secca e mal di gola nel 68% dei casi
- Affaticamento nel 38% dei casi
- Diarrea nel 4% dei casi

Nelle situazioni più critiche, all'apice della virulenza che porta alla fase tre, quasi il 20% dei casi manifesta una grave mancanza di respiro cioè una sindrome da distress respiratorio acuto (ADRS) e sindrome della tempesta di citochine.²² L'ADRS osservata nel Covid-19 è caratterizzata da difficoltà respiratoria e basso livello di ossigeno nel sangue. L'ADRS può portare direttamente all'insufficienza respiratoria, che è causa di morte nel 70% dei casi fatali di Covid-19. Inoltre, il vasto rilascio di citochine da parte del sistema immunitario in risposta all'infezione virale e/o alle infezioni secondarie può provocare la sindrome da tempesta di citochine e sintomi di sepsi che sono la causa di morte nel 28% dei casi fatali di Covid-19.²³

Risulta evidente che l'azione virulenta abbia come obiettivo primario la zona polmonare ma l'insorgere di una infiammazione acuta può provocare anche danni multiorgano.²⁴ Le principali manifestazioni extrapolmonari causate da Covid-19 sono:

- Manifestazioni neurologiche: mal di testa, ictus, compromissione della coscienza, disturbi convulsivi ed encefalopatia metabolica tossica.²⁵
- Manifestazioni cardiache: il danno miocardico si manifesta come ischemia, infarto del miocardio e miocardite. Altre manifestazioni cardiache comuni sono aritmie, cardiomiopatia e shock cardiogeno.²⁶
- Manifestazioni ematologiche: linfopenia, trombocitopenia, leucopenia oppure livelli elevati di proteina C reattiva. Il Covid-19 è associato anche ad uno stato di coagulopatia, come evidenziato dall'elevata presenza di eventi venosi e tromboembolici.²⁶
- Manifestazioni renali: i pazienti ricoverati in ospedale con Covid-19 sono a grave rischio di sviluppare un danno renale che si manifesta comunemente come danno renale acuto. Il danno renale acuto è la manifestazione extra polmonare più frequente di Covid-19 ed è associata ad un aumentato rischio di mortalità.²⁷
- Manifestazioni gastro intestinali: i sintomi più comuni sono diarrea, nausea, vomito e dolore addominale.²⁸
- Manifestazioni epato-biliari: la disfunzione epatica si verifica più frequentemente nei pazienti con grave malattia da Covid-19.²⁹
- Manifestazioni endocrinologiche: i pazienti con disturbi endocrinologici preesistenti come il diabete mellito sono ad aumentato rischio di sviluppare malattie gravi.²⁶

CAPITOLO 3: LA TERAPIA FARMACOLOGICA

Ad oggi sono in corso numerose indagini come studi randomizzati controllati (RCT), al fine di valutare la migliore terapia di supporto.

3.1 Elenco dei farmaci più utilizzati contro SARS-CoV-2

3.1.1 Clorochina e Idrossiclorochina

La Clorochina e l'Idrossiclorochina sono noti farmaci antimalarici. Entrambi i composti hanno dimostrato di inibire la crescita di SARS-CoV-2 *in vitro* e di diminuire la replicazione virale. Si è visto infatti che sono in grado di inibire la replicazione di SARS-CoV-2 modificando il pH sulla superficie della membrana cellulare impedendo così la fusione con il target.³⁰

Il 15 giugno 2020 però la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha revocato l'autorizzazione all'uso di emergenza di Clorochina e Idrossiclorochina nei pazienti ospedalizzati con Covid-19 concessa il 28 marzo 2020. L'autorizzazione venne revocata a seguito dei gravi eventi avversi cardiaci che superavano di gran lunga i benefici portati da questi farmaci.³¹

3.1.2 Azitromicina

L'Azitromicina è un antibiotico della classe dei macrolidi ampiamente utilizzato nei pazienti con disturbi infiammatori polmonari. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che i macrolidi mitigano l'infiammazione e modulano positivamente il sistema immunitario.³²

3.1.3 Remdesivir

Remdesivir è un nuovo analogo nucleotidico che si incorpora nelle nascenti catene di RNA virale e provoca la terminazione prematura del processo di replicazione virale. Remdesivir ha dimostrato di essere un efficace agente antivirale contro i beta coronavirus come SARS-CoV-2.³³

3.1.4 Lopinavir-Ritonavir

Lopinavir-Ritonavir è una combinazione di inibitori della proteasi che è stata utilizzata contro l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Test *in vitro* condotti su SARS-CoV-2 hanno dato risultati positivi, tuttavia l'utilizzo durante la pandemia della combinazione di farmaci non ha dato i risultati sperati.³⁴

3.1.5 Ivermectina

L'Ivermectina è un farmaco approvato dalla FDA per il trattamento di vari parassiti. È stato dimostrato che l'ivermectina inibisce la replicazione *in vitro* di vari virus positivi a RNA a singolo filamento.³⁵

3.1.6 Corticosteroidi

L'uso di glucocorticoidi nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 è stato un punto di grande controversia. La logica alla base del loro uso è quella di ridurre l'infiammazione polmonare; tuttavia ciò comporta effetti avversi come l'inibizione della risposta immunitaria e quindi aumenta il rischio di infezioni secondarie in pazienti già compromessi.³⁶

3.1.7 Plasma convalescente

La terapia con plasma convalescente è un'immunoterapia adattiva classica che è stata utilizzata per decenni nella prevenzione e nel trattamento di varie malattie.³⁷ Il trattamento

di cinque pazienti con grave infezione da SARS-CoV-2 con plasma convalescente ha mostrato un miglioramento clinico in tutti e cinque i casi. Tutti questi pazienti hanno mostrato stabilizzazione nei loro segni vitali, diminuzione dei biomarcatori infiammatori e tre su cinque di questi pazienti sono stati estubati con successo.³⁸

3.1.8 Eparina

A seguito di vari studi che collegano il Covid-19 a coagulopatie e trombosi, viene sollevata la questione dell'eparina. L'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) raccomanda la conta piastrinica per tutti i pazienti con infezione da Covid-19 per aiutare la stratificazione del rischio. La società raccomanda inoltre la somministrazione di eparina a basso peso molecolare a dose profilattica a tutti i pazienti ospedalizzati senza controindicazioni.³⁹

3.1.9 Vitamina C

La vitamina C (nota come acido ascorbico) ha proprietà antiossidanti e svolge un ruolo significativo nel ridurre la risposta infiammatoria. Evidenze sperimentali hanno dimostrato che l'acido ascorbico regola la produzione di citochine pro infiammatorie.⁴⁰

3.2 I protocolli AIFA relativi ai farmaci precedenti

Il sito AIFA fornisce informazioni aggiornate sui farmaci utilizzati al di fuori delle sperimentazioni cliniche, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica per il Covid-19, sulla base di evidenze scientifiche.

3.2.1 Idrossiclorochina

Alla luce delle evidenze scientifiche che si sono progressivamente accumulate nell'uso terapeutico su pazienti ricoverati e che hanno dimostrato la completa mancanza di efficacia

a fronte di un aumento di eventi avversi, seppur non gravi, AIFA non raccomanda l'utilizzo dell'Idrossiclorochina nei pazienti con Covid-19 in ospedale. Nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 gestiti a domicilio esistono evidenze scientifiche più limitate che dimostrano la mancanza di efficacia a fronte di un aumento degli eventi avversi, pertanto AIFA non raccomanda l'utilizzo dell'Idrossiclorochina. Una eventuale prescrizione nei singoli casi si configurerebbe quindi come uso off label. (Agenzia Italiana del Farmaco, update del 22 dicembre 2020)

3.2.2 Azitromicina

La mancanza di un solido rationale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti Covid-19 non consente di raccomandare l'utilizzo dell'Azitromicina, da sola o in associazione, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche. L'Agenzia Europea richiama i prescrittori e i pazienti sul fatto che l'associazione con Azitromicina può provocare un'esacerbazione di reazioni avverse. (Agenzia Italiana del Farmaco, update del 5 maggio 2020)

3.2.3 Remdesivir

È raccomandato per il trattamento della malattia da Covid-19 negli adulti non ospedalizzati per Covid-19 e non in ossigeno terapia con insorgenza di sintomi da non oltre 7 giorni. L'AIFA stabilisce che l'utilizzo del Remdesivir nella popolazione ammessa alla rimborsabilità potrà essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo un'accurata valutazione del rapporto rischi/benefici. Remdesivir è un farmaco ospedaliero prescrivibile dallo specialista infettivologo, pneumologo o altro clinico operante nei centri indicati dalla regione per la gestione del Covid-19. (Agenzia Italiana del Farmaco, versione 12/01/2022)

3.2.4 Lopinavir-Ritonavir

Nell'attuale fase di emergenza l'uso terapeutico del Lopinavir-Ritonavir per il COVID-19 può essere considerato solo limitatamente ai pazienti inclusi in studi clinici. (Agenzia Italiana del Farmaco, update 17 luglio 2020)

3.2.5 Corticosteroidi

L'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia Covid-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, in presenza o meno di ventilazione meccanica. Nella popolazione suddetta l'uso di corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura in quanto è l'unico trattamento che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità. L'EMA ha approvato l'utilizzo di Desametasone negli adulti e negli adolescenti che necessitano di ossigenoterapia supplementare; a questo scopo può essere assunto per via orale o somministrato tramite iniezione o infusione endo-vena. La dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni. Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti: Metilprednisolone 32 mg, Prednisone 40 mg e Idrocortisone 160 mg. ^{(Agenzia}

Italiana del Farmaco, pubblicazione 6 ottobre 2020)

3.2.6 Eparina a basso peso molecolare

L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta, allettato o con ridotta mobilità, è raccomandato dalle principali linee guida. ^(Agenzia Italiana del Farmaco, versione del 13 maggio 2021)

3.3 Le raccomandazioni AIFA sui farmaci per la gestione domiciliare di SARS-CoV-2 (versione aggiornata al 09/02/2022)

3.3.1 Terapia sintomatica

Paracetamolo o FANS possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari.

3.3.2 Farmaci da usare solo in specifiche fasi della malattia:

Antivirali. Recentemente sono stati resi disponibili tre antivirali (Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir e Molnupiravir) per il trattamento di soggetti adulti con Covid-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di Covid-19. Il paziente non deve essere ospedalizzato a causa di Covid-19, deve presentare una forma di grado lieve-moderato e almeno uno fra i seguenti fattori di rischio:

- Patologia oncologica/onco-ematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica
- Broncopneumopatia severa
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità (BMI > 30)
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- Diabete mellito non compensato

Il trattamento con **Remdesivir** deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di Covid-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi. Il dosaggio raccomandato è di una singola dose di carico di 200 mg al giorno uno tramite infusione endovenosa e poi 100 mg una volta al giorno nei giorni successivi. La durata del trattamento deve essere di 3 giorni.

Paxlovid (Nirmatrelvir-Ritonavir) deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento consiste nell'assunzione di due compresse di Nirmatrelvir e una compressa di Ritonavir, due volte al giorno, per 5 giorni.

Il **Molnupiravir** deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di Covid-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. La dose raccomandata di

Molnupiravir è di 800 mg (4 capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

Anticorpi monoclonali. Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia sono: l'associazione Casirivimab/Imdevimab, l'associazione Bamlanivimab/Etesevimab e il Sotrovimab. La popolazione candidabile alla terapia con i tre trattamenti è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 kg), positivi al SARS-CoV-2, non ospedalizzati per Covid-19, non in ossigenoterapia per Covid-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio di Covid-19 severa. Tra i possibili fattori di rischio troviamo:

- Età > 65 anni
- Indice di massa corporea BMI > 30
- Insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi
- Diabete mellito non controllato o con complicanze croniche
- Immunodeficienza primitiva o secondaria
- Malattia cardio-cerebrovascolare inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva o altra malattia respiratoria cronica
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neuro sviluppo o patologie neurodegenerative

Per poter somministrare gli anticorpi monoclonali il Covid-19 deve essere di recente insorgenza (non oltre i 7 giorni). Purtroppo, l'efficacia degli anticorpi monoclonali potrebbe essere ridotta nei pazienti che presentano anticorpi anti SARS-CoV-2 o per alcune varianti; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale. Sulla base dei dati disponibili, si riporta nella tabella di

seguito (**Figura 5**) l'efficacia nei confronti delle varianti per ciascuno degli anticorpi disponibili in Italia.

| Efficacia in vitro rispetto alle VOC circolanti degli anticorpi monoclonali disponibili in Italia (https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/emerging-variants/emerging-covid-19-variants/) | | | |
|--|---|--|---------------------------------------|
| Variante (WHO label/ Pango lineage) | Bamlanivimab + etesevimab | casirivimab + imdevimab (Ronapreve) | Sotrovimab (Xevudy) |
| Omicron B.1.1.529 | Attività neutralizzante assente | Attività neutralizzante assente | Attività neutralizzante conservata |
| Delta B.1.617.2 | Attività neutralizzante conservata | Attività neutralizzante conservata | Attività neutralizzante conservata |
| Gamma P.1 | Attività neutralizzante marcatamente ridotta | Attività neutralizzante conservata | Attività neutralizzante conservata |
| Beta B.1.351 | Attività neutralizzante marcatamente ridotta | Attività neutralizzante conservata | Attività neutralizzante conservata |
| Alpha B.1.1.7 | Attività neutralizzante conservata | Attività neutralizzante conservata | Attività neutralizzante conservata |

Figura 5: efficacia in vitro rispetto alle VOC circolanti degli anticorpi monoclonali disponibili in Italia

Corticosteroidi. L'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia Covid-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno. Tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze scientifiche di un beneficio clinico di tali farmaci solo in questo setting di pazienti. Si sottolinea, inoltre, che nella fase iniziale della malattia l'utilizzo di cortisone potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata. L'uso dei corticosteroidi a domicilio può essere considerato nei pazienti che presentano fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetri che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere.

Eparine. L'uso delle eparine (solitamente a basso peso molecolare) nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta e con ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità. L'utilizzo routinario delle eparine non è raccomandato nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'Covid-19, in quanto non esistono evidenze scientifiche di un beneficio clinico di questo setting di pazienti.

3.3.3 Farmaci non raccomandati per il trattamento del Covid-19

Antibiotici. L'utilizzo di antibiotici non è raccomandato per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2. Recenti studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'utilizzo di un antibiotico, da solo o associato con altri farmaci, con particolare riferimento all'Idrossiclorochina, non modifica il decorso clinico della malattia. L'uso di un antibiotico può essere considerato solo quando si sospetta la presenza di una sovrapposizione batterica.

Idrossiclorochina. L'utilizzo di Clorochina o Idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione. Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono per una sostanziale inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppur non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell'uso di questo farmaco.

Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir o Cobicistat. L'utilizzo non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare. ⁴¹

3.4 Trattamenti utilizzabili nei pazienti Covid-19 nel setting ospedaliero ultima versione del 04/10/2021

| LINEE DI INDIRIZZO AIFA SULLE PRINCIPALI CATEGORIE DI FARMACI DA UTILIZZARE IN AMBITO OSPEDALIERO | |
|---|---|
| Farmaco | Note |
| Desametasone | ● Standard di cura in soggetti che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica) |
| Eparine a basso peso molecolare a dosaggio profilattico | ● Uso raccomandato, in assenza di controindicazioni specifiche, nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità. ● Nelle fasi avanzate della malattia per contenere gli effetti sulla coagulazione della tempesta citochinica le più recenti evidenze di letteratura indicano che l'utilizzo di dosi profilattiche potrebbe essere preferito rispetto a dosi intermedie/terapeutiche. |
| Eparine a basso peso molecolare a dosaggio intermedio/alto | ● Uso raccomandato nel trattamento di fenomeni trombotici o trombo embolici del sistema venoso o arterioso. In tale caso le EBPM (e le eparine non frazionate) dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche secondo le indicazioni registrate. |
| Casirivimab e imdevimab (al dosaggio 4000/4000 mg) | ● Pur non rappresentando uno standard di cura consolidato, l'uso di tali farmaci è raccomandato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2. ● |
| Remdesivir | ● Uso da considerare solo in casi selezionati di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) e con insorgenza di sintomi <10 giorni. |
| Tocilizumab | ● Uso da considerare solo in pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti: <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L). • Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L). |

| | | |
|--|---|--|
| Anakinra | ● | Uso da considerare per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con pO ₂ /FiO ₂ >150, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ≥ 6ng/ml. |
| Baricitinib | ● | Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, in pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L). |
| Sarilumab | ● | Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica. In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti: <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L). • Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L). |
| Idrossiclorochina/clorochina +/- antibiotico-terapia | ● | Non raccomandato nella pratica clinica** |
| Lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir | ● | Non raccomandato nella pratica clinica*** |
| Uso routinario di antibiotici | ● | Non raccomandato |
| <p><i>Legenda: verde = standard di cura; giallo = utilizzabile in casi selezionati; rosso= non raccomandato nella pratica clinica</i></p> <p><i>* l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici</i></p> <p><i>** l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici sul territorio</i></p> <p><i>*** Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</i></p> | | |

Figura 6: linee di indirizzo AIFA sulle principali categorie di farmaci da utilizzare in ambito ospedaliero ⁴²

CAPITOLO 4: IL PAXLOVID CONTRO SARS-COV-2

Secondo quanto riporta il sito AIFA, a partire dal 21 aprile 2022, anche i medici di medicina generale possono prescrivere il farmaco antivirale Paxlovid per il trattamento della precoce malattia da coronavirus 2019. Paxlovid è indicato per il trattamento di pazienti adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a Covid-19 severa, come ad esempio i pazienti affetti da patologie oncologiche, malattie cardiovascolari, diabete mellito non compensato, broncopneumopatia cronica e obesità grave. Il trattamento deve essere iniziato il più precocemente possibile, e comunque entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

La prescrizione da parte del medico di medicina generale avverrà mediante la compilazione di un piano terapeutico che è mirato a sostenere l'appropriatezza d'uso e a fornire strumenti utili alla verifica delle interazioni incompatibili con l'assunzione di Paxlovid. Con la ricetta del medico di medicina generale il paziente potrà ritirare il farmaco direttamente in farmacia, senza costi a carico del cittadino e senza aggravii per il sistema sanitario nazionale. La distribuzione alla rete delle farmacie avverrà gratuitamente da parte di farmacisti e grossisti, grazie a un protocollo d'intesa tra Ministero della salute, AIFA, rete delle farmacie e dei distributori farmaceutici.⁴³

4.1 Il meccanismo d'azione

Paxlovid è un inibitore peptidomimetico della proteasi principale di SARS-CoV-2, Mpro (Main Protease). L'inibizione di Mpro di SARS-CoV-2 rende la proteina incapace di elaborare i precursori poliproteici e ciò determina la prevenzione della replicazione virale.

Paxlovid ha mostrato attività antivirale contro l'infezione da SARS-CoV-2 in cellule dNHBE, una linea cellulare primaria dell'epitelio alveolare polmonare umano, dopo 3 giorni di esposizione al medicinale.

4.2 L'efficacia clinica

L'efficacia di Paxlovid si basa sull'analisi di uno studio di fase 2/3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in partecipanti adulti sintomatici non ospedalizzati con diagnosi confermata in laboratorio di infezione da SARS-CoV-2. I partecipanti idonei avevano un'età pari o superiore a 18 anni con almeno uno dei seguenti fattori di rischio per la progressione verso la malattia severa: diabete, sovrappeso, malattia polmonare cronica (inclusa l'asma), malattia renale cronica, fumatore abituale, malattia immunosoppressiva o trattamento immunosoppressivo, malattie cardiovascolari, ipertensione, anemia falciforme, disturbi dello sviluppo neurologico, cancro attivo, dipendenza tecnologica di natura medica, oppure avevano almeno 60 anni indipendentemente dalle comorbidità. Nello studio sono stati inclusi i partecipanti con insorgenza dei sintomi di Covid-19 entro 5 giorni; lo studio ha escluso i soggetti vaccinati o con una storia nota di precedente infezione da Covid-19.

In totale 2.246 partecipanti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere Paxlovid o placebo per via orale ogni 12 ore per cinque giorni. L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di partecipanti con ospedalizzazione o decesso per qualsiasi causa correlati a Covid-19 fino al giorno 28.

| | Paxlovid (N=1.039) | Placebo (N=1.046) |
|--|-------------------------------|------------------------------|
| Ricovero o decesso per qualsiasi causa correlati a COVID-19 fino al Giorno 28 | | |
| n (%) | 8 (0,8%) | 66 (6,3%) |
| Riduzione rispetto al placebo ^a [IC al 95%], % | -5,62 (-7,21; -4,03) | |
| Mortalità per tutte le cause fino al Giorno 28, % | 0 | 12 (1,1%) |

Figura 7: risultati di efficacia in adulti non ospedalizzati con Covid-19 che hanno iniziato il trattamento entro cinque giorni dall'insorgenza dei sintomi e che non avevano precedentemente ricevuto alcun trattamento con anticorpi monoclonali per Covid-19

| | Paxlovid 300 mg/100 mg | Placebo |
|---|-------------------------------|---------------------|
| Numero di pazienti | N=1.039 | N=1.046 |
| Negativi al test sierologico | n=487 | n=505 |
| Pazienti con ospedalizzazione o deceduti ^a (%) | 7 (1,4%) | 58 (11,5%) |
| Percentuale stimata su 28 giorni [IC al 95%], % | 1,47 (0,70; 3,05) | 11,71 (9,18; 14,89) |
| Riduzione rispetto al placebo [IC al 95%] | -10,25 (-13,28; -7,21) | |
| Valore p | p<0,0001 | |
| Positivi al test sierologico | n=540 | n=528 |
| Pazienti con ospedalizzazione o deceduti ^a (%) | 1 (0,2%) | 8 (1,5%) |
| Percentuale stimata su 28 giorni [IC al 95%], % | 0,19 (0,03; 1,31) | 1,52 (0,76; 3,02) |
| Riduzione rispetto al placebo [IC al 95%] | -1,34 (-2,45; -0,23) | |
| Valore p | p=0,0180 | |

Figura 8: progressione del Covid-19 (ospedalizzazione o decesso) fino al giorno 28 in adulti sintomatici a rischio maggiore di progressione a malattia di grado severo

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale; l’Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto verrà aggiornato, se necessario.

Gravidanza. Non ci sono dati relativi all’uso di Paxlovid in donne in gravidanza. Negli studi di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto o nel coniglio non è stato dimostrato alcun effetto correlato al farmaco sulla morfologia fetale o sulla vitalità embrio-fetale a qualsiasi dose testata, sebbene nel coniglio sia stata osservata una riduzione del peso corporeo fetale. Paxlovid non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano un metodo contraccettivo a meno che le condizioni cliniche rendano necessario il trattamento con Paxlovid.

Allattamento. Non è noto se Paxlovid sia presente nel latte umano o animale. Poiché non è però possibile escludere un eventuale rischio per i neonati e i lattanti, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento e, come misura precauzionale, per 7 giorni dopo il completamento di Paxlovid.

Popolazione pediatrica. L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Paxlovid in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di Covid-19.⁴⁴

CAPITOLO 5: LA PREVENZIONE

Le misure di salute pubblica, compresa la quarantena nella comunità, la diagnosi tempestiva e la stretta aderenza alle precauzioni universali negli ambienti sanitari, sono state fondamentali nel controllo della SARS.⁴⁵

5.1 Educazione del paziente

- I pazienti devono essere educati e incoraggiati ad aderire alle linee guida sul distanziamento sociale e all'uso di mascherine.
- I pazienti devono essere informati sul lavaggio frequente delle mani per un minimo di 20 secondi con acqua e sapone quando entrano in contatto con superfici contaminate.
- I pazienti devono essere istruiti e incoraggiati a cercare cure di emergenza quando necessario.
- I pazienti dovrebbero essere istruiti e avere un'opzione per i servizi di telemedicina al posto delle visite ambulatoriali, se applicabile.
- I pazienti devono essere informati sull'efficacia dei vaccini disponibili e sui benefici della vaccinazione.
- I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a cercare precocemente un trattamento ed essere istruiti su nuove opzioni di terapia come gli anticorpi monoclonali.⁴

5.2 Vaccinazione

Mentre i farmaci convenzionali sono orientati al trattamento di una malattia i cui sintomi sono evidenti, i vaccini sono destinati all'uso in persone che non presentano ancora i

sintomi, al fine di prevenire l'insorgenza della malattia. I vaccini forniscono al sistema immunitario le istruzioni necessarie per riconoscere e mobilitare le linee di difesa contro i microorganismi patogeni, come batteri e virus. Nei vaccini classici, gli antigeni vengono introdotti nel corpo, originati da batteri inattivati, semiattivi o da virus attenuati. Questi antigeni sono in grado di causare la malattia, ma riescono anche ad attivare il sistema immunitario e le sue cellule che sviluppano anticorpi. Se la persona viene a contatto con il patogeno nativo, il sistema immunitario avrà già pronti gli anticorpi necessari e li moltiplicherà più velocemente perché è già stato sensibilizzato dalla vaccinazione.⁴⁶

Per lo sviluppo del vaccino umano, le agenzie di regolamentazione di diversi paesi hanno storicamente richiesto un numero crescente di complessi studi clinici che coinvolgesse numerosi pazienti. Queste misure assicurano che il prodotto vaccinale finale sia sicuro ed efficace per diversi sottogruppi di popolazione, prima che esso ottenga l'autorizzazione all'immissione in commercio.⁴⁷

L'11 agosto 2020 la Russia per prima ha approvato un vaccino contro il Covid-19. Sputnik V è stato sviluppato dall'Istituto di ricerca Gamaleya e dal Ministero della Difesa russo utilizzando il metodo del vaccino vettoriale virale. Tuttavia, la comunità scientifica mondiale ha sollevato dubbi sugli studi clinici svolti per dimostrarne l'efficacia e la sicurezza.⁴⁸

Esistono diversi vaccini anti Covid-19 approvati dall'OMS, largamente utilizzati sulla popolazione mondiale durante il primo programma di vaccinazione di massa, iniziato con dicembre 2020. Perché i vaccini vengano approvati e impiegati devono essere prima valutati per garantire che soddisfino standard accettabili di qualità, sicurezza ed efficacia utilizzando i dati degli studi clinici, i processi di produzione e di controllo della qualità. In linea con le loro normative e legislazioni nazionali, i Paesi hanno l'autonomia di rilasciare autorizzazione all'uso di emergenza per qualsiasi prodotto sanitario. Le autorizzazioni all'uso di emergenza nazionale sono rilasciate a discrezione dei paesi e non sono soggetti all'approvazione dell'OMS.⁴⁹

5.3 Report vaccinazioni in Italia

L'obiettivo della campagna di vaccinazione è quello di raggiungere un'elevata copertura vaccinale per ridurre la circolazione del virus e lo sviluppo di varianti. La campagna vaccinale in Italia è iniziata il 27 dicembre 2020 mentre in Europa viene riconosciuto come *Vaccine Day* il 31 dicembre 2020.⁵⁰

L'analisi dell'Istituto Superiore di Sanità evidenzia, al giorno 6 aprile 2022, che l'efficacia del vaccino:

- Previene la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 ed è pari al 47% entro 90 giorni dal completamento del ciclo vaccinale, 39% tra i 91 e i 120 giorni e 47% oltre i 120 giorni. Previene la diagnosi di infezione nel 66% dei soggetti vaccinati con dose aggiuntiva o booster.
- Previene casi di malattia severa nel 73% dei vaccinati con ciclo completo da meno di 90 giorni, nel 75% dei vaccinati con ciclo completo da 91 a 120 giorni, nel 75% dei vaccinati che hanno completato il ciclo da 120 giorni. Previene la malattia severa nel 91% dei soggetti vaccinati con dose aggiuntiva o booster.⁵¹

Sul sito del Governo Italiano (**Figura 9**) sono riportati giornalmente i dati sull'andamento delle vaccinazioni in Italia.



Figura 9: report somministrazione vaccinazioni aggiornato al 21 aprile 2022⁵²

CAPITOLO 6: I VACCINI ANTI-SARS-COV-2

6.1 Vaccini a mRNA

L'Agenzia Europea per i Medicinali e l'AIFA hanno autorizzato due vaccini anti Covid-19 a mRNA. I vaccini basati sulla tecnologia a mRNA proteggono dal Covid-19 senza esporre al virus, in quanto non contengono virus attenuati o inattivati. Contengono delle informazioni genetiche specifiche che consentono la creazione di copie della proteina Spike del coronavirus. Il coronavirus riesce ad entrare nelle cellule umane e a moltiplicarsi proprio grazie alla proteina Spike. Grazie a questi nuovi vaccini il sistema immunitario umano entra già in contatto con le proteine Spike prodotte ed è quindi in grado di agire prontamente in caso di infezione.

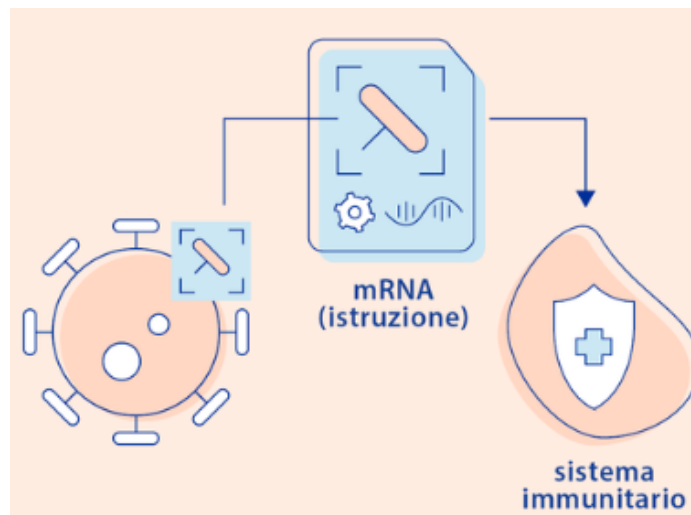


Figura 10: meccanismo d'azione dei vaccini a mRNA

Il vaccino a mRNA agisce secondo le fasi mostrate in **Figura 11**.

- (1) Per effetto del vaccino il corpo sintetizza le proteine Spike.
- (2) Il nostro sistema immunitario riconosce le proteine Spike come estranee e produce anticorpi e immunociti per eliminarle.
- (3) Nel giro di pochi giorni le proteine e l'mRNA vengono eliminati.

- (4) Il nostro organismo apprende così come agire per eliminare nuove proteine Spike nel caso di una vera e propria infezione.

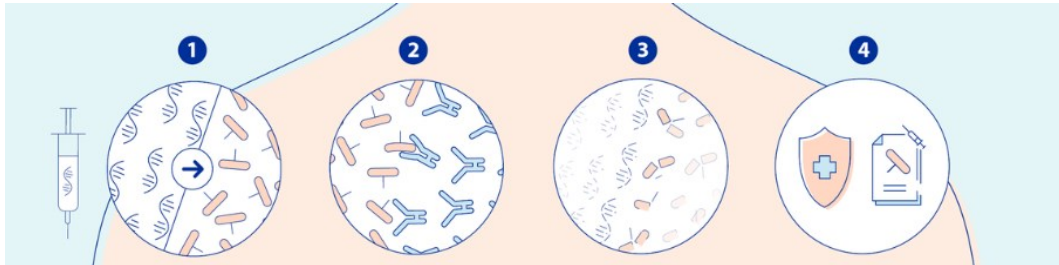


Figura 11: fasi operative del vaccino a mRNA

Quando il nostro organismo viene in contatto con il coronavirus (**Figura 12**) il sistema immunitario già sensibilizzato (1), riconosce le proteine Spike, (2) e le attacca come componenti estranee impedendo il diffondersi della malattia (3).

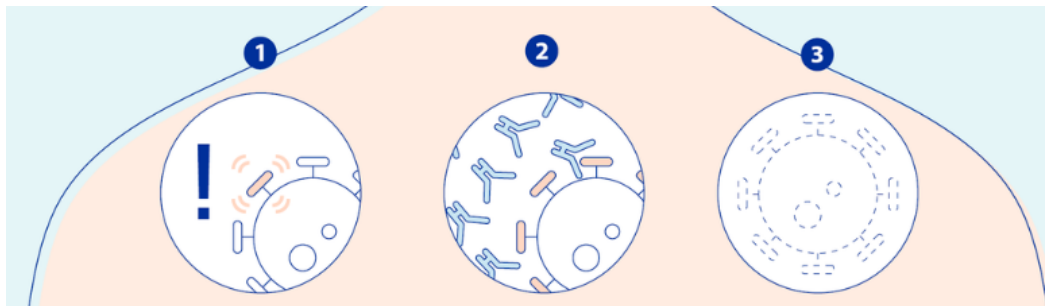


Figura 12: comportamento dell'organismo successivamente alla vaccinazione⁵³

6.1.1 Comirnaty-Biontech/Pfizer

È un vaccino per la prevenzione della malattia da Covid-19. Contiene una molecola denominata mRNA con le istruzioni per produrre una proteina presente sul SARS-CoV-2.⁵⁴

Comirnaty è somministrato in due iniezioni, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio, a distanza di tre settimane l'una dall'altra. La dose per adulti e adolescenti di

età pari o superiore ai 12 anni è di 30 microgrammi, mentre per i bambini tra 5 e 11 anni è di 10 microgrammi. Una dose di richiamo può essere somministrata almeno 6 mesi dopo la seconda dose a persone di età pari o superiore a 12 anni.

Studi clinici. L'efficacia di questo vaccino è confermata da uno studio clinico molto ampio che ha mostrato che Comirnaty, somministrato come regime a due dosi, era efficace nel prevenire il Covid-19 nelle persone a partire dai 12 anni di età. Il processo ha coinvolto 44.000 persone di cui la metà ha ricevuto il vaccino e l'altra metà ha ricevuto un'iniezione fittizia. Lo studio ha mostrato una riduzione del 95% del numero di casi sintomatici di Covid-19 nelle persone che hanno ricevuto il vaccino rispetto alle persone che hanno ricevuto un'iniezione fittizia. Lo studio è stato esteso per includere 2.260 bambini di età compresa tra 12 e 15 anni dimostrando che la risposta immunitaria era paragonabile.

Bambini. Uno studio su bambini di età compresa tra 5 e 11 anni ha mostrato che la risposta immunitaria a Comirnaty somministrato a una dose di 10 microgrammi era paragonabile a quella osservata con la dose di 30 microgrammi in persone con età compresa tra 16 e 25 anni. Dei 1.305 bambini che hanno ricevuto il vaccino, tre hanno sviluppato Covid-19 rispetto a 16 dei 663 bambini che hanno ricevuto il placebo. Ciò significa che, in questo studio, il vaccino era efficace al 90,7%. Comirnaty viene quindi somministrato anche ai bambini tra 5 e 11 anni ma al momento non è autorizzato per i bambini di età inferiore a 5 anni.

Donne in gravidanza. Comirnaty può essere utilizzato durante la gravidanza. È stata analizzata una grande quantità di dati di donne in gravidanza vaccinate con Comirnaty durante il secondo o terzo trimestre e non hanno mostrato alcun aumento delle complicanze della gravidanza. Comirnaty può essere utilizzato anche durante l'allattamento in quanto i dati delle donne che allattavano al seno dopo la vaccinazione non hanno mostrato un rischio di effetti avversi nei bambini allattati al seno.⁵⁵

Rischi. Sono state segnalate delle diverse reazioni avverse collegate alla somministrazione del vaccino Comirnaty. Nel grafico sottostante (**Figura 13**) sono presentate le più frequenti

conseguenze della vaccinazione. Tra i sintomi generali maggiormente segnalati ricorrono: febbre, stanchezza e dolore al sito di inoculazione; queste sono seguite da disturbi a livello del sistema nervoso, come cefalea e parestesie. In aggiunta sono stati segnalati sintomi a livello del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (dolore muscolare e articolare) e patologie gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea).

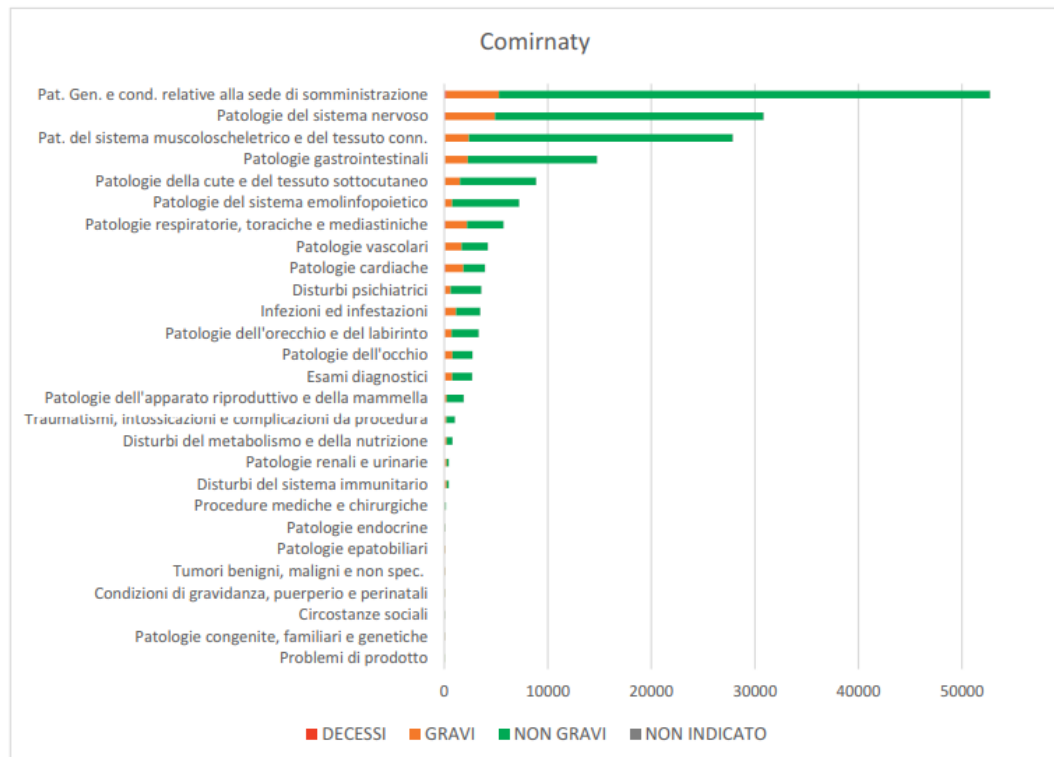


Figura 13: distribuzione degli eventi avversi dopo il vaccino Comirnaty in base alla classe sistemico organico (SOC)

Eventi avversi gravi. Le reazioni correlabili alla vaccinazione e classificate come gravi sono circa 4,4 ogni 100.000 dosi somministrate. Gli effetti collaterali più riscontrati sono cefalea, febbre e iperpiressia, seguiti da dolori, reazioni locali e astenia. Più raramente sono stati riscontrati alcuni casi di paralisi di Bell, pericardite e shock anafilattico. ⁵⁶

6.1.2 Spikevax-vaccino Moderna mRNA-1273

È un vaccino destinato a prevenire la malattia da Covid-19; si tratta del secondo vaccino Covid-19 autorizzato da AIFA; contiene una molecola di mRNA, una sequenza di acidi nucleici che contiene le istruzioni per sintetizzare la proteina presente sull'involucro di SARS-CoV-2.⁵⁷

Spikevax viene somministrato in due iniezioni, di solito nel muscolo della parte superiore del braccio (deltoide), a distanza di 28 giorni l'una dall'altra. Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni ricevono 100 microgrammi per dose; ai bambini di età compresa tra 6 e 11 anni vengono somministrati 50 microgrammi per dose. Una dose di richiamo di 50 microgrammi può essere somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose a persone di età pari o superiore a 18 anni. Una dose di richiamo può essere somministrata anche agli adulti almeno tre 3 mesi dopo la vaccinazione primaria con un altro vaccino mRNA o un vaccino adenovirale.

Studi clinici. Uno studio clinico molto ampio ha dimostrato che Spikevax, somministrato come regime a due dosi, era efficace nel prevenire il Covid-19 nelle persone a partire da 18 anni di età. Lo studio ha coinvolto circa 30.000 persone di cui la metà ha ricevuto il vaccino e l'altra metà iniezioni fittizie. Lo studio ha mostrato una riduzione del 94,1% del numero di casi sintomatici di Covid-19 nelle persone che hanno ricevuto il vaccino rispetto alle persone che hanno ricevuto iniezioni fittizie. Lo studio ha mostrato anche un'efficacia del 90,9% nei partecipanti a rischio di Covid-19 grave, compresi quelli con malattie polmonari croniche, malattie cardiache, obesità, malattie del fegato, diabete o infezione da HIV. Lo studio ha coinvolto anche 3.000 bambini di età compresa tra 12 e 17 anni dimostrando che l'efficacia di Spikevax nei bambini è simile a quella negli adulti.

Bambini. Uno studio che ha coinvolto bambini di età compresa tra 6 e 11 anni ha mostrato che Spikevax ha prodotto una risposta anticorpale comparabile in questa fascia di età a

quella osservata nei giovani adulti, in base al livello di anticorpi contro SARS-CoV-2 riscontrato. Il vaccino, quindi, viene somministrato anche ai bambini tra 6 e 11 anni.

Donne in gravidanza. Spikevax può essere utilizzato durante la gravidanza. È stata analizzata una grande quantità di dati di donne in gravidanza vaccinate con Spikevax durante il secondo o terzo trimestre e non hanno mostrato segni di complicanze della gravidanza. Spikevax può essere utilizzato anche durante l'allattamento.⁵⁸

Rischi. Anche per il vaccino Spikevax sono stati segnalati eventi avversi differenti classificabili in patologie generali, patologie del sistema nervoso, patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e patologie gastrointestinali. **(Figura 14).** Inoltre, a differenza del vaccino Comirnaty, in questo caso sono emerse anche patologie riguardanti la cute e il tessuto sottocutaneo, come eritema, rossore e reazioni cutanee.

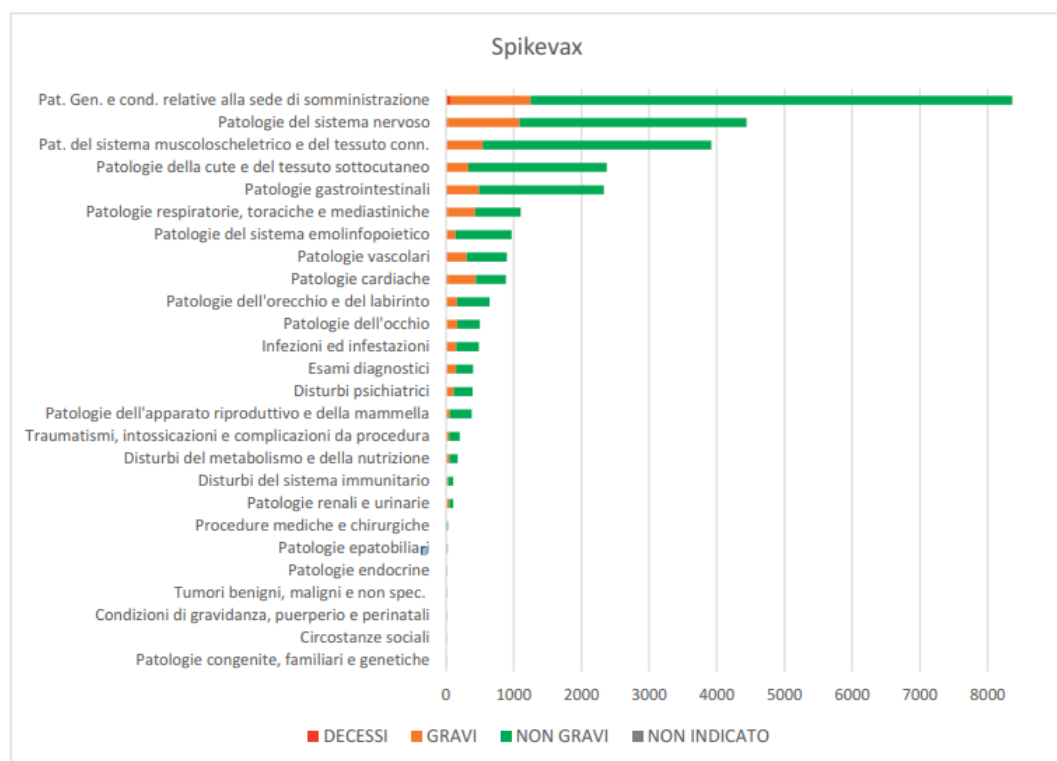


Figura 14: distribuzione degli eventi avversi dopo il vaccino Spikevax in base alla classe sistemico organico (SOC)

Eventi avversi gravi. Su 100.000 dosi somministrate di Spikevax risultano circa 3,3 segnalazioni di eventi avversi gravi. Principalmente si tratta di febbre, cefalea intensa e iperpiressia; più raramente sono stati riscontrati dolori e nausea. Fra le reazioni avverse inaspettate che hanno destato attenzione vi sono miocardite/pericardite e casi di paralisi facciale.⁵⁶

6.2 Vaccini a vettore virale

L'Agencia Europea per i medicinali e l'AIFA hanno finora autorizzato due vaccini anti Covid-19 a vettore virale. Con i vaccini a vettore virale, sfruttando la versione meno aggressiva di un adenovirus, le cellule del nostro organismo ricevono le istruzioni sotto forma di codice genetico che permettono al nostro corpo di produrre la proteina Spike. In questo modo il sistema immunitario umano entra già in contatto con le proteine Spike prodotte ed è quindi in grado di agire prontamente in caso di infezione.

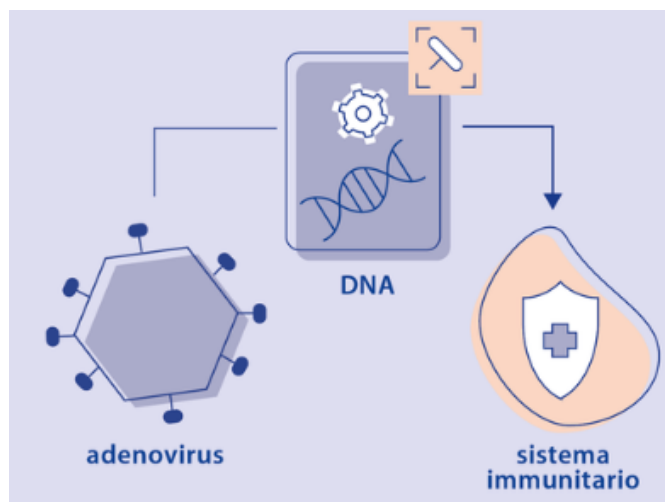


Figura 15: meccanismo d'azione dei vaccini a vettore virale

(1) Attraverso la vaccinazione l'adenovirus trasmette all'organismo le istruzioni per creare le proteine Spike. (2) Dopo la produzione delle proteine Spike, (3) il sistema immunitario, riconoscendole come estranee, produce anticorpi e immunociti per attaccarle (**Figura 16**).

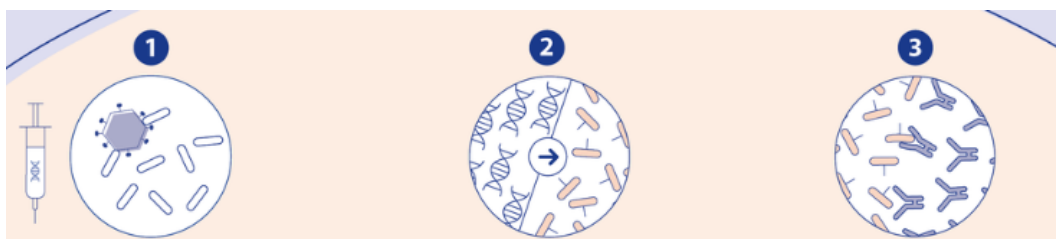


Figura 16: meccanismo d'azione del vaccino a vettore virale

(4) Il corpo umano in questo modo si libera molto rapidamente dell'adenovirus e delle informazioni genetiche contenute. In un secondo momento, in caso di infezione da coronavirus (5), il sistema immunitario riconosce le proteine spike e distrugge il virus impedendo il diffondersi della malattia (6) (**Figura 17**).



Figura 17: risposta dell'organismo in seguito alla vaccinazione

I vaccini a vettore virale sono in grado di generare una efficace risposta immunitaria adattativa in assenza di un adiuvante.⁶⁰ Inoltre l'adenovirus possiede un robusto involucro proteico che protegge il codice genetico contenuto all'interno; per questo motivo, i vaccini a vettore virale, possono essere conservati per alcuni mesi a normali temperature da frigorifero (2-8°C).⁵⁹

6.2.1 Vaxzevria (ex-Astrazeneca)

È un vaccino destinato a prevenire la malattia da Covid-19 nelle persone di età pari o superiore ai 18 anni. È progettato per preparare il sistema immunitario a identificare e

contrastare il coronavirus responsabile della malattia. Il vaccino è composto da un adenovirus di scimpanzé incapace di replicarsi e modificato per veicolare l'informazione genetica destinata a produrre la proteina Spike.⁶¹

Vaxzevria viene somministrato in due iniezioni, di solito nel muscolo della parte superiore del braccio. La seconda dose deve essere somministrata tra 4 e 12 settimane dopo la prima dose.

Studi clinici. I risultati combinati di quattro studi clinici hanno mostrato che Vaxzevria era sicuro ed efficace nel prevenire il Covid-19 nelle persone a partire dai 18 anni di età. Gli studi effettuati su circa 24.000 persone hanno mostrato una riduzione del 59,5% del numero di casi sintomatici nelle persone vaccinate rispetto alle persone a cui sono state somministrate iniezioni di controllo.

Bambini. Vaxzevria non è attualmente autorizzato per l'uso nei bambini. L'EMA ha concordato con l'azienda un piano per condurre prove che coinvolgano bambini in una fase successiva.

Donne in gravidanza. Studi preliminari sugli animali non hanno mostrato alcun effetto dannoso in gravidanza, tuttavia i dati sull'uso di Vaxzevria in gravidanza sono molto limitati. Sebbene non ci siano studi sull'allattamento al seno, non è previsto alcun rischio durante l'allattamento. La decisione se utilizzare o meno il vaccino nelle donne in gravidanza dovrebbe essere presa in stretta consultazione con un operatore sanitario dopo aver considerato rischi e benefici.⁶²

Rischi. Anche in questo caso le reazioni avverse registrate rientrano nelle patologie generali, patologie del sistema nervoso, patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, patologie gastrointestinali e patologie della cute; spesso sono in associazione tra loro e provocano l'aumento della temperatura. **(Figura 18).**

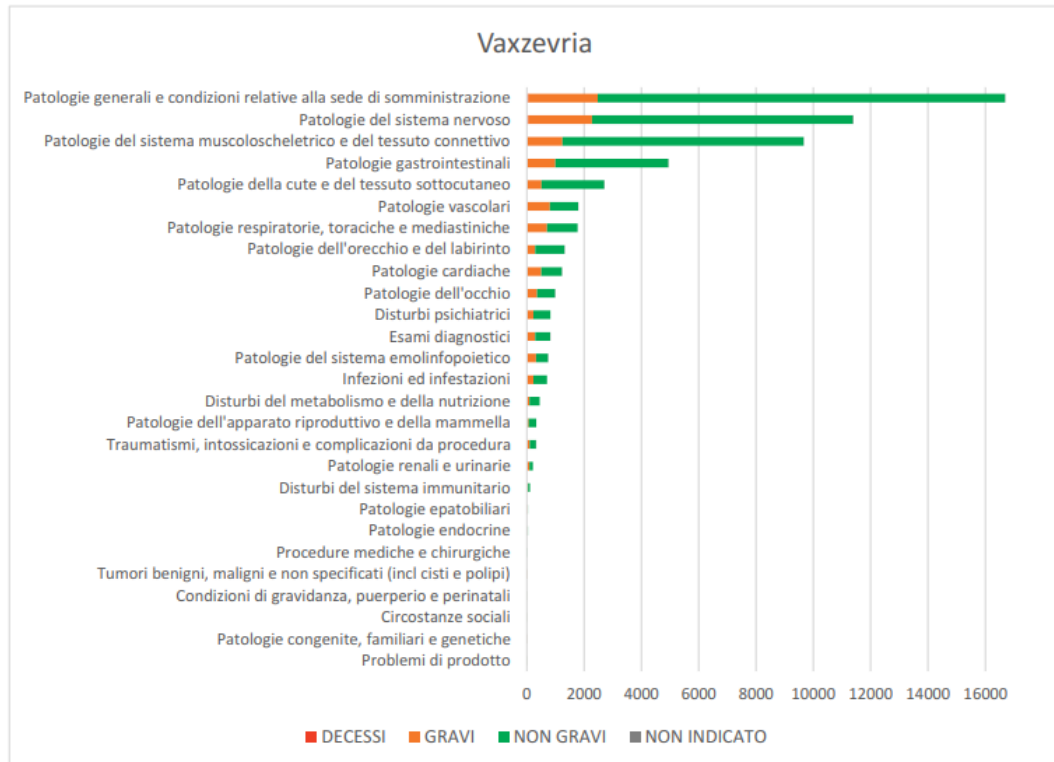


Figura 18: distribuzione degli eventi avversi dopo il vaccino Vaxzevria in base alla classe sistemica organica (SOC)

Eventi avversi gravi. Sono state osservate circa 13 segnalazioni gravi correlabili ogni 100.000 dosi somministrate di Vaxzevria. Su 100.000 dosi somministrate sono state registrati circa 5 casi di iperpiressia o cefalea. Incidenza minore per febbre, nausea e vomito che presentano un tasso di circa 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Per quanto riguarda disturbi gastrointestinali, astenia, artralgia sono stati riscontrati solo 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Alla somministrazione di questo vaccino sono stati attribuiti anche eventi avversi molto rari, quali reazione anafilattica, neuropatie acute e subacute, trombosi venose intracraniche e la trombocitopenia idiopatica.⁵⁶

6.2.2 Jcovden (precedentemente Janssen)

È un vaccino usato per prevenire la malattia da COVID-19 nelle persone di età pari o superiore a 18 anni. Il vaccino induce il sistema immunitario a produrre anticorpi e globuli bianchi specializzati che agiscono contro il virus, offrendo protezione contro la malattia. È un vaccino monovalente composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano incapace di replicarsi, che codifica per la sequenza completa della glicoproteina Spike. Dopo la somministrazione la glicoproteina S viene espressa in maniera transitoria, stimolando sia anticorpi anti-S neutralizzanti che altri anticorpi specifici anti-S funzionali, così come risposte immunitarie cellulari dirette contro l'antigene S, che possono contribuire a proteggere contro Covid-19.⁶³

Jcovden viene somministrato per iniezione, di solito nel muscolo della parte superiore del braccio. Una dose di richiamo può essere somministrata almeno due mesi dopo la prima dose di Jcovden nelle persone di età pari o superiore a 18 anni.

Studi clinici. In base ai risultati di una sperimentazione clinica che ha coinvolto circa 44.000 persone è stata riscontrata una riduzione del 67% del numero di casi sintomatici di Covid-19, dopo due settimane, nelle persone che hanno ricevuto Jcovden rispetto alle persone che hanno ricevuto placebo.

Bambini. Jcovden non è attualmente raccomandato per l'uso nei bambini. L'EMA ha concordato con l'azienda un piano per condurre sperimentazioni che coinvolgano i bambini.

Donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non mostrano alcun effetto dannoso di Jcovden in gravidanza. Tuttavia, i dati sull'uso di Jcovden durante la gravidanza sono molto limitati. Non ci sono studi sull'allattamento al seno, ma non si prevede alcun rischio durante l'allattamento. La decisione se utilizzare il vaccino nelle donne in gravidanza dovrebbe essere presa in stretta consultazione con un operatore sanitario dopo aver considerato benefici e rischi.⁶⁴

Rischi. La distribuzione per tipologia dei sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con Covid-19 Janssen è sovrapponibile ai precedenti vaccini. Infatti, la maggior parte delle segnalazioni sono relative alla sede di somministrazione, febbre, reazioni locali in sede di iniezione e stanchezza/astenia, seguiti dalle patologie del sistema nervoso (prevalentemente, cefalea) e dalle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (per la maggior parte mialgie e artralgie) (**Figura 19**).

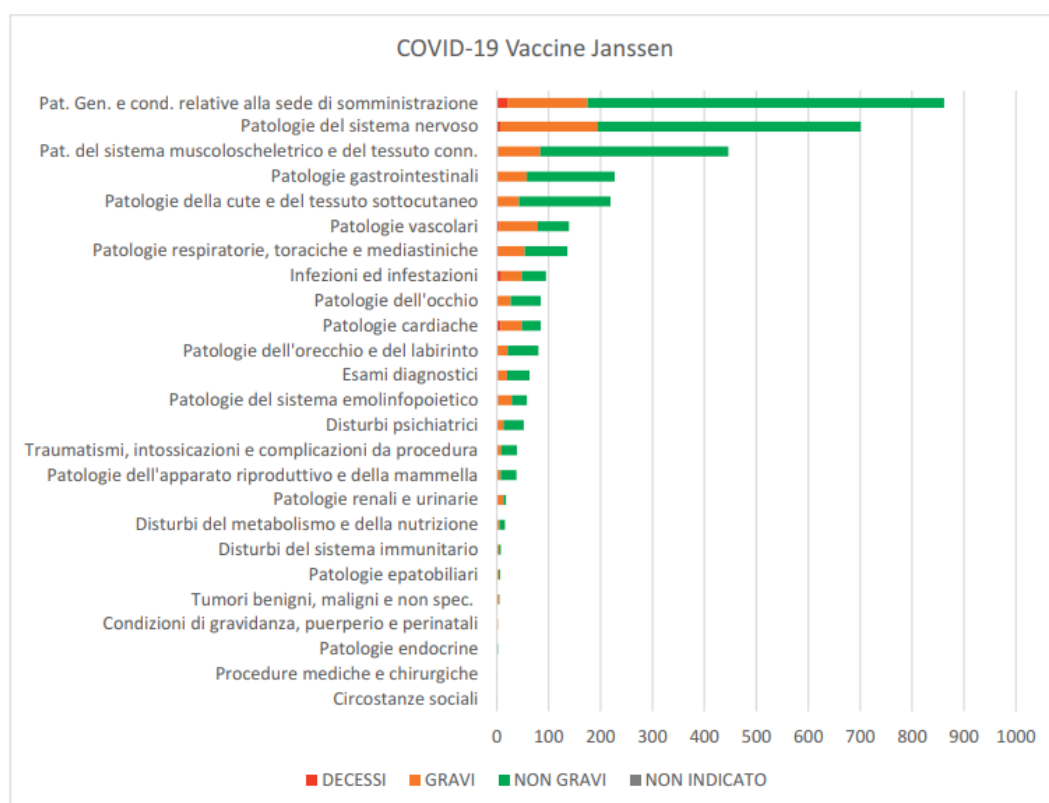


Figura 19: distribuzione degli eventi avversi dopo il vaccino Covid-19 Janssen in base alla classe sistemico organica (SOC)

Eventi avversi gravi. Circa 6,5 segnalazioni ogni 100.000 dosi sono risultate gravi correlabili alla vaccinazione. Le reazioni avverse gravi più frequentemente osservate sono febbre, disturbi gastrointestinali, cefalea e parestesie (circa 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate), seguite da nausea/vomito e dolori (meno di 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate). Il numero di casi di trombosi venosa cerebrale o in sede atipica con

piastrinopenia, di polineuropatie acute o subacute o di reazioni di tipo allergico grave è molto esiguo.⁵⁶

6.3 Vaccini a subunità proteica

L'Agenzia Europea per i medicinali e l'AIFA hanno autorizzato il primo vaccino anti Covid-19 a subunità proteica. Si tratta del vaccino Nuvaxovid dell'azienda farmaceutica Novavax.

I vaccini a subunità proteica non contengono l'intero virus ma solo frammenti proteici creati in laboratorio che hanno la funzione di attivare il sistema immunitario. Nel dettaglio la componente che innesca la risposta immunitaria è la proteina Spike.

(1) In seguito alla vaccinazione l'organismo viene in contatto con le proteine virali; il sistema immunitario (2) le individua come componenti estranee, produce anticorpi e immunociti per eliminarle (3). **(Figura 20)**

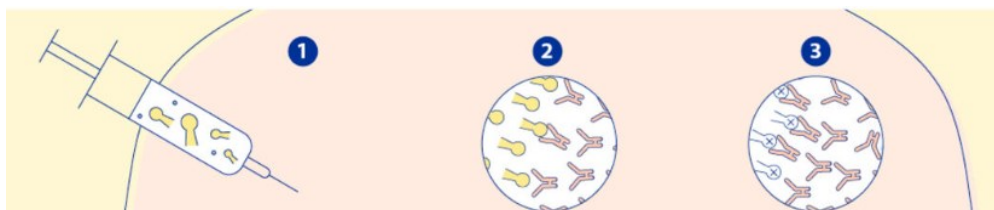


Figura 20: meccanismo d'azione del vaccino a subunità proteica

(4) Qualora si verificasse una vera e propria infezione da coronavirus, il sistema immunitario è già in grado di riconoscere le proteine nocive e di eliminarle (5). In questo modo si evita il diffondersi della malattia facendo sviluppare, nel peggiore dei casi, solo sintomi lievi. **(Figura 21)**



Figura 21: risposta dell'organismo in seguito alla vaccinazione⁶⁵

Questi vaccini conferiscono il vantaggio di una maggiore sicurezza rispetto ai vaccini con l'intero patogeno; uno svantaggio però è che sono generalmente di natura meno immunogenica e quindi richiedono adiuvanti e dosi di vaccinazione ripetute.⁶⁶

I vaccini a base proteica sono in uso da molti anni e hanno un buon profilo di sicurezza, sono facili da riprodurre e possono essere conservati a normale temperatura di frigorifero (2-8°C) per diversi mesi.⁶⁵

6.3.1 Nuvaxovid

È un vaccino utilizzato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di Covid-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in persone di età pari o superiore ai 18 anni. Il vaccino induce il sistema immunitario a produrre anticorpi e globuli bianchi specializzati per contrastare il virus, allo scopo di fornire protezione contro Covid-19. Nessuno dei componenti di questo vaccino è in grado di causare l'infezione da SARS-CoV-2.⁶⁷

Nuvaxovid viene somministrato in due iniezioni, di solito nel muscolo della parte superiore del braccio, a distanza di tre settimane l'una dall'altra.

Studi clinici. I risultati di due studi clinici hanno rilevato che Nuvaxovid è stato efficace nel prevenire il Covid-19 nelle persone a partire dai 18 anni di età. Gli studi hanno coinvolto circa 45.000 persone e hanno permesso di mostrare un'efficacia del vaccino di circa il 90%.

Bambini. Nuvaxovid non è attualmente raccomandato per le persone di età inferiore a 18 anni. L'EMA ha concordato con l'azienda un piano per sperimentare il vaccino nei bambini in una fase successiva.

Donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non mostrano alcun effetto dannoso di Jcovden in gravidanza. Tuttavia, i dati sull'uso di Jcovden durante la gravidanza sono molto limitati. Non ci sono studi sull'allattamento al seno, ma non si prevede alcun rischio durante l'allattamento. La decisione se utilizzare il vaccino nelle donne in gravidanza dovrebbe essere presa in stretta consultazione con un operatore sanitario dopo aver considerato benefici e rischi.

Rischi. Gli effetti collaterali più comuni sono generalmente lievi o moderati e sono migliorati entro pochi giorni dalla vaccinazione. Questi includono mal di testa, nausea, vomito, dolori muscolari o articolari, dolore al sito di iniezione, stanchezza e malessere e hanno colpito più di 1 persona su 10. Linfonodi ingrossati, pressione alta, eruzione cutanea, prurito al sito di iniezione sono effetti non comuni che hanno interessato meno di 1 persona su 100.⁶⁸

CAPITOLO 7: RAPPORTO DI FARMACOVIGILANZA

Alla data del 26/12/2021, sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, 117.920 segnalazioni di sospetto evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di 108.530.987 dosi di vaccino, con un tasso di segnalazione di 109 ogni 100.000 dosi somministrate (**Figura 22**).

| Vaccino COVID-19 | Segnalazioni al 26/12/2021 | Dosi somministrate al 26/12/2021 | Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate) | Intervallo di Confidenza al 95% |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------------|--|---------------------------------|
| Comirnaty | 80.249 | 74.989.124 | 107 | 106-108 |
| Spikevax | 12.737 | 19.874.881 | 64 | 63-65 |
| Principio attivo mRNA | 23 | | | |
| Vaxzevria | 23.358 | 12.166.236 | 192 | 189-194 |
| Janssen | 1.580 | 1.500.746 | 105 | 100-110 |
| Totale | 117.947* | 108.530.987 | 109 | 108-110 |

Figura 22: segnalazioni, dosi somministrate e relativi tassi per vaccini Covid-19 attualmente autorizzati

Distribuzione per età. Dall'istogramma seguente (**Figura 23**) emerge che il maggior numero di eventi avversi sono stati riscontrati nelle persone di età compresa tra i 20 e i 60 anni. Il tasso di segnalazione risulta maggiore dopo la prima dose di vaccino e va via via diminuendo dopo la seconda e la terza dose. Dall'indagine effettuata risulta che l'età media delle persone che hanno avuto un evento avverso è di 47,2 anni.

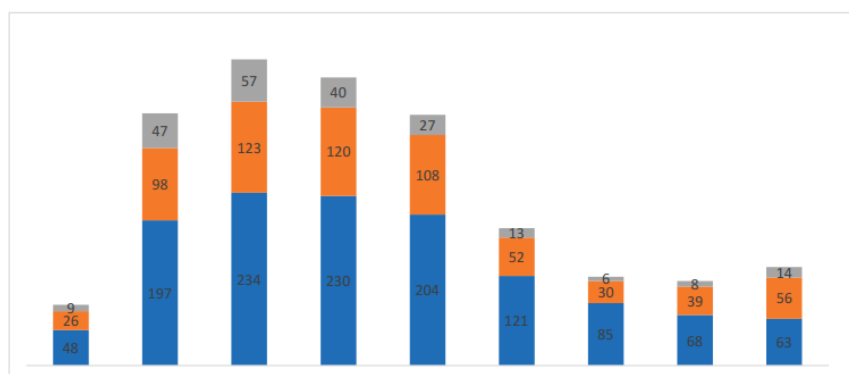


Figura 23: distribuzione del tasso di segnalazione per fasce di età in relazione alla 1°, 2° o 3° dose

Distribuzione per sesso. Il rapporto di farmacovigilanza mostra un'incidenza maggiore di segnalazioni avverse al vaccino riscontrate nelle donne (70%) rispetto agli uomini (29%) nonostante la campagna di vaccinazione abbia riguardato in egual modo entrambi i sessi (52% delle dosi somministrate nel sesso femminile e del 48% nel sesso maschile). **(Figura 24)**

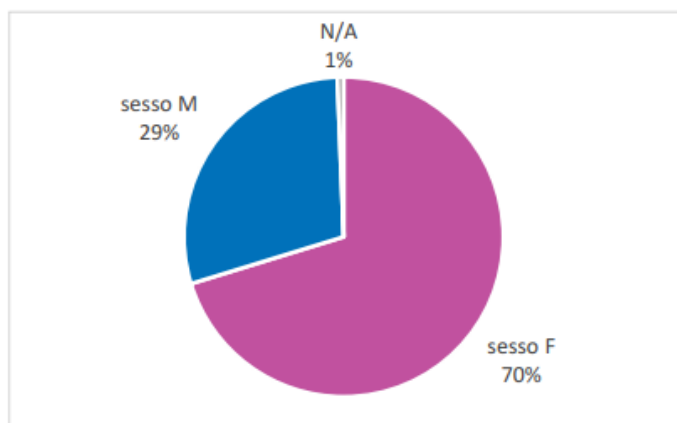


Figura 24: distribuzione per sesso delle segnalazioni inserite nella RNF

Distribuzione per tempo di insorgenza. I dati raccolti, indipendentemente dal vaccino, dalla dose e dalla tipologia di evento, dimostrano che la maggior parte dei casi avversi si è manifestata nella stessa giornata della vaccinazione o al massimo nel giorno successivo (73% circa). Raramente l'evento si è verificato oltre le 48 ore successive **(Figura 25)**.

| TEMPO DI INSORGENZA | N° SEGNALAZIONI | % |
|-----------------------|-----------------|-------------|
| 0 giorni | 53.787 | 45,6% |
| 1 giorno | 32.245 | 27,3% |
| 2-7 giorni | 14.775 | 12,5% |
| >7 giorni | 11.449 | 9,7% |
| Non definibile | 5.664 | 4,8% |
| Totale | 117.920 | 100% |

Figura 25: distribuzione delle segnalazioni per tempo di inizio sintomi rispetto alla data di vaccinazione

Distribuzione per gravità ed esito. Dal rapporto di farmacovigilanza risulta che solo il 16,2% (n.19.055) delle segnalazioni inserite è riferito a eventi avversi gravi rispetto all'83,7% (n.98.717) che vengono classificati come eventi avversi non gravi. È bene tenere presente che la gravità della reazione avversa dipende da quanto riportato dal segnalatore: non sempre corrisponde ad una realtà clinica. Gli eventi avversi gravi segnalati, anche in questo caso, si sono verificati soprattutto nelle prime 48 ore dopo la vaccinazione (circa 48% dei casi) o nella prima settimana (circa 20%), mentre più raramente si osservano nelle settimane successive (25%). (Il restante 7% non ha fornito informazioni sufficienti per stabilire il tempo di insorgenza dell'evento avverso). **(Figura 26)**

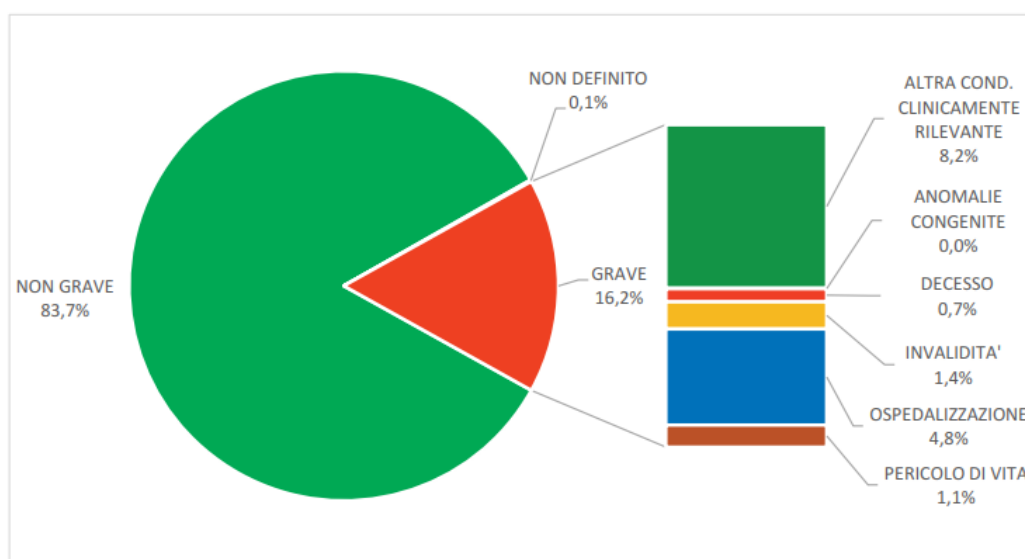


Figura 26: distribuzione per criterio di gravità delle segnalazioni inserite nel periodo in esame

Decessi e nesso di causalità. Nel rapporto di Farmacovigilanza del 26/12/2021 sono state inserite 758 segnalazioni gravi che riportano come esito finale il “decesso” del paziente, indipendentemente dalla tipologia di vaccino, dal numero di dosi e dal nesso di causalità (0,7 eventi con esito fatale segnalati ogni 100.000 dosi somministrate). Nel corso dello studio, allo scopo di raccogliere il maggior numero di informazioni possibili, sono state

attentamente valutate le cartelle cliniche ed i referti degli accertamenti eseguiti, compresi i referti autoptici qualora richiesti dal clinico o dai familiari. **(Figura 27)**

| Vaccino | Casi fatali | Tassi per 100.000 dosi somministrate |
|------------------|-------------|--------------------------------------|
| Comirnaty | 494 | 0,66 |
| Spikevax | 122 | 0,61 |
| Vaxzevria | 114 | 0,94 |
| Janssen | 28 | 1,87 |
| Totale | 758 | 0,70 |

Figura 27: distribuzione delle segnalazioni con esito "decesso" per tipologia di vaccino ⁵⁶

7.1 Effetti avversi

In seguito all'analisi di tutti i dati pervenuti a livello europeo, dal 27/12/2020 al 26/12/2021, il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha evidenziato l'esistenza di ben 21 segnalazioni di effetti avversi attribuibili alla somministrazione del vaccino. A fronte di un nesso di causalità attendibile, il PRAC ha raccomandato di aggiornare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo di ogni vaccino in base alle nuove evidenze. **(Figura 28)**

| COMIRNATY | SPIKEVAX | VAXZEVRIA | Vaccino JANSSEN |
|--|--|-------------------------------|-----------------------|
| Eritema multiforme | Eritema multiforme | Eventi tromboembolici | Eventi tromboembolici |
| Miocardite e pericardite | Miocardite e pericardite | Sindrome da perdita capillare | |
| Gonfiore del viso in soggetti sottoposti a iniezioni a base di filler dermici | Sindrome da perdita capillare* *ancora in valutazione | Trombocitopenia immune | |
| | | Reazioni anafilattiche | |

Figura 28: eventi avversi confermati

Per altri segnali riportati nella **Figura 29**, invece, la valutazione clinica dei dati non ha permesso di concludere a favore di una relazione causale con il vaccino, per la presenza di probabili cause alternative o di informazioni insufficienti.

| COMIRNATY | SPIKEVAX | VAXZEVRIA | Vaccino JANSEN |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Epatite autoimmune | Epatite autoimmune | Neuroretinopatia maculare acuta | Sindrome infiammatoria multisistemica |
| Glomerulonefrite e sindrome nefrosica | Glomerulonefrite e sindrome nefrosica | Sindrome infiammatoria multisistemica | |
| Trombocitopenia immune | Sindrome infiammatoria multisistemica | | |
| Sindrome infiammatoria multisistemica | | | |

*Figura 29: segnali non confermati*⁵⁶

7.1.1 Miocardite (vaccini Comirnaty e Spikevax)

Secondo l'attuale classificazione dell'OMS delle cardiomiopatie, la miocardite è definita clinicamente e patologicamente come una malattia infiammatoria del miocardio diagnosticata in base a criteri istologici, immunologici e immunoistochimici stabiliti.⁶⁹ La miocardite spesso deriva da comuni infezioni virali che hanno una predilezione verso l'ingresso nel miocardio. Clinicamente, la miocardite può manifestarsi come insufficienza cardiaca acuta, aritmie ventricolari o shock cardiogeno ed è associata a morbilità e mortalità sostanziali.⁷⁰

Un numero crescente di casi di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con mRNA Covid-19 è stato riportato nel Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). La maggior parte dei casi si verifica negli adolescenti maschi, in genere entro diversi giorni dalla vaccinazione COVID-19 e più comunemente dopo la seconda dose.⁷¹

Il CDC sta studiando attivamente le segnalazioni di persone che sviluppano miocardite dopo aver ricevuto un vaccino mRNA Covid-19 (Pfizer o Moderna). La maggior parte di queste persone guarisce completamente, ma non sono ancora disponibili informazioni sui potenziali effetti a lungo termine. Pertanto, il CDC sta conducendo sondaggi sui pazienti e sugli operatori sanitari per raccogliere informazioni sulla miocardite dopo la vaccinazione mRNA Covid-19. Questi sondaggi aiuteranno il CDC a saperne di più sugli effetti collaterali della miocardite dopo la vaccinazione contro Covid-19 e a comprendere qualsiasi associazione tra miocardite e vaccinazione.⁷²

7.1.2 Sindrome da perdita capillare (vaccino Vaxzevria)

Il PRAC ha stabilito di aggiornare il Foglio Illustrativo del vaccino Vaxzevria includendo come effetto collaterale indesiderato la sindrome da perdita capillare (sindrome caratterizzata da episodi acuti di edema, che colpisce principalmente gli arti, ipotensione, emoconcentrazione e ipoalbuminemia), insieme ad un'avvertenza per sensibilizzare gli operatori sanitari e i pazienti su questo rischio. In seguito, queste raccomandazioni sono state estese anche al vaccino Covid-19 Janssen. Il comitato ha inoltre deciso di escludere dalla vaccinazione con Vaxzevria e con Janssen le persone che hanno precedentemente avuto la sindrome da perdita capillare.⁵⁶

7.1.3 Eventi tromboembolici (vaccini Vaxzevria e Janssen)

In seguito alla vaccinazione con i vaccini a vettore adenovirale, raramente sono stati segnalati casi di trombosi e trombocitopenia, anche accompagnati da sanguinamento. Tali manifestazioni si sono verificate solitamente nelle prime tre settimane successive alla vaccinazione e si sono presentate come trombosi venosa, trombosi cerebrale dei seni venosi, trombosi venosa splancnica oppure trombosi arteriosa in concomitanza con la trombocitopenia.⁵⁶

CAPITOLO 8: DOSI DI RICHIAMO DELLA VACCINAZIONE ANTI-COVID-19

8.1 La terza dose

A partire dal 9 settembre 2021, la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA (CTS) ha riconosciuto la necessità di procedere alla somministrazione aggiuntiva di vaccini anti-SARS-CoV-2. In particolare, la CTS³⁰⁷³ ha ritenuto appropriato, in attesa dell'autorizzazione di EMA, rendere disponibili i vaccini Comirnaty e Spikevax:

- Come dose addizionale di vaccino Covid-19, dopo almeno 28 giorni dall'ultima somministrazione, a completamento del ciclo vaccinale nei soggetti adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni (vaccino Comirnaty) o ≥ 18 anni (vaccino Spikevax) in condizione di immunosoppressione clinicamente rilevante (includendo in questa categoria i pazienti trapiantati di organo solido o con livello di immunocompromissione assimilabile);
- Come dose booster, per mantenere un'efficace risposta immune al vaccino dopo il completamento del ciclo vaccinale, a distanza di almeno 6 mesi dall'ultima somministrazione, nei grandi anziani (>80 anni) e nei soggetti ricoverati nelle RSA e negli operatori sanitari, a seconda del livello di esposizione all'infezione e del rischio individuale di sviluppare forme gravi di Covid-19.

Efficacia 3^a dose. Il 21 ottobre 2021 sono stati pubblicati da Pfizer-BioNTech i primi risultati di uno studio randomizzato e controllato sul profilo di sicurezza ed efficacia della terza dose del vaccino anti SARS-CoV-2; lo studio prende in considerazione un periodo in cui la variante Delta era il ceppo prevalente. In un campione di 10.000 soggetti, lo studio ha evidenziato un'efficacia del vaccino pari al 95,6% nella prevenzione della malattia. In

particolare, la dose di richiamo ha ripristinato un livello di anticorpi neutralizzanti sovrapponibile a quello raggiunto dopo la seconda dose.

Reazioni avverse. Nel rapporto del 26/12/2021 della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, risulta che su 16.198.231 terze dosi somministrate, le segnalazioni di effetto avverso sono 3.510 (tasso di segnalazione 21,7 segnalazioni ogni 100.000 terze dosi somministrate in Italia). Queste segnalazioni riguardano, nel 65,5% dei casi, il vaccino Comirnaty, mentre nel 34,4%, il vaccino Spikevax.

Dal grafico sottostante (**Figura 30**) risulta che il tasso di segnalazione di eventi avversi è maggiore per le fasce di età che vanno dai 20 ai 50 anni e va gradatamente diminuendo con l'aumentare dell'età. Per i giovani (dai 18 ai 20 anni), il tasso di segnalazione è inferiore a 10.

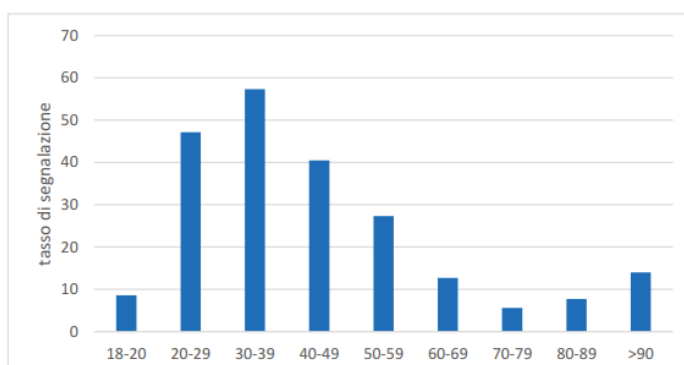


Figura 30: distribuzione delle segnalazioni di evento avverso dopo la terza dose

Dalla **Figura 31** si deduce che i principali eventi avversi segnalati risultino essere: febbre, cefalea, dolore al sito di iniezione e dolore muscolare.

| Sintomo | N. AEFI | Tasso di segnalazione |
|------------------------------------|---------|-----------------------|
| Febbre | 1173 | 7,24 |
| Cefalea | 706 | 4,36 |
| Dolore in sede di iniezione | 605 | 3,73 |
| Dolore muscolare | 586 | 3,62 |
| Astenia | 448 | 2,77 |

Figura 31: principali sintomi segnalati dopo la vaccinazione⁵⁶

8.2 La quarta dose

L'Istituto Superiore di Sanità riporta che la quarta dose è prevista per le persone che abbiano compiuto o superato gli 80 anni di età, per gli ospiti della RSA e per coloro i quali siano inseriti nelle categorie a rischio e abbiano un'età compresa tra i 60 e i 79 anni. A queste categorie si aggiungono i soggetti con marcata compromissione della risposta immunitaria, per cause legate alla patologia di base o a trattamenti farmacologici, e i soggetti sottoposti a trapianto di organo solido, sopra i 12 anni.⁷⁴

CAPITOLO 9: I BAMBINI E LE VACCINAZIONI

La vaccinazione è tra le migliori strategie per migliorare la sopravvivenza dei bambini e ridurre la morbilità. I vaccini rappresentano l'intervento più conveniente e semplice per la protezione da epidemie. Sin dall'invenzione del primo vaccino contro il vaiolo da parte di Edward Jenner nel 1796, la vaccinazione è diventata un intervento sanitario indispensabile e ha salvato milioni di vite.⁷⁵ La vaccinazione ha fornito sostanziali benefici di protezione della comunità a bambini e adulti. Per quasi tutte le malattie prevenibili con il vaccino è stata registrata una riduzione del 95% dei tassi di mortalità dall'introduzione della vaccinazione. La protezione comunitaria è particolarmente importante per le persone che non possono ricevere la vaccinazione e per le persone in cui non si sviluppa una risposta immunitaria efficace dopo la vaccinazione.⁷⁶

Sebbene i vaccini riducano la morbilità e la mortalità, alcuni genitori non vaccinano i propri figli. Nei Paesi in via di sviluppo la maggior parte dei motivi per cui i bambini non vengono vaccinati sono: la mancanza di accesso alla vaccinazione e caratteristiche familiari come la scarsa istruzione, l'alfabetizzazione e lo stato socioeconomico. Nei Paesi sviluppati invece ci sono genitori che prendono decisioni consapevoli di non utilizzare i vaccini.⁷⁷ I genitori che rifiutano il vaccino credono che i vaccini non siano sicuri o siano inefficaci, diffidano dei professionisti sanitari, del governo e della ricerca sui vaccini; si fidano invece dei media e delle fonti d'informazione non ufficiali.⁷⁸

Un potenziale ostacolo ai tentativi di persuadere le persone verso la vaccinazione potrebbe essere la popolarità delle teorie del complotto anti-vaccino. Le teorie del complotto sono tentativi di spiegare gli eventi come atti segreti di forze potenti e malevoli; al centro del movimento della cospirazione anti-vaccino c'è l'argomento secondo cui le grandi aziende farmaceutiche e i governi stiano nascondendo le informazioni sui vaccini per raggiungere i propri obiettivi sinistri. Inoltre, secondo le teorie più popolari, le aziende farmaceutiche

sono in grado di realizzare enormi profitti dalla vendita dei vaccini da arrivare a corrompere i ricercatori sollecitandoli a falsificare i propri dati, nascondere le prove degli effetti collaterali dannosi dei vaccini e gonfiare le statistiche sull'efficacia dei vaccini.⁷⁹ Sebbene il calo dei tassi di vaccinazione sia dovuto a diversi fattori, è importante considerare il potenziale impatto delle teorie del complotto anti-vaccinazione: in particolare, bisogna pensare che i genitori che si trovano ad affrontare la decisione di vaccinare i propri figli potrebbero essere più propensi a cercare informazioni sui vaccini via internet che tramite il proprio medico.⁸⁰

In Italia vi è il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV) che costituisce il documento di riferimento in cui si riconosce, come priorità della sanità pubblica, la riduzione o l'eliminazione del carico delle malattie infettive prevenibili da vaccino, attraverso l'individuazione di strategie efficaci e omogenee da implementare sull'intero territorio nazionale.⁸¹

9.1 Vaccinazione anti-Covid

Per quanto riguarda il vaccino anti-Covid inizialmente ci si è posti diverse domande volte a valutare se fosse etico somministrarlo ai bambini. I dubbi nascevano dal fatto che l'incidenza e il carico di malattia da Covid-19 sono molto bassi nei bambini. La vaccinazione quindi non dovrebbe essere eseguita principalmente per la loro auto protezione ma per quella della comunità, in particolare degli anziani o degli individui ad alto rischio.⁸²

A seguito di studi più approfonditi si è visto che i bambini e gli adolescenti che contraggono il Covid-19 possono comunque manifestare disturbi come: fatica, tosse, dolori muscolari e articolari, male alla testa, difficoltà ad addormentarsi e problemi di concentrazione. I sintomi post Covid possono influenzare la qualità della vita provocando:

- Limitazioni nell'attività fisica
- Stato di angoscia dovuto ai sintomi
- Diminuzione della frequenza a scuola o all'asilo nido
- Limitazioni nella pratica di attività ludiche e sportive.

Inoltre, si è visto che i bambini e gli adolescenti affetti da SARS-CoV-2 possono sviluppare gravi complicazioni come la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-c).⁸³

Prima di raccomandare la vaccinazione Covid-19, i ricercatori hanno condotto studi clinici con migliaia di bambini e adolescenti per assicurarsi che il vaccino fosse sicuro ed efficace.

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha concesso al vaccino Pfizer-BioNTech Covid-19 l'autorizzazione di emergenza per l'uso in tutti i soggetti dai 5 ai 15 anni e la piena approvazione per l'uso in tutti i soggetti dai 16 anni in su.⁸⁴

9.2 Studio clinico Pfizer

Nel settembre 2021 l'azienda farmaceutica Pfizer ha reso noto uno studio clinico specifico sull'utilizzo del vaccino nei bambini. È stato programmato uno studio volto all'identificazione del livello di dose di fase 1 (vedi paragrafo 9.2.1) e uno studio di fase 2-3 sulla sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia del vaccino Pfizer (9.2.2). I partecipanti sono stati reclutati dal personale sanitario senza condizioni preesistenti o stabili, ad eccezione di quelli con un disturbo da immunocompromissione o da immunodeficienza, quelli con una storia di MIS-c o quelli che stavano ricevendo una terapia immunosoppressiva. Sono stati esclusi anche i bambini con una precedente diagnosi clinica o virologia di Covid-19.

9.2.1 Studio di fase 1, in aperto, per la determinazione della dose

In 50 bambini di età compresa tra 5 e 11 anni è stato avviato un regime di vaccinazione che prevedeva l'iniezione intramuscolare di due dosi di Pfizer somministrate a distanza di 21 giorni. Con la certezza che negli adolescenti tra 12 e 15 anni la dose di 30 µg fosse sicura, ai bambini in questione è stato scelto di somministrare inizialmente una dose di 10 µg per avere un margine di sicurezza maggiore. **(Figura 32)**

I 49 bambini partecipanti allo studio (un bambino è stato escluso per mancanza di criteri di idoneità) sono stati divisi in tre gruppi per poter valutare gli effetti di dosi differenti di vaccino (10, 20 e 30 µg). Per tutelare la salute dei bambini, la sperimentazione è iniziata con la somministrazione di una dose di 10 µg, per poi gradatamente aumentare la quantità una volta certi dei risultati sicuri ottenuti. In ogni gruppo sono stati selezionati quattro partecipanti sentinella a cui è stata somministrata la dose di BNT162b2; in seguito, i restanti dodici partecipanti hanno ricevuto una dose uguale o differente a seconda dei risultati raccolti attraverso i bambini sentinella.

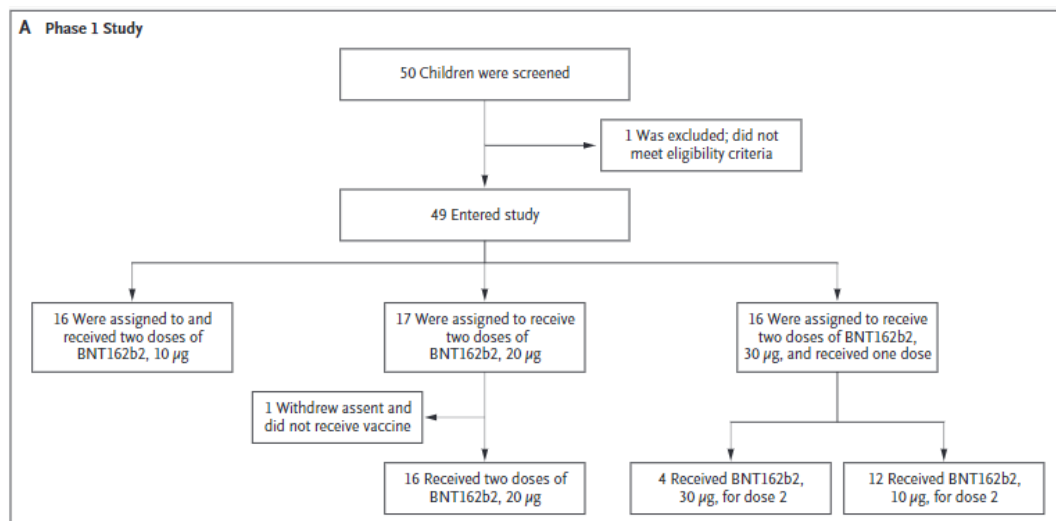


Figura 32: studio di fase 1 per l'identificazione del livello di dose del vaccino

Sicurezza. La maggior parte delle reazioni locali sono state da lievi a moderate e tutte transitorie; la febbre era la reazione più comune. Tutti e quattro i partecipanti sentinella che

hanno ricevuto due dosi da 30 µg hanno avuto febbre entro 7 giorni; di conseguenza i 12 restanti hanno ricevuto come seconda dose solo 10 µg. Eventi avversi dopo la seconda dose sono stati segnalati dal 43,8% dei partecipanti che hanno ricevuto due dosi di 10 µg, dal 31,3% di coloro che hanno ricevuto due dosi da 20 µg e dal 50% di coloro che hanno ricevuto due dosi da 30 µg. Un grave evento avverso (piressia di grado 3) si è verificato il giorno della seconda dose da 20 µg in un partecipante di 10 anni con la temperatura che ha raggiunto i 39,7°C e si è però risolta il giorno successivo con farmaci antipiretici.

9.2.2 Studio randomizzato di fase 2-3 tra bambini di età compresa tra 5 e 11 anni

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 2:1 a ricevere due dosi, a 21 giorni di distanza, di BNT162b2 a livello di dose 10 µg o di placebo salino. Nella fase 2-3, tutti i partecipanti e il personale di studio, ad eccezione di quelli che preparavano o somministravano le iniezioni, non erano a conoscenza della divisione in gruppi. Una volta verificata l'idoneità alla vaccinazione, le raccomandazioni locali o nazionali, anche ai riceventi placebo è stato somministrato il vaccino. **(Figura 33)**

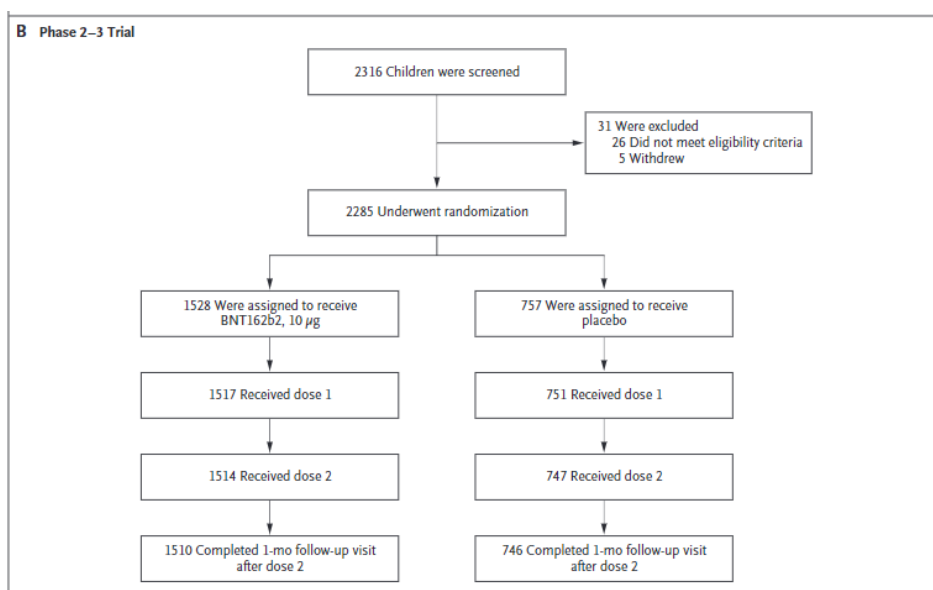


Figura 33: studio di fase 2-3 sulla sicurezza, immunogenicità e efficacia del vaccino Pfizer

Sicurezza. I ricevitori BNT162b2 hanno riportato più reazioni locali ed eventi sistemici rispetto ai ricevitori placebo. Le reazioni e gli eventi riportati sono stati generalmente da lievi a moderati, della durata da 1 a 2 giorni. Il dolore al sito di iniezione è stata la reazione locale più comune, verificatasi nel 71-74% dei ricevitori il vaccino. **(Figura 34)**

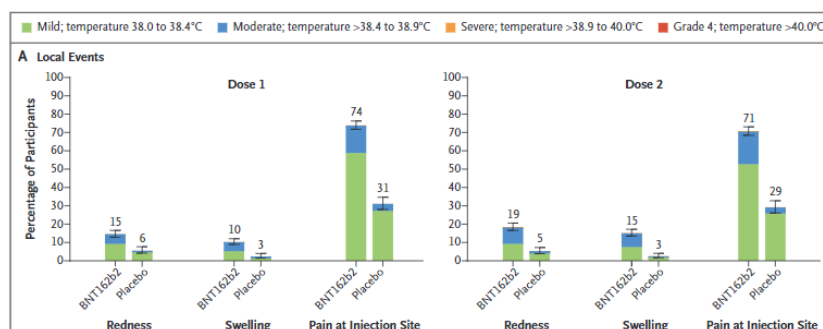


Figura 34: confronto delle reazioni locali tra i bambini ricevitori il vaccino e i bambini ricevitori placebo

Stanchezza e cefalea sono stati gli eventi sistemici più frequentemente riportati **(Figura 35)**. Le frequenze di affaticamento, mal di testa e brividi erano simili tra i ricevitori BNT162b2 e placebo dopo la prima dose ed erano più frequenti tra i ricevitori il vaccino rispetto a quelli ricevitori placebo dopo la seconda dose. In generale gli eventi sistemici sono stati segnalati più frequentemente dopo la seconda dose.

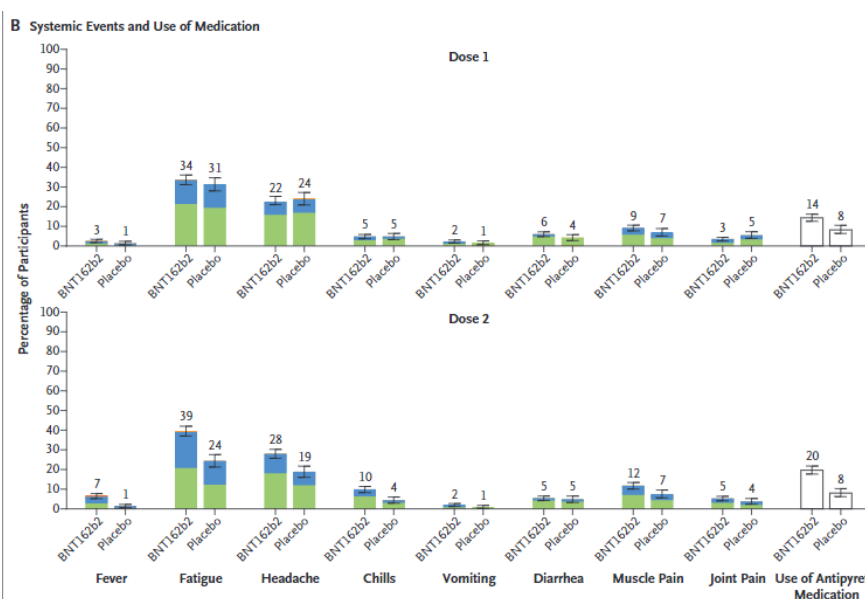


Figura 35: confronto degli eventi sistemici tra i bambini ricevitori il vaccino e i bambini ricevitori il placebo

Immunogenicità. I GMT (geometric mean ratio) sierici neutralizzanti dopo un mese dalla seconda dose di BNT162b2 erano 1198 nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni e 1147 nei ragazzi tra 16 e 25 anni; i GMT tra i riceventi placebo erano 11 e 10.

Efficacia. Tra i partecipanti senza evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2, si sono verificati tre casi di Covid-19 tra i riceventi il vaccino e 16 casi tra i riceventi il placebo. (Figura 36)

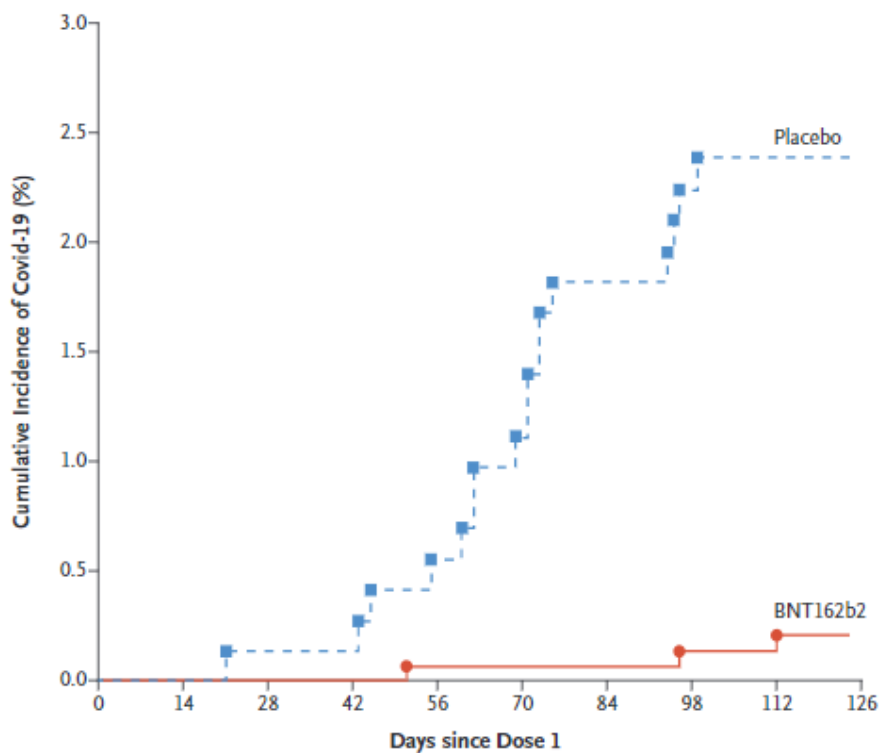


Figura 36: incidenza dei casi di Covid-19 nei bambini vaccinati e non vaccinati

Conclusioni. Due dosi da 10 µg del vaccino BNT162b2 somministrate a 21 giorni di distanza sono risultate sicure, immunogene e efficaci al 90,7% contro Covid-19 nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni. ⁸⁵

9.3 Reazioni avverse dopo la vaccinazione anti-Covid

Il 29 ottobre 2021, la Food and Drug Administration (FDA) ha modificato l'autorizzazione all'uso di emergenza per il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 per estenderne l'uso ai bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, somministrandolo in due dosi a distanza di tre settimane. Per controllare ulteriormente la sicurezza del vaccino nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, il CDC ha esaminato gli eventi avversi dopo aver ricevuto il vaccino Pfizer segnalati al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), un sistema di sorveglianza passiva della sicurezza del vaccino co-gestito da CDC e FDA, e gli eventi avversi sulla salute segnalati a v-safe, un sistema volontario di sorveglianza basato su comunicazioni tramite smartphone per gli eventi avversi dopo la vaccinazione Covid-19. Sulla base di 8,7 milioni di dosi di Pfizer che sono state somministrate a bambini tra 5 e 11 anni, VAERS ha ricevuto 4.249 segnalazioni di eventi avversi dopo la vaccinazione, 4.149 (97,6%) delle quali non erano gravi. Inoltre, tramite v-safe sono state studiate le segnalazioni riferite a 42.504 bambini con una percentuale del 57,5% reazioni locali e il 40,9% di reazioni sistemiche. I risultati di questo rapporto sono simili ai dati sulla sicurezza degli studi di pre-autorizzazione per il vaccino. Dal rapporto emerge che:

- Le reazioni locali (57,5%) e sistemiche (40,9%) dopo aver ricevuto la dose 2 di vaccinazione, sono state segnalate meno frequentemente rispetto alle reazioni tra bambini e adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni (locale 62,4%, sistemico 63,4%).
- Quattordici vaccinati sono stati ricoverati in ospedale dopo la vaccinazione. Tuttavia, non è stato possibile determinare se l'ospedalizzazione fosse la conseguenza della vaccinazione.
- La miocardite è un evento avverso raro e grave che è stato associato ai vaccini Covid-19 a base di mRNA; i tassi di segnalazione per la miocardite associata a

vaccino appaiono più elevati tra i maschi di età compresa tra 12 e 29 anni. Ad oggi la miocardite tra i bambini di età compresa tra 5 e 11 anni appare molto rara.⁸⁶

9.4 Situazione in Italia

Secondo il parere della Commissione Tecnico Scientifica di AIFA, “sebbene l’infezione da SARS-CoV-2 sia sicuramente più benigna nei bambini, in alcuni casi essa può essere associata a conseguenze gravi, come il rischio di sviluppare la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-c), che può richiedere il ricovero in terapia intensiva”. Inoltre, la CTS sottolinea che “oltre all’efficacia nel prevenire il contagio e le relative conseguenze, la vaccinazione comporta benefici quali la possibilità di frequentare la scuola e condurre una vita sociale connotata da elementi ricreativi ed educativi, che sono particolarmente importanti per lo sviluppo psichico e della personalità in questa fascia di età”. “Oltre ai benefici diretti, la vaccinazione dei bambini comporterebbe un aumento della copertura vaccinale dell’intera popolazione e, quindi, una maggiore protezione anche per i soggetti più fragili di tutte le età, soprattutto se conviventi con i bambini”.⁸⁷

Sul sito del governo italiano sono riportati i dati riguardo alla vaccinazione, divisi per fasce di età (**Figura 37**). Al giorno 23 maggio 2022 i dati sono i seguenti:



Figura 37: dati somministrazione vaccini nei bambini in Italia⁸⁸

CAPITOLO 10: LE DONNE IN GRAVIDANZA E LE VACCINAZIONI

Sono stati osservati notevoli successi nell'immunizzazione anche nel campo della salute riproduttiva. A livello internazionale, i programmi che utilizzano un approccio di immunizzazione materna hanno avuto un grande impatto sull'abbassamento dei tassi di tetano neonatale.⁸⁹

Influenza. L'esposizione all'influenza è comune e colpisce circa l'11% delle donne in gravidanza.⁹⁰ La vaccinazione antinfluenzale è la strategia più efficace per la prevenzione dell'influenza durante la gravidanza; numerosi studi documentano l'immunogenicità e la sicurezza della vaccinazione materna.⁹¹ In un importante studio randomizzato controllato, pubblicato nel 2008, Zaman e colleghi hanno dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale materna conferisce protezione neonatale contro l'influenza, presumibilmente a causa del passaggio transplacentare degli anticorpi IgG materni al feto.⁹²

Sulla base dei benefici e della sicurezza ben documentati della vaccinazione antinfluenzale materna, questo tipo di vaccinazione annuale è raccomandata dall'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) e dall'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) per tutte le donne in gravidanza o che potrebbero rimanere incinte durante la stagione influenzale.⁹³

Difterite, tetano e pertosse. La pertosse è una malattia batterica altamente infettiva che provoca un'infezione respiratoria acuta con tre fasi. Gli adulti possono sviluppare sintomi di pertosse, ma la stragrande maggioranza della malattia da pertosse colpisce i neonati di età inferiore ai 3 mesi che sono più suscettibili a questa infezione.⁹⁴ Per i neonati non è prevista la somministrazione di vaccinazioni prima dei 2 mesi di età e, fino a quel momento, dipendono in modo critico dall'immunità dei membri della famiglia e di altri operatori sanitari. A partire dal 2006, l'ACIP ha raccomandato la vaccinazione delle donne dopo il

parto e di tutti gli altri familiari e operatori sanitari che non avevano precedentemente ricevuto il vaccino al fine di proteggere il neonato. Questa strategia è nota come “cocooning” ed è basata sui dati secondo cui tre quarti dei bambini infetti sembrano avere contratto la pertosse da familiari stretti.⁹⁵

Le raccomandazioni più attuali consigliano a tutte le donne in gravidanza di ricevere una dose di Tdap (Vaccino per tetano, difterite e pertosse) durante la gravidanza in corso, indipendentemente dalla precedente storia di immunizzazione. La vaccinazione è accettabile a qualsiasi età gestazionale, ma in modo ottimale tra 27 e 36 settimane per massimizzare il trasferimento degli anticorpi al feto. Queste linee guida sono supportate da ACOG e dall’American Academy of Pediatrics (AAP). Se Tdap non viene ricevuto durante la gravidanza e non è stato precedentemente fornito, deve essere somministrato immediatamente dopo il parto.^{96,97}

Oltre all’influenza e alla pertosse, il programma di vaccinazione dei Center for Disease Control and Prevention (CDC) identifica le vaccinazioni che possono essere somministrate in sicurezza durante la gravidanza in base ai fattori di rischio individuali.⁹⁸

10.1 Accettazione del vaccino

Nonostante ACIP, ACOG e AAP, raccomandino vivamente le vaccinazioni in gravidanza, la richiesta del vaccino da parte di donne incinte non è ottimale. Le stime sulla copertura del vaccino antinfluenzale delle donne in gravidanza sono state storicamente e costantemente basse, intorno al 15%.⁹⁹ I tassi di vaccinazione sono aumentati durante la pandemia H1N1 del 2009 a circa il 45-50% della popolazione. Sebbene incoraggianti, tali stime sulla copertura vaccinale delle donne in gravidanza rimangono molto al di sotto della percentuale dell’80% ritenuta ideale.¹⁰⁰

Studi nazionali e internazionali hanno dimostrato che la vaccinazione è meno probabile nelle donne in gravidanza con uno status socio-economico inferiore, con un livello di

istruzione inferiore e nelle donne appartenenti a minoranze etniche.¹⁰¹⁻¹⁰³ In numerosi studi, una delle ragioni principali per la diminuzione dell'immunizzazione contro l'influenza o la pertosse durante la gravidanza è la preoccupazione che il vaccino possa danneggiare il bambino; sottolineare i benefici dell'immunizzazione materna, inclusa la sicurezza e l'assenza di danni al feto, dovrebbe aiutare a ridurre il pericolo percepito delle vaccinazioni materne.¹⁰⁴

10.2 Vaccinazione anti-Covid

La gravidanza è uno stato di alterata immunità e funzione endocrina per consentire la gestazione e il parto. Questo cambiamento negli stati immunitari ed endocrini durante la gravidanza promuove una vulnerabilità a gravi complicazioni causate da agenti infettivi, inclusa l'infezione da SARS-CoV-2. In particolare, le pazienti in gravidanza che hanno contratto il Covid-19 hanno una probabilità tre volte maggiore di essere ricoverate in un'unità di terapia intensiva, ricevere supporto ventilatorio o ossigenazione extra corporea e morire, rispetto alle donne in gravidanza non infette.¹⁰⁵ Inoltre se la madre è infetta da SARS-CoV-2 sono più probabili complicazioni ostetriche e parto pretermine, aumentando così la possibilità di problemi di salute a lungo termine sia per la madre che per il neonato.¹⁰⁶

10.3 Studi sui vaccini

A causa della novità e dell'efficacia incerta dei vaccini mRNA Covid-19, la gravidanza era un criterio di esclusione dagli studi clinici effettuati. Date le gravi conseguenze della malattia Covid-19 in gravidanza, molte società sanitarie e organizzazioni governative hanno iniziato a sostenere la somministrazione del vaccino in gravidanza per la salute delle pazienti incinte e dei bambini non ancora nati. L'American Society for Reproductive

Medicine (ASRM), l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) hanno sostenuto la vaccinazione, in conformità con l'Advisory Committee for Immunization Practices e con il Centro per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie CDC.¹⁰⁷

Le donne in gravidanza possono essere vaccinate contro il Covid-19 in quanto i vaccini offrono una forte protezione contro malattie gravi, ospedalizzazione e morte.¹⁰⁸ Le prove a sostegno dei vaccini confermano quanto segue:

- Nessuno dei vaccini Covid-19 contiene virus vivi; non sussiste quindi il pericolo di contrarre la malattia, né per la madre né per il feto.
- I dati sulla sicurezza dei vaccini a mRNA (Moderna e Pfizer) rassicurano sulla salute della donna e del bambino.
- La vaccinazione durante la gravidanza crea anticorpi che potrebbero proteggere il bambino. Gli anticorpi prodotti dalla donna sono stati ritrovati nel sangue del cordone ombelicale e ciò significa che la vaccinazione contro il Covid-19 durante la gravidanza potrebbe aiutare a proteggere i bambini.¹⁰⁹

10.4 Vaccinazione anti-Covid-19 e allattamento

Uno dei benefici dell'allattamento è l'immunizzazione passiva del neonato che si realizza con la secrezione degli anticorpi materni direttamente nel latte. Gli anticorpi secreti nel latte materno, in particolare le immunoglobuline IgA che sono quelle più rappresentate, mediano un ruolo protettivo soprattutto a livello delle mucose del neonato, in particolare contro infezioni intestinali. Un altro meccanismo di immunizzazione passiva del neonato è rappresentato dal trasporto placentare di anticorpi IgG prodotti dopo la vaccinazione

durante la gravidanza. Tali anticorpi mediano la protezione del nascituro fino al terzo mese dopo il parto. ¹¹⁰

Uno studio di coorte, condotto in Israele su 84 donne in allattamento che avevano scelto di vaccinarsi con Comirnaty, ha evidenziato la presenza nel latte materno di anticorpi IgA nel 62% dei campioni prelevati a due settimane dalla prima dose; inoltre il titolo di anticorpi IgA è aumentato (86%) nella settimana successiva alla somministrazione della seconda dose. ¹¹¹

10.5 Studio sulla vaccinazione anti-Covid-19 e gravidanza

Nonostante le preoccupazioni iniziali dovute principalmente alla mancanza di disponibilità di dati di immunogenicità, efficacia e sicurezza dei vaccini nelle donne in gravidanza, è apparsa evidente la necessità di vaccinare tale popolazione alla luce anche dei rischi legati all'insorgenza della malattia Covid-19 per la madre o per il feto. Infatti, le pazienti in gravidanza affette da Covid-19 sintomatico sembrano essere a maggior rischio di malattia grave rispetto alle pazienti non in stato di gravidanza, soprattutto in presenza di comorbilità.¹¹²

Il 7 gennaio 2022, il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha pubblicato i risultati di uno studio volto ad analizzare e confrontare il rischio di parto pretermine e SGA (età gestazionale ridotta) dopo la vaccinazione rispetto a donne non vaccinate, utilizzando i dati provenienti da otto strutture sanitarie tramite il sistema Vaccine Safety Datalink (VSD). Lo studio ha coinvolto 46.079 donne in gravidanza con età compresa tra i 16 e i 49 anni che hanno ricevuto la vaccinazione in tempi diversi:

- L'1,7% delle donne ha ricevuto il vaccino nel primo trimestre di gravidanza
- Il 36,5% durante il secondo trimestre
- Il 61,8% durante il terzo trimestre.

Sono stati somministrati i seguenti vaccini:

- Vaccino Comirnaty nel 54,4% dei casi
- Vaccino Spikevax nel 41,4%
- Vaccino Janssen nel 4,2% dei casi.

A conclusione dello studio condotto risulta che il rischio di parto pretermine o SGA alla nascita non è associato alla somministrazione dei vaccini contro Covid-19 in quanto l'andamento dei casi rispecchia quello delle donne non vaccinate.¹¹³

10.6 Disposizioni finali sui vaccini nelle donne in gravidanza

Le evidenze scientifiche ad oggi disponibili mostrano un buon profilo di sicurezza dei vaccini a mRNA per la prevenzione del Covid-19 nelle donne in gravidanza, supportando e incentivando la vaccinazione in tale categoria di popolazione. Attualmente la vaccinazione anti-Covid-19 è indicata sia in gravidanza che in allattamento, in accordo alle posizioni in merito delle Società Scientifiche e alle Autorità Regolatorie sia nazionali che internazionali. In aggiunta, l'OMS attualmente raccomanda l'immunizzazione contro il Covid-19 soprattutto nei casi in cui i benefici della vaccinazione nella donna in gravidanza superino i rischi potenziali, quali per esempio il rischio di sviluppare una malattia grave o in caso di comorbidità. Al contempo, sempre l'OMS raccomanda la vaccinazione in allattamento così come nel resto della popolazione generale. Infine, per quelle donne che desiderano concepire, non vi sono evidenze che suggeriscano che i vaccini anti-Covid-19 possano influenzare negativamente la fertilità e, pertanto, in tali casi la vaccinazione non dovrebbe essere rimandata.⁵⁶

CAPITOLO 11: PASSAGGIO DELLA MALATTIA DALLA MADRE AL FIGLIO

Considerato che per alcune infezioni virali come il virus Zika o il virus Ebola è possibile una trasmissione materno-fetale, è normale porsi il dubbio riguardo al probabile passaggio transplacentare del virus Covid-19.^{114,115}

11.1 Trasmissione verticale

La trasmissione materno-fetale delle malattie virali solitamente avviene tramite via ematogena in quanto il virus, circolante nel flusso sanguigno materno, entra nella placenta e raggiunge il feto.¹¹⁶ Da uno studio effettuato presso l'ospedale Bolognini di Seriate (Bergamo) pubblicato a luglio 2020 emerge che il rischio del passaggio transplacentare, nei primi mesi di epidemia, sia da escludere. L'ospedale Bolognini è stato uno dei primi centri direttamente coinvolto nella gestione della nuova malattia; di conseguenza si sono presentati casi di gravidanze sospettate o affette da infezione da Covid-19. L'analisi ha preso in considerazione quattro donne in gravidanza giunte in ospedale con sintomi quali febbre, tosse, desaturazione e difficoltà respiratorie, riconducibili all'infezione da SARS-CoV-2. Nonostante le donne in gravidanza abbiano avuto bisogno di farmaci e in alcuni casi di supporto ventilatorio, tutti e quattro i neonati sono nati senza complicazioni.¹¹⁷

Grazie a studi più recenti è stato possibile capire che il rischio di trasmissione di SARS-CoV-2 da madre a figlio è molto basso, ma in alcuni casi possibile. Fortunatamente sono meno del 2% i bambini nati da donne con Covid-19 che sono risultati positivi al momento della nascita.¹¹⁸ Questa possibilità è molto remota tant'è che il Ministero della Salute ricorda che, nel caso di gestanti positive, non è necessario ricorrere al parto cesareo oppure separare il bambino dalla madre o utilizzare il latte artificiale.¹¹⁹

11.2 Presentazione di casi clinici di infezione intrauterina

Con il diffondersi dell'epidemia a livello internazionale è stato possibile analizzare una coorte di pazienti più ampia. Un'analisi retrospettiva ha preso in esame diversi casi ad opera di un gruppo multinazionale di 19 specialisti perinatali provenienti da cinque paesi (fra cui docenti dell'Università degli Studi di Brescia e dottori dell'Unità di Patologia dell'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo).

11.2.1 Caso clinico 1

Il caso riguarda una donna incinta di 23 anni ricoverata in ospedale a 35 settimane di gestazione con sintomi quali febbre, tosse ed espettorazione. La donna è risultata affetta da SARS-CoV-2 e tre giorni dopo il ricovero, a seguito di complicazioni, è stato eseguito il parto cesareo urgente. La donna ha partorito un neonato maschio di 2540 g che è stato rianimato immediatamente e ricoverato in terapia intensiva neonatale. Dopo un'ora, tramite tampone rettale e analisi sia del sangue neonatale che del liquido di lavaggio bronco-alveolare, anche al neonato è stata diagnosticata la positività a Covid-19.¹²⁰

11.2.2 Caso clinico 2

Il caso riguarda una donna incinta di 38 anni con diabete di tipo 2 insulino-dipendente e obesità che si è presentata in ospedale a 35 settimane di gestazione a causa della diminuzione dei movimenti fetali. Alla donna, che cinque giorni prima del ricovero aveva manifestato sintomi respiratori e anoressia in peggioramento, è stata diagnosticata l'infezione da Covid-19 tramite tampone. Visto l'aggravarsi della situazione è stato indotto un parto vaginale: il neonato è nato morto. In seguito, è stato eseguito un tampone a livello placentare che ha confermato la positività per SARS-CoV-2.¹²⁰

11.3 Passaggio degli anticorpi dalla madre al figlio

Il Ministero della Salute invita vivamente tutte le donne in gravidanza a sottoporsi alla somministrazione del vaccino, per proteggere sé stesse e il neo-nascituro.¹¹⁹ Il consiglio ministeriale si basa sui risultati di diversi studi condotti sulle donne in gravidanza. Uno di questi è stato sviluppato da Beharier e Maro et al. ed ha preso in esame le risposte materne e neonatali al vaccino mRNA Pfizer BNT162b2 in un campione di donne in gravidanza israeliane. Tra aprile 2020 e marzo 2021 sono stati raccolti campioni di sangue materno e di sangue dei cordoni ombelicali provenienti da 1094 partecipanti, pazienti di otto diversi ospedali in Israele. I campioni sono stati suddivisi in tre gruppi:

- 105 campioni di donne vaccinate;
- 94 campioni di donne non vaccinate e risultate positive a SARS-CoV-2;
- 895 campioni di donne non vaccinate senza previa documentazione sull'infezione.

Gli autori dello studio per individuare i partecipanti con una precedente infezione e riconoscere l'immunità indotta dalla vaccinazione hanno ricercato, sia nel siero materno che in quello neonatale, gli anticorpi IgG e IgM contro al dominio S1, al dominio S2, al dominio di legame del recettore (RBD) e gli antigeni del nucleocapside (N). Per discriminare i soggetti con infezione da SARS-CoV-2 da quelli vaccinati si è valutata la presenza dell'anticorpo anti-N e dell'anticorpo anti-RBD.

- L'anticorpo anti-N era presente solo nei soggetti con infezione da Covid-19;
- L'anticorpo anti-RBD era presente sia nei soggetti infettati che in quelli vaccinati.¹²¹

Trasferimento madre-feto. I dati hanno mostrato un forte aumento della risposta umorale IgG materna contro S1, S2 e RBD in pazienti non infetti dopo la vaccinazione. Queste

immunoglobuline sono state prontamente trasferite al feto attraverso la placenta, portando a un titolo anticorpale anti-SARS-CoV-2 sostanziale nel flusso sanguigno neonatale entro 14 giorni dalla prima dose di vaccino. Inoltre, nelle donne che si stavano riprendendo dall'infezione da SARS-CoV-2, contratta nel secondo trimestre, gli anticorpi anti-Covid-19 sia materni che nel sangue del cordone ombelicale sono rimasti elevati al momento del parto. (Figura 38)

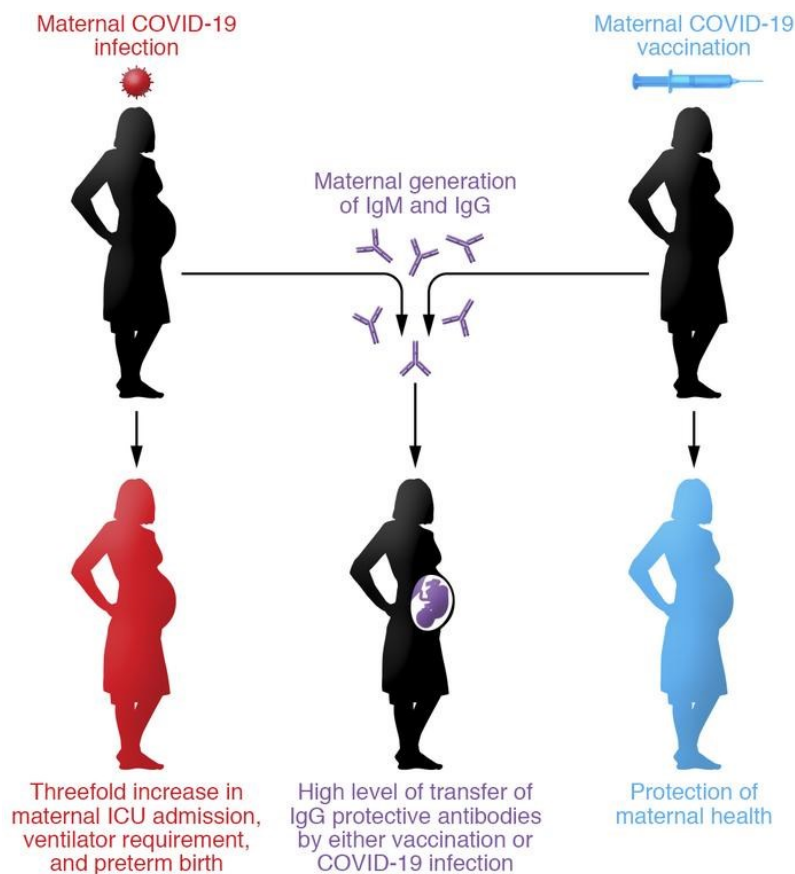


Figura 38: passaggio degli anticorpi da madre a figlio

Le IgG sono l'unica classe di anticorpi che viene trasferita attivamente dalla madre al feto attraverso la placenta mediante un trasporto attivo, che coinvolge il recettore FC neonatale, fornendo protezione contro SARS-CoV-2 al neonato durante i primi mesi di vita. ¹⁰⁹

CAPITOLO 12: ESPERIENZA DELL'OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII DI BERGAMO RELATIVA ALLA NUOVA MALATTIA EMERGENTE

La Provincia di Bergamo, che è stata colpita ampiamente dall'epidemia di SARS-CoV-2, rappresenta un osservatorio naturale delle manifestazioni del virus nella popolazione. È ormai noto come nei bambini il coinvolgimento respiratorio da parte di SARS-CoV-2 abbia un decorso benigno; nonostante ciò dalla seconda metà di marzo 2020, presso l'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo si sono presentati casi di bambini con febbre elevata e remittente associata in misura variabile a rash cutaneo e/o palmo plantare, congiuntivite e mucosite (**Figura 39**)

Ai primi pazienti che si sono presentati presso l'ospedale è stata da subito diagnosticata la malattia di Kawasaki.¹²²



Figura 39: manifestazioni pazienti dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII

1. *Rash cutaneo*
2. *Rash palmo plantare*
3. *Congiuntivite*
4. *mucosite*

12.1 Malattia di Kawasaki

La malattia di Kawasaki (MK) è una vasculite sistemica che colpisce prevalentemente i bambini di età inferiore a 5 anni e la cui prognosi dipende dal coinvolgimento delle arterie coronarie. La diagnosi di MK si basa su dei criteri accettati a livello internazionale tra cui febbre superiore a 38°C della durata di almeno cinque giorni e presenza di almeno quattro tra i seguenti segni clinici: alterazioni delle estremità (arrossamento del palmo delle mani e/o della pianta dei piedi), esantema polimorfo, congiuntivite bilaterale non essudativa, alterazioni del cavo orale (lingua a fragola) e linfadenopatia laterocervicale monolaterale. Della MK esistono forme tipiche con febbre e almeno quattro criteri clinici, forme incomplete con febbre e meno di quattro criteri clinici e forme atipiche caratterizzate da febbre e sintomi che si rilevano meno frequentemente come artrite, meningiti asettiche, epatiti, vomito, diarrea e dolori addominali. Nella MK si distinguono tre fasi di decorso:

- Fase acuta (durata 1-2 settimane) con presenza della febbre e degli altri segni acuti di malattia.
- Fase subacuta (durata fino alla 4 settimana) con risoluzione della febbre e degli altri segni iniziali. Si può però avere desquamazione cutanea delle dita di mani e piedi, aumento del numero di piastrine circolanti e possibile sviluppo di aneurismi coronarici.
- Fase di convalescenza (dalla 5 alla 8 settimana) con scomparsa di tutti i segni clinici di malattia fino alla normalizzazione degli indici infiammatori.¹²³

Trattamento. Tutti i pazienti, essendo stati classificati come affetti da malattia di Kawasaki, sono stati trattati secondo il protocollo terapeutico dell'AHA (American Heart Association). Nei pazienti a rischio di immunoglobulina-resistenza secondo lo score di Kobayashi e nei casi in cui la diagnosi risulti complicata, sono state somministrate:

immunoglobuline endovena a 2g/kg, acido acetilsalicilico a dosaggio infiammatorio (30-50 mg/kg/die) e metilprednisolone a 2 mg/kg/die.¹²²

12.2 Correlazione con Covid-19

La presenza di più casi ravvicinati ha fatto scattare l'allarme che vi potesse essere una correlazione con l'epidemia di SARS-CoV-2 in corso, visto che l'incidenza di malattia di Kawasaki negli anni precedenti era molto inferiore (**Figura 40**)

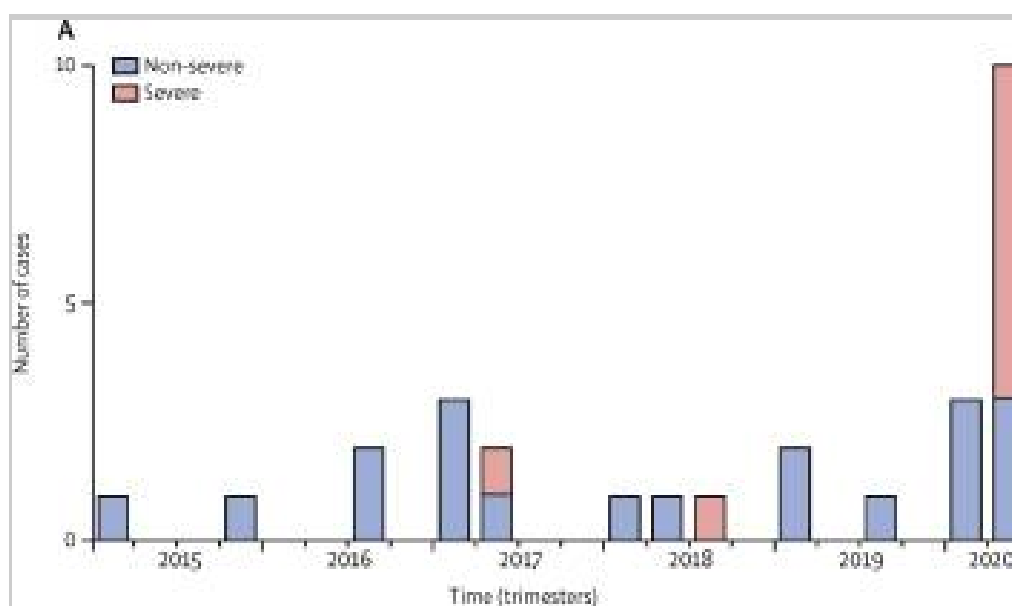


Figura 40: incidenza della malattia di Kawasaki negli anni¹²⁴

A metà aprile 2020 la diagnosi di MK era già stata fatta per almeno 10 bambini di età media di 7 anni e mezzo: cinque presentavano una forma classica e cinque una forma incompleta.

I segni clinici più rappresentati erano:

- Congiuntivite al 100%
- Rash cutaneo al 90%
- Mucosite al 70%

- Alterazioni alle estremità al 50%
- Diarrea al 60%
- Segni meningei al 40%.

Fra i parametri di laboratorio spiccava il marcato aumento di indici di flogosi: la PCR (proteina C reattiva) nel 60% dei casi era oltre i 20 mg/dL e i neutrofili oltre l'80% nella maggior parte dei casi. La presenza di queste alterazioni di laboratorio ha suggerito una connessione con l'infezione da SARS-CoV-2 in quanto queste alterazioni si osservavano anche nei pazienti adulti con Covid-19. La conferma dell'associazione tra la MK e l'infezione da SARS-CoV-2 è arrivata dal riscontro di sierologia positiva in 8 pazienti su 10. Poche settimane dopo la diffusione dell'epidemia nella provincia di Bergamo, altre province italiane e altre città del mondo tra cui Londra, Parigi e New York hanno assistito alla diffusione incontrollata del virus e all'insorgere, nei pazienti pediatrici, di forme infiammatorie sistemiche.¹²²

12.3 Studio di coorte

Sono state esaminate retrospettivamente le note dei pazienti con diagnosi di malattia di Kawasaki ricoverati presso l'Unità Pediatrica Generale dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII (Bergamo), tra il 1° gennaio 2015 e il 20 aprile 2020. I pazienti con presentazioni simili a Kawasaki sono stati definiti secondo i criteri del 2017 dell'American Heart Association, includendo sia il tipo classico (febbre da almeno cinque giorni più quattro criteri clinici) che i tipi incompleti (febbre da almeno cinque giorni e due/tre sintomi clinici). I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base alla data di presentazione: gruppo 1 che si è presentato durante i 5 anni precedenti l'epidemia locale di SARS-CoV-2 (cioè dal 1° gennaio 2015 al 17 febbraio 2020), e il gruppo 2, presentatosi successivamente (dal 18 febbraio al 20 aprile 2020).

Valutazione clinica e di laboratorio. I dati sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche dell'ospedale e includevano dati demografici, sintomi e anamnesi, contatto con casi confermati o sospetti di Covid-19, segni vitali e dati di laboratorio (es: conta leucocitaria, conta linfocitaria, attività natural killer, concentrazioni di interleuchina 6).

Conferma dell'infezione da SARS-CoV-2. I pazienti e gli operatori sanitari sono stati sottoposti a campionamento con tampone nasofaringeo e orofaringeo testando l'acido nucleico SARS-CoV-2 utilizzando il dosaggio PCR della trascrittasi inversa. I pazienti diagnosticati più recentemente sono stati sottoposti a un test per la rilevazione quantitativa degli anticorpi SARS-CoV-2.

Trattamento. Il trattamento dei pazienti viene fatto in base al punteggio di Kobayashi, seguendo quanto riportato dallo studio RAISE.¹²⁵ A tutti i pazienti viene somministrata immunoglobulina per via endovenosa a 2 g/kg. Nei pazienti con punteggio inferiore a 5 Kobayashi viene somministrata anche aspirina a 50-80 mg/kg al giorno per 5 giorni mentre quelli con punteggio superiore a 5 Kobayashi sono trattati con aspirina a 30 mg/kg al giorno più metilprednisolone a 2 mg/kg al giorno per cinque giorni, seguiti da una riduzione graduale del metilprednisolone nell'arco di due settimane.¹²⁴

Risultati. Sono stati messi a confronto i due gruppi (**Figura 41**):

- Gruppo 1: costituito da 19 bambini a cui è stata diagnosticata la malattia di Kawasaki tra il 1° gennaio 2015 e il 17 febbraio 2020
- Gruppo 2: 10 bambini a cui è stata diagnosticata la malattia di Kawasaki a seguito dell'epidemia di Covid-19, esattamente tra 18 febbraio e 20 aprile 2020

| | Group 1 | Group 2 | | | |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| Time of presentation | Until February, 2020 | March-April, 2020 | Sodium, mEq/L | 134.7 (1.6) | 130.8 (3.9) |
| Number of patients | 19 | 10 | AST, U/L | 120 (218) | 87 (70) |
| Age at onset, years | 3.0 (2.5) | 7.5 (3.5) | ALT, U/L | 92 (122) | 119 (217) |
| Incidence | 0.3 per month | 10 per month | Ferritin, ng/mL | 187 (89) | 1176 (1032) |
| Sex | NA | NA | Triglycerides, mg/dL | .. | 239 (108) |
| Female | 12 | 3 | Fibrinogen, mg/dL | 543 (300) | 621 (182) |
| Male | 7 | 7 | D-dimer, ng/mL | 3244 (943) | 3798 (1318) |
| Incomplete Kawasaki disease | 6/19 (31%) | 5/10 (50%) | CPK, IU/L | 61 (28) | 85 (64) |
| CRP, mg/dL | 16.3 (8.0) | 25 (15.3) | Troponin I, ng/L | .. | 1004 (1862) |
| ESR, mm/h | 82 (29) | 72 (24) | proBNP, ng/L | .. | 1255 (929) |
| White cell count, $\times 10^9$ per L | 19.4 (6.4) | 10.8 (6.1) | Kobayashi score ≥ 5 | 2/19 (10%) | 7/10 (70%) |
| Neutrophils | 71.9% (17.2) | 84.5% (5.7) | MAS ¹⁸ | 0/10 (0%) | 5/10 (50%) |
| Lymphocytes, $\times 10^9$ per L | 3.0 (1.8) | 0.86 (0.4) | KDSS ¹⁴ | 0/10 (0%) | 5/10 (50%) |
| Haemoglobin, g/dL | 10.8 (2.0) | 11 (1.2) | Abnormal echocardiography | 2/19 (10%) | 6/10 (60%) |
| Platelets, $\times 10^9$ per L | 457 (96) | 130 (32) | Adjunctive steroid treatment | 4/19 (16%) | 8/10 (80%) |
| Albumin, g/dL | 3.3 (0.5) | 3.2 (0.3) | Inotropes treatment | 0/19 (0%) | 2/10 (20%) |
| | | | Response to treatment | 19/19 (100%) | 10/10 (100%) |

Figura 41: differenze tra i due gruppi di pazienti

Le differenze principali che sono emerse dal confronto sono:

- **Incidenza della malattia.** Il gruppo 1 comprendeva 19 pazienti con diagnosi in 5 anni, mentre il gruppo 2 comprendeva 10 pazienti con diagnosi in 1 mese: l'incidenza era quindi di 0,3 al mese contro 10 al mese.
- **Età media.** L'età media all'esordio era di 3,0 anni per il gruppo 1 rispetto a 7,5 anni per il gruppo 2.
- **Coinvolgimento cardiaco.** Le complicazioni cardiovascolari sono state maggiori nel gruppo 2 (6 casi su 10) rispetto al gruppo 1 (2 casi su 19). I biomarcatori cardiaci, inclusi pro-BNP e i livelli di troponina, sono estremamente elevati rispetto ai pazienti a cui è stata diagnosticata la patologia prima di febbraio 2020, e indicano insufficienza cardiaca e danno miocardico.
- **KDSS.** La KDSS (Kawasaki Disease Shock Syndrome) è una forma grave della malattia di Kawasaki che si caratterizza per ipotensione, segni e sintomi di scarsa perfusione e uno stato di shock.¹²⁶ Questa forma grave era presente in 5 dei 10

bambini ricoverati nel periodo dell'epidemia mentre non si era verificata nei bambini del gruppo 1.

- **MAS.** La sindrome d'attivazione macrofagica (MAS) è caratterizzata dall'attivazione esagerata dei macrofagi che portano ad una reazione autoimmune, andando ad attaccare anche le cellule sane.¹²⁷ Come per la KDSS, anche la MAS si era verificata solo nei bambini del gruppo 2, con un'incidenza del 50% (5 casi su 10).
- **Necessità di un trattamento steroideo aggiuntivo.** Il trattamento steroideo aggiuntivo è risultato necessario per 3 bambini su 19 del gruppo 1 e per 8 bambini su 10 del gruppo 2. Questo trattamento aggiuntivo viene effettuato per ridurre il rischio di CAA (Coronary Artery Aneurism).^{126,128}

Conclusioni. In questo studio, le caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti con malattia di Kawasaki, diagnosticata durante la pandemia di Covid-19, sembrano differire dalla coorte storica di pazienti. L'evidenza del contatto con il virus è stata confermata dalla presenza di anticorpi contro SARS-CoV-2 in otto pazienti su dieci del gruppo 2. Solo due di questi pazienti però sono risultati positivi con tampone nasofaringeo e orofaringeo per SARS-CoV-2. Questo riscontro e la positività degli anticorpi IgG suggeriscono un esordio tardivo della malattia rispetto all'infezione primaria, a causa della risposta immunitaria dell'ospite.

Tutti questi risultati e considerazioni supportano l'ipotesi che la risposta immunitaria al SARS-CoV-2 sia responsabile di una malattia simile a Kawasaki nei pazienti suscettibili.¹²⁸

CAPITOLO 13: MIS-C, LA SINDROME MULTI INFIAMMATORIA SISTEMICA

Nella comunità scientifica il dibattito è ancora acceso: alcuni esperti ritengono che la MIS-c rientri nello spettro della sindrome di Kawasaki, rappresentandone l'estremo più severo; altri, invece, sostengono si tratti di due malattie distinte.¹²⁹

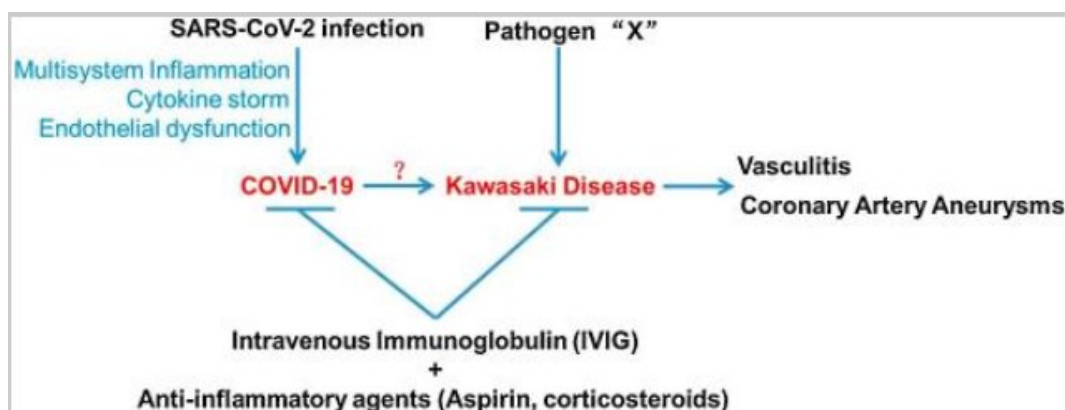


Figura 42: correlazione tra Covid-19 e Malattia di Kawasaki¹³⁰

MIS-c e MK, tuttavia, differiscono per diverse caratteristiche cliniche: complicazioni gastrointestinali, shock e coagulopatia sono più comuni nei pazienti con MIS-c, ma sono insoliti nella MK classica. Inoltre, la MK è più comune nei bambini sotto a 5 anni mentre la MIS-c è più comune nei bambini più grandi. Nella seconda metà di aprile 2020 è stata descritta per la prima volta una nuova sindrome in bambini e adolescenti denominata “sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini” (MIS-c) con probabile relazione con l’infezione da SARS-CoV-2. Le prime segnalazioni sono emerse nel Regno Unito e in Italia.^{131,132}

A livello internazionale non vi era ancora un consenso unanime né sulla denominazione né sui criteri diagnostici della malattia infiammatoria scatenata dal coronavirus. Di conseguenza, il 14 maggio 2020, i Centers for Disease Control (CDC) statunitensi hanno emanato un “Official Health Advisory” su “Mulyisystem Infiammatory Syndrome in

Children Associated with Coronavirus Disease 2019” (**Figura 43**). La definizione di caso comprende la presenza contemporanea dei seguenti criteri:

- Età inferiore a 21 anni, febbre superiore ai 38°C e per almeno 24 ore, marker flogistici, gravità clinica della patologia che richiede il ricovero ospedaliero, interessamento di più organi (almeno due tra cui cuore, reni, sistema respiratorio, gastrointestinale, nervoso, cutaneo e/o ematologico)
- Assenza di plausibili diagnosi alternative
- Positività attuale o recente all’infezione da SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, sierologia o test per gli antigeni, oppure esposizione a Covid-19 entro 4 settimane prima dello sviluppo dei sintomi. ¹²³

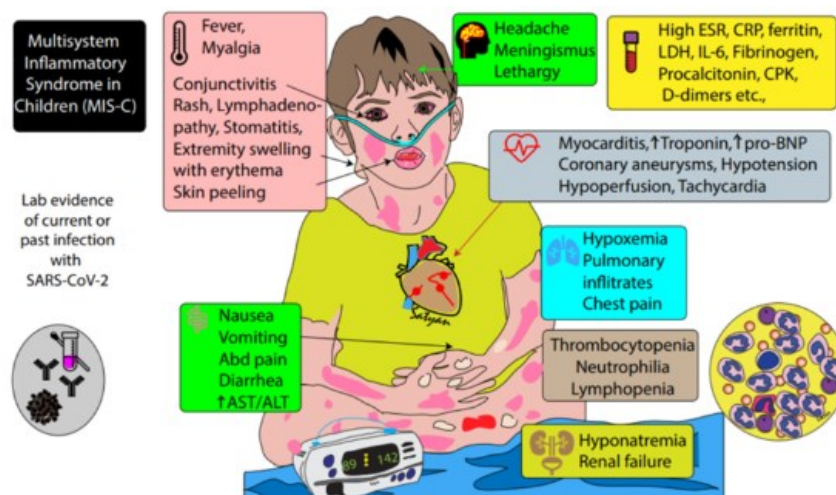


Figura 43: manifestazioni cliniche della sindrome multi-infiammatoria sistemica ¹³³

In data 15 maggio 2020, la WHO ha pubblicato un rapporto scientifico su “Multisystem Inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to Covid-19”, indicando una definizione di caso preliminare che include criteri ben precisi:

- La fascia di età 0-19 anni con febbre da almeno tre giorni
- Due dei seguenti sintomi:

- Rash cutaneo o congiuntivite bilaterale non purulenta o segni di infiammazione muco-cutanea (bocca, mani o piedi)
- Ipotensione o shock
- Disfunzione del miocardio, pericardite, valvulite o anomalie coronariche
- Evidenze di coagulopatia
- Disturbi gastro intestinali acuti (diarrea, vomito o dolore addominale)
- Elevati marker flogistici quali proteina C reattiva o pro-calcitonina
- Assenza di evidente causa microbica di infiammazione, compresi sepsi batterica e sindrome da shock streptococcica o stafilococcica
- Evidenza di infezione da Covid-19 o probabile contatto con pazienti con Covid-19.¹²³

13.1 Task Force

Da fine maggio è stata costituita una Task Force dell'American College of Rheumatology (ACR) con il fine di produrre delle linee guida sulla gestione della sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini. La Task Force era composta da nove reumatologi pediatrici e due reumatologi adulti, due cardiologi pediatrici, due specialisti in malattie infettive e pediatriche e un medico pediatrico di terapia intensiva.¹³⁴ La Task Force non ha deliberatamente tentato di creare una nuova definizione di questa malattia ma si è focalizzata sull'inquadramento diagnostico, sul confronto con la malattia di Kawasaki, sulla gestione dell'interessamento cardiaco e sulla terapia.¹²² La prima versione della guida è stata approvata nel giugno 2020, il documento è stato rivisto nel novembre 2020.¹³⁵

Gli argomenti trattati nella guida includono i seguenti paragrafi: 1) valutazione diagnostica di MIS-c, 2) caratteristiche di confronto e contrasto di MIS-c e MK, 3) gestione cardiaca di MIS-c, 4) trattamento di MIS-c, 5) iper-infiammazione in Covid-19.

13.1.1 Valutazione diagnostica di MIS-c

Le caratteristiche cliniche più comuni di MIS-c includono febbre, segni muco-cutanei (rash, congiuntivite, edema delle mani e piedi, labbra rosse e screpolate, lingua a fragola), disfunzione miocardica, anomalie della conduzione cardiaca, shock, sintomi gastrointestinali e linfadenopatia. Ci sono anche segnalazioni crescenti di coinvolgimento neurologico che si manifesta come forte mal di testa, stato mentale alterato, paralisi dei nervi cranici o meningismo.

La Task Force ha scelto di creare un'ampia rete per quanto riguarda la valutazione dei pazienti con possibile MIS-c (**Figura 44**). La febbre è una manifestazione chiave di MIS-c, con i bambini che presentano temperature significativamente elevate e una durata della febbre più lunga rispetto alle altre malattie pediatriche. Pertanto, i bambini con febbre incessante, un legame epidemiologico con SARS-CoV-2 e sintomi clinici suggestivi dovrebbero essere considerati sotto indagine per MIS-c.

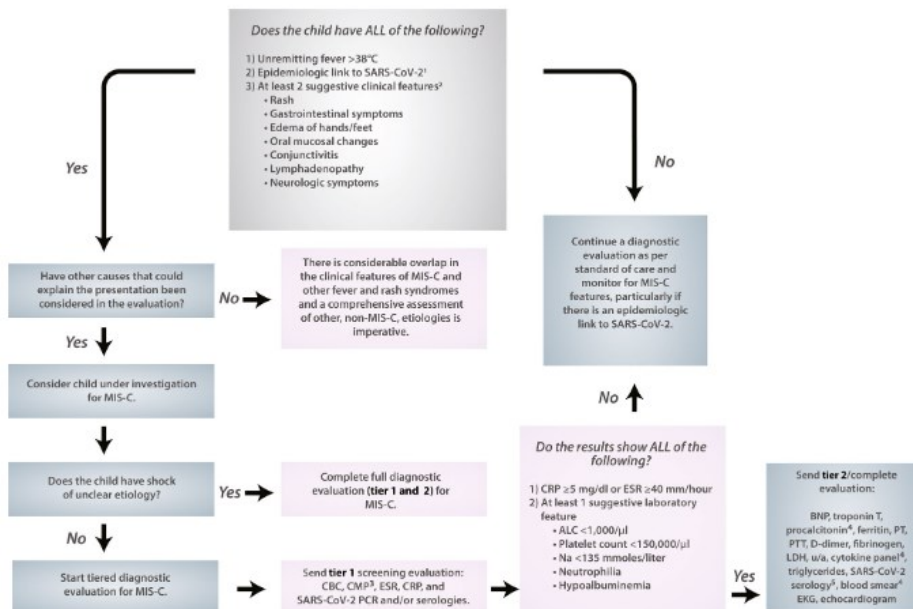


Figura 44: linee guida per la diagnosi di MIS-c

Un approccio diagnostico a più livelli è raccomandato nei pazienti senza manifestazioni pericolose per la vita; ciò include l'esecuzione di una valutazione iniziale di screening e successivamente procedere a una valutazione diagnostica completa solo nei pazienti con risultati di laboratorio dello screening di livello 1 preoccupanti.¹³⁴

Il livello 1 è costituito da studi di laboratorio facilmente ottenibili presso la maggior parte delle strutture cliniche come conta ematica, velocità di eritrosedimentazione (VES), misurazione di PCR e test per SARS-CoV-2. Tra i casi di MIS-c riportati in letteratura, la stragrande maggioranza presenta livelli elevati di marker di infiammazione; pertanto, per entrare nella seconda fase del test, i bambini devono avere livelli elevati di VES e/o PCR e almeno un'altra caratteristica di laboratorio come: linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, iponatriemia o ipoalbuminemia.¹³⁶⁻¹³⁸

Il livello due comprende test più complessi che in genere richiedono un tempo aggiuntivo. Per questo motivo i bambini con segni vitali anormali e livelli significativamente elevati di marker di infiammazione o segni di coinvolgimento cardiaco dovranno essere ricoverati in ospedale per cura di supporto mentre il test di livello due viene portato a termine.

Un importante coinvolgimento cardiaco è stato riportato in una porzione di pazienti con MIS-c: questi presentano disfunzione del ventricolo sinistro (LV), dilatazione dell'arteria coronaria o aneurisma dell'arteria coronaria (CAA) e anomalie della conduzione elettrica. Per questi motivi, l'ECG e l'ecocardiogramma sono componenti chiave della valutazione diagnostica completa.^{139,140}

I valori di laboratorio cardiaci al momento della diagnosi, in particolare i livelli di troponina T e peptide natriuretico di tipo B (BNP) possono aiutare a identificare i pazienti con sequele cardiache da MIS-c.¹⁴¹ I test di livello due dovrebbero includere anche un'ulteriore valutazione per l'infiammazione sistemica: i pazienti con MIS-c, oltre ai cambiamenti di VES e PCR, mostrano altri marcatori tipici dell'infiammazione come il d-dimero, ferritina e procalcitonina che si trovano a livelli aumentati pure in assenza di infezione batterica.

Inoltre, sono spesso aumentati anche i livelli di interleuchina-6 (IL-6), fattore di necrosi tumorale (TNF) e interleuchina 10 (IL-10).¹⁴²

Infine, una percentuale maggiore di pazienti con MIS-c è risultata positiva per SARS-CoV-2 dai test sierologici (80-90%) rispetto ai test PCR (20-40%).¹²⁸

13.1.2 Confronto e contrasto delle caratteristiche di MIS-c e MK

In un primo rapporto sentinella dall'Ospedale di Bergamo i sintomi clinici di MIS-c sono stati spesso confrontati con quelli della malattia di Kawasaki data la loro somiglianza nei profili. Un esame più attento mostra che solo metà dei pazienti con una diagnosi riportata di MIS-c soddisfa i criteri completi per KD.¹²⁴

In secondo luogo, la distribuzione per età di MIS-c è molto più ampia: ci sono segnalazioni di casi da 3 mesi fino a 20 anni. Al contrario per la malattia di Kawasaki quasi tutti i sintomi si presentano prima dei 5 anni.¹²⁸

In terzo luogo, la disfunzione ventricolare sinistra e lo shock sono caratteristici dei pazienti con MIS-c mentre sono fenomeni molto meno comuni nei pazienti con MK.¹⁴³

In quarto luogo, sebbene nei pazienti con MK siano riportati sintomi gastro intestinali e neurologici, questi sono riscontrati più frequentemente nella popolazione affetta da MIS-c. Infine, i pazienti con MIS-c, rispetto a quelli affetti da MK, presentano una conta piastrinica più bassa, una conta linfocitaria più bassa e un livello di PCR più elevato.¹⁴⁴

13.1.3 Gestione cardiaca della MIS-c

I bambini con MIS-c avranno bisogno di uno stretto follow-up con la cardiologia: a seguito del rischio di complicazioni da CAA (Coronary Artery Aneurysm) viene raccomandato di ottenere ecocardiogrammi ripetuti da tutti i bambini con MIS-c almeno dopo 7-14 giorni e poi dopo 4-6 settimane. Le complicanze a lungo termine dell'infiammazione miocardica in questa sindrome non sono note; per questo motivo una risonanza magnetica cardiaca a 2-6 mesi dalla malattia consentirà la valutazione di eventuali fibrosi e cicatrici.¹⁴⁵

13.1.4 Trattamento di MIS-c

Gli obiettivi del **trattamento immunomodulatore** in MIS-c sono quelli di stabilizzare i pazienti con manifestazioni pericolose come shock e prevenire conseguenze a lungo termine che possono includere CAA, fibrosi, cicatrici e anomali della conduzione cardiaca. Si raccomanda un approccio graduale al trattamento immunomodulatore, con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) e/o glucocorticoidi. In uno studio di coorte retrospettivo, i bambini con MIS-c e miocardite trattati con IVIG e metilprednisolone a 0,8 mg/kg/die hanno avuto un recupero più rapido della funzione cardiaca e un tempo più breve in terapia intensiva rispetto ai pazienti trattati con IVIG in monoterapia.¹⁴⁶ La Task Force ha raccomandato di somministrare, a tutti i pazienti con MIS-c che richiedono il ricovero in ospedale, una dose di IVIG da 2 g/kg; i glucocorticoidi invece sono somministrati a una dose più bassa (circa 1-2 mg/kg/die) e sono usati come terapia aggiuntiva all'IVIG nei pazienti con shock e/o malattia a rischio d'organo.

Un paziente viene considerato affetto da malattia refrattaria quando presenta febbre persistente e/o coinvolgimento significativo degli organi vitali nonostante il trattamento immunomodulatore iniziale. Diversi relatori hanno scoperto che alcuni bambini con shock hanno risposto meglio a dosi elevate di glucocorticoidi per via endovenosa (10-30 mg/kg/die).¹⁴⁷ Anche l'Anakinra ad alte dosi (antagonista del recettore IL-1 umano ricombinante) può essere preso in considerazione per i pazienti con MIS-c con malattia refrattaria nonostante abbiano ricevuto IVIG e trattamento steroideo.¹⁴⁸

Per quanto riguarda i pazienti non ospedalizzati, Whittaker et al. hanno riferito che il 22% dei pazienti con MIS-c si è ripreso con cure di supporto; i pazienti possono quindi richiedere solo un attento monitoraggio, senza l'uso di IVIG e/o glucocorticoidi.¹⁴⁴

Terapia antiplastrinica e anticoagulante. Rapporti pubblicati di pazienti con MIS-c descrivono marcate anomalie nella cascata della coagulazione, inclusi aumenti dei livelli di D-dimero e fibrinogeno. Un aumento del rischio di trombosi quindi può minacciare i

pazienti con MIS-c. L'aspirina a basse dosi (3-5 mg/kg/die) è raccomandata in tutti i pazienti con MIS-c che non presentano sanguinamento attivo o rischio di sanguinamento significativo; l'aspirina deve essere portata avanti fino al raggiungimento della normalizzazione della conta piastrinica.¹⁴⁹

13.1.5 Iper-infiammazione

La Task Force ha convenuto che i bambini con Covid-19 grave che si manifesta come sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), shock o segni di iperinfiammazione dovrebbero essere presi in considerazione per la terapia immunomodulante oltre alle cure di supporto e ai farmaci antivirali. I glucocorticoidi sono un'opzione prontamente disponibile ed economica per l'immunomodulazione. La Task Force ha ottenuto un elevato consenso nel raccomandare l'uso di glucocorticoidi come trattamento immunomodulatore di primo livello nei pazienti pediatrici con Covid-19 grave e segni di iperinfiammazione.

¹⁵⁰

La neutralizzazione mirata delle citochine infiammatorie è un altro approccio che può essere impiegato per ridurre l'infiammazione patologica in Covid-19. Anakinra sembra essere sicuro nelle infezioni gravi; il blocco dell'interleuchina-1 è stato utilizzato in modo sicuro anche nei bambini con sindromi infiammatorie. In uno studio di coorte di pazienti con ARDS da moderata a grave, il trattamento con Anakinra, in aggiunta alle cure abituali, ha ridotto significativamente la mortalità rispetto ai pazienti trattati precedentemente.¹⁵¹

13.2 Legame del Covid-19 con MIS-c.

La patogenesi di Covid-19 è ancora in studio ma l'evidenza ha dimostrato che vi è una risposta immunitaria innata alterata e una successiva tempesta di citochine che causano un danno endoteliale e potrebbero svolgere un ruolo nella manifestazione clinica di casi gravi di Covid-19 in cui si ha un danno polmonare acuto, sindrome da distress respiratorio acuto

e insufficienza multiorgano.¹⁵² I neutrofili svolgono un ruolo importante nella risposta immunitaria innata; uno dei loro meccanismi funzionali è la formazione di trappole extracellulari di neutrofili dette NET.¹⁵³ I NET sono una rete di DNA privo di cellule e istoni che sono coinvolti nella fisiopatologia di un'ampia gamma di stati infiammatori e pro-trombotici come sepsi, trombosi e insufficienza respiratoria. La generazione dei NET da parte dei neutrofili può essere stimolata da molti virus. La funzione principale dei NET è quella di intrappolare i virus ma essi possono anche innescare reazioni infiammatorie e immunologiche in modo incontrollato, portando a una risposta infiammatoria sistemica esagerata, simile all'iper-infiammazione osservata in MIS-c.¹⁵⁴

I casi di MIS-c iniziano a comparire circa 1 mese dopo un picco di Covid-19 nella popolazione; secondo i dati di Public Health England (**Figura 45**), il numero di casi di MIS-c è aumentato drasticamente intorno al 16 aprile 2020, circa 4 settimane dopo il sostanziale aumento dei casi di Covid-19 nel Regno Unito.

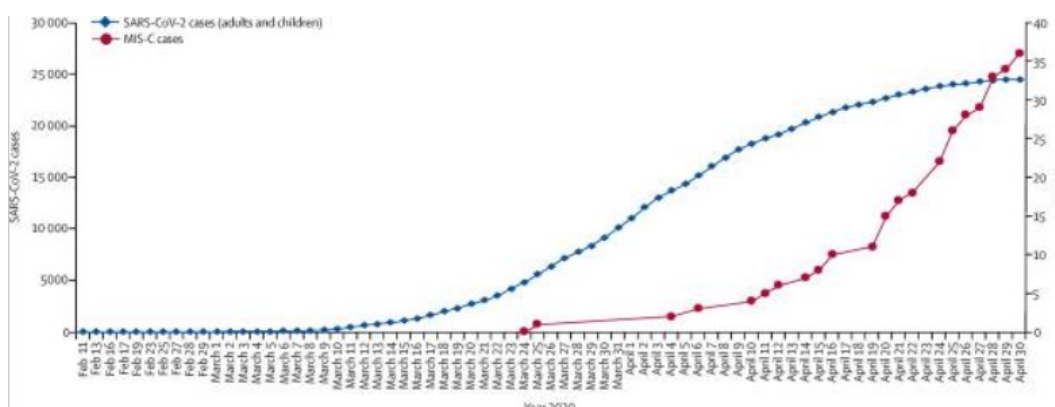


Figura 45: andamento dei casi di Covid-19 e di MIS-c¹⁵⁵

13.3 Patogenesi

Selva e colleghi hanno confrontato gli anticorpi prodotti da bambini e adulti contro le proteine del coronavirus e hanno riscontrato differenze marcate tra le risposte anticorpali nei pazienti con Covid-19.¹⁵⁶ Gli anticorpi potrebbero svolgere un ruolo sia nella risposta

iper-infiammatoria dell'adulto che nella MIS-c. In uno studio preliminare, Gruber e colleghi hanno riferito che i pazienti con MIS-c avevano anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 e hanno riportato anche la presenza di auto anticorpi contro le cellule endoteliali, gastro intestinali e immunitarie in pazienti con MIS-c.¹⁵⁷

La maggior parte dei pazienti con MIS-c ha IgG anti-spike positive e questi livelli sono paragonabili agli individui adulti sopravvissuti a Covid-19 grave, suggerendo che MIS-c è associato quindi a una robusta risposta immunitaria. Inoltre, l'eccellente risposta all'immunomodulazione suggerisce che MIS-c è guidato da una disregolazione immunitaria post-infettiva piuttosto che direttamente dal virus.¹⁵⁸

CAPITOLO 14: CONCLUSIONI

Sono ormai trascorsi più di due anni dal diffondersi di questa patologia infettiva causata da SARS-CoV-2 che ha provocato milioni di morti a livello mondiale. Nel primo periodo di pandemia la popolazione di maggiore interesse era quella affetta da sindrome respiratoria acuta, che richiedeva ospedalizzazione urgente in terapia intensiva. Solo dopo alcuni mesi, una volta raggiunta una certa stabilità nella gestione dei casi più gravi, ci si è potuti dedicare ad uno studio più specifico della malattia. La gravità della pandemia ha incentivato numerosi ricercatori di tutto il mondo ad indagare sulle manifestazioni e sulle conseguenze dell'infezione, al fine di stabilire protocolli di prevenzione e linee guida di terapia. L'analisi di casi clinici, il confronto e la collaborazione fra esperti scientifici di vari paesi, hanno portato a pubblicare studi sempre più dettagliati sul quadro epidemiologico. Gli enti istituzionali a tutela della salute sono ora concordi nel ritenere i vaccini una delle soluzioni comunitarie più efficaci nella lotta contro la pandemia. I protocolli di prevenzione nazionali consigliano fortemente la somministrazione del vaccino per tutta la popolazione, anche per le donne in gravidanza e per i bambini.

La ricerca scientifica conferma che è possibile il passaggio transplacentare del coronavirus, ma raramente si sono riscontrati casi di neonati affetti da questa infezione sin dalla nascita. È comunque accertato che le donne in gravidanza, positive al Covid-19, rischiano maggiori complicanze durante la gestazione che possono mettere a repentaglio la vita sia della madre che del nascituro. Ecco perché il Ministero della Salute italiano esorta e raccomanda la vaccinazione per le donne in gravidanza, per proteggere sé stesse e per fornire al neonato gli anticorpi necessari per i primi anni di vita. È infatti dimostrato che gli anticorpi IgG contro SARS-CoV-2, tramite la placenta, vengono trasmessi dalla madre al feto.

Con l'evolversi della situazione epidemiologica, ad oggi i centri ospedalieri pediatrici si trovano ad assistere bambini e adolescenti affetti da una sindrome infiammatoria

multisistemica (MIS-c). La nuova malattia pediatrica è stata correlata al Covid-19; si ritiene che nei bambini, considerati inizialmente soggetti non a rischio o asintomatici, si possano manifestare disturbi infiammatori multi-organo a distanza di tempo. Confrontando i dati raccolti provenienti da vari ospedali pediatrici gli studi scientifici supportano la vaccinazione in quanto ritengono che possa ridurre di circa il 91% ⁽⁸³⁾ la probabilità che questa malattia si manifesti nei bambini.

A livello globale tutte le associazioni sanitarie promuovono il diffondersi della vaccinazione nella stragrande maggioranza della popolazione al fine di consentire il raggiungimento dell'obiettivo primario di rendere l'infezione da Covid-19 endemica.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMOA2001017
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMOA2001316
3. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* 2020;25(3):278-280. doi:10.1111/TMI.13383
4. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19) - PubMed. Accessed April 6, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033342/>
5. Covid-19 - Situazione nel mondo. Accessed April 20, 2022. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5338&lingua=italiano&menu=vuoto>
6. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed April 6, 2022. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
7. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA.* 2020;323(16):1545-1546. doi:10.1001/JAMA.2020.4031
8. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020;323(14):1335-1335. doi:10.1001/JAMA.2020.4344
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-1776. doi:10.1001/JAMA.2020.4683

10. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Published online 2020. doi:10.1111/tmi.13383
11. SARS-CoV-2 variants of concern as of 31 March 2022. Accessed April 6, 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
12. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3(1):237. doi:10.1146/ANNUREV-VIROLOGY-110615-042301
13. Xia S, Liu Q, Wang Q, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) entry inhibitors targeting spike protein. *Virus Research.* 2014;194:200. doi:10.1016/J.VIRUSRES.2014.10.007
14. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):407-412. doi:10.1016/J.DSX.2020.04.020
15. Cosa sono SARS-CoV-2 e Covid-19. Accessed March 21, 2022. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=257#3>
16. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMOA2002032
17. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):411-412. doi:10.1016/S1473-3099(20)30113-4
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/J.CELL.2020.02.052
19. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/J.HEALUN.2020.03.012

20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
21. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020;83:104327. doi:10.1016/J.MEEGID.2020.104327
22. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6). doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.105948
23. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. Published online February 9, 2020:2020.02.06.20020974. doi:10.1101/2020.02.06.20020974
24. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005;67(2):698-705. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.67130.X
25. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018-1027. doi:10.1001/JAMANEUROL.2020.2065
26. Gupta A, Madhavan M v., Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/S41591-020-0968-3
27. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla XNA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2020;318(6):F1454. doi:10.1152/AJPRENAL.00160.2020
28. Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1355-1365.e4. doi:10.1016/J.CGH.2020.09.041

29. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004. doi:10.1111/LIV.14435
30. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):732-739. doi:10.1093/CID/CIAA237
31. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine | FDA. Accessed March 31, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
32. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides--an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(1):10-21. doi:10.1093/JAC/DKH519
33. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/S41422-020-0282-0
34. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(3):147-155. doi:10.1016/S1473-3099(05)01307-1
35. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177. doi:10.1016/J.ANTIVIRAL.2020.104760
36. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2

37. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-9496. doi:10.1073/PNAS.2004168117
38. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-1589. doi:10.1001/JAMA.2020.4783
39. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/JTH.14810
40. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *Pharmanutrition*. 2020;12:100190. doi:10.1016/J.PHANU.2020.100190
41. Aifa. RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI per la gestione domiciliare di COVID-19. Accessed April 6, 2022. <https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-orali-per->
42. TRATTAMENTI UTILIZZABILI NEI PAZIENTI COVID-19 NEL SETTING OSPEDALIERO. Accessed April 6, 2022. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1267737/Tocilizumab_09.06.2021.pdf
43. Prescrizione di Paxlovid al Medico di medicina generale. Accessed May 18, 2022. <https://www.aifa.gov.it/-/prescrizione-paxlovid-mmg>
44. ALLEGATO I RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.
45. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):760. doi:10.1056/NEJME2001126
46. Calina D, Docea AO, Petrakis D, et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2020;46(1):3. doi:10.3892/IJMM.2020.4596

47. Silveira MM, Moreira GMSG, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sciences*. 2021;267:118919. doi:10.1016/J.LFS.2020.118919
48. Logunov DY, Dolzhikova I v., Zubkova O v., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887-897. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3
49. Covid-19. Accessed April 20, 2022. https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/homeNuovoCoronavirus.jsp?gclid=EAIAIQobChMI8oKG9LSj9wIVao1oCR1eqgv3EAAYASAAEgLqI_D_BwE
50. Vaccini anti Covid-19. Accessed April 21, 2022. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=255>
51. Vaccini anti Covid-19. Accessed April 21, 2022. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=255>
52. Governo Italiano - Report Vaccini Anti Covid-19. Accessed April 21, 2022. <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>
53. Infografica - Come fanno i vaccini a mRNA a proteggerci dalla COVID-19? Accessed May 18, 2022. <https://vaccination-info.eu/it/publications-data/infografica-come-fanno-i-vaccini-mrna-proteggerci-dalla-covid-19>
54. Comirnaty | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed April 7, 2022. <https://www.aifa.gov.it/comirnaty>
55. Comirnaty | European Medicines Agency. Accessed May 19, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

56. Rapporti su Sorveglianza dei vaccini COVID-19 | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed June 13, 2022. <https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>
57. Spikevax | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed April 7, 2022. <https://www.aifa.gov.it/moderna>
58. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) | European Medicines Agency. Accessed May 19, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>
59. Infografica - Vaccini a vettore virale contro la Covid-19: come funzionano? Accessed May 18, 2022. <https://vaccination-info.eu/it/publications-data/infografica-vaccini-vettore-virale-contro-la-covid-19-come-funzionano>
60. Peng B, Wang LR, Gómez-Román VR, et al. Replicating Rather than Nonreplicating Adenovirus-Human Immunodeficiency Virus Recombinant Vaccines Are Better at Eliciting Potent Cellular Immunity and Priming High-Titer Antibodies. *Journal of Virology*. 2005;79(16):10200. doi:10.1128/JVI.79.16.10200-10209.2005
61. Vaccino Vaxzevria (ex Covid-19 Vaccine AstraZeneca) | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed April 7, 2022. <https://www.aifa.gov.it/astrazeneca>
62. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) | European Medicines Agency. Accessed May 19, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
63. Vaccino Janssen | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed April 7, 2022. <https://www.aifa.gov.it/vaccino-janssen>
64. Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen) | European Medicines Agency. Accessed May 19, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen#overview-section>

65. Infografica - Come funzionano i vaccini a base proteica contro la COVID-19. Accessed May 18, 2022. <https://vaccination-info.eu/it/publications-data/infografica-come-funzionano-i-vaccini-base-proteica-contro-la-covid-19>
66. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(34):12283. doi:10.1073/PNAS.1400472111
67. Vaccino COVID-19 Nuvaxovid | Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed April 7, 2022. <https://www.aifa.gov.it/vaccino-covid-19-nuvaxovid>
68. Nuvaxovid | European Medicines Agency. Accessed May 19, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid#overview-section>
69. Richardson P, McKenna RW, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-842. doi:10.1161/01.CIR.93.5.841
70. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006;113(6):876-890. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532
71. Myocarditis and Pericarditis After mRNA COVID-19 Vaccination | CDC. Accessed May 30, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>
72. Indagare gli effetti a lungo termine della miocardite | Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie. Accessed May 30, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myo-outcomes.html>
73. Parere della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA in merito alla somministrazione di dosi aggiuntive di vaccini contro il SARS-CoV2/COVID-19 (9 settembre 2021).
74. Chi deve fare la dose aggiuntiva del vaccino (o 'quarta dose')? - ISS. Accessed April 21, 2022. [https://www.iss.it/web/guest/covid19-faq/-/asset_publisher/yJS4xO2fauqM/content/chi-deve-fare-la-dose-aggiuntiva-del-vaccino-o-](https://www.iss.it/web/guest/covid19-faq/-/asset_publisher/yJS4xO2fauqM/content/chi-deve-fare-la-dose-aggiuntiva-del-vaccino-o)

quarta-dose-

?_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_assetEntryId=6926181&_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_redirect=https%3A%2F%2Fwww.iss.it%2Fweb%2Fguest%2F covid19-

faq%3Fp_p_id%3Dcom_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_assetEntryId%3D6926181%26_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_cur%3D0%26p_r_p_resetCur%3Dfalse

75. Shukla V v., Shah RC. Vaccinations in Primary Care. *The Indian Journal of Pediatrics* 2018 85:12. 2018;85(12):1118-1127. doi:10.1007/S12098-017-2555-2
76. Anderson EJ, Daugherty MA, Pickering LK, Orenstein WA, Yogev R. Protecting the Community Through Child Vaccination. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(3):464-471. doi:10.1093/CID/CIY142
77. Rainey JJ, Watkins M, Ryman TK, Sandhu P, Bo A, Banerjee K. Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: Findings from a systematic review of the published literature, 1999–2009. *Vaccine*. 2011;29(46):8215-8221. doi:10.1016/J.VACCINE.2011.08.096
78. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ, et al. Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: A systematic review. *Vaccine*. 2010;28(26):4235-4248. doi:10.1016/J.VACCINE.2010.04.052
79. Kata A. Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the postmodern paradigm--an overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. *Vaccine*. 2012;30(25):3778-3789. doi:10.1016/J.VACCINE.2011.11.112

80. Downs JS, de Bruin WB, Fischhoff B. Parents' vaccination comprehension and decisions. *Vaccine*. 2008;26(12):1595-1607. doi:10.1016/J.VACCINE.2008.01.011
81. Piano nazionale prevenzione vaccinale. Accessed May 23, 2022. <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>
82. Eberhardt CS, Siegrist CA. Is there a role for childhood vaccination against COVID-19? *Pediatric Allergy and Immunology*. 2021;32(1):9-16. doi:10.1111/PAI.13401
83. Why Children and Teens Should Get Vaccinated Against COVID-19 | CDC. Accessed May 19, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/why-vaccinate-children-teens.html>
84. COVID-19 Vaccine Safety in Children and Teens | CDC. Accessed May 23, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/vaccine-safety-children-teens.html>
85. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(1):35-46. doi:10.1056/NEJMOA2116298/SUPPL_FILE/NEJMOA2116298_DATA-SHARING.PDF
86. Hause AM, Baggs J, Marquez P, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5–11 Years — United States, November 3–December 19, 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;70(5152):1755-1760. doi:10.15585/MMWR.MM705152A1
87. Vaccini anti Covid-19. Accessed May 19, 2022. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=255#1>
88. Governo Italiano - Report Vaccini Anti Covid-19. Accessed May 23, 2022. <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>

89. Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*. 2007;370(9603):1947-1959. doi:10.1016/S0140-6736(07)61261-6
90. Maldonado YA, Zaoutis TE, Banerjee R, et al. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018-2019. *Pediatrics*. 2018;142(4). doi:10.1542/peds.2018-2367
91. Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis*. 1979;140(2):141-146. doi:10.1093/INFDIS/140.2.141
92. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis*. 1980;142(6):844-849. doi:10.1093/INFDIS/142.6.844
93. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2016-17 influenza season. *MMWR Recommendations and Reports*. 2016;65(5):1-52. doi:10.15585/mmwr.rr6505a1
94. van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl). doi:10.1097/01.INF.0000160915.93979.8F
95. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):985-989. doi:10.1097/01.INF.0000145263.37198.2B
96. ACOG Committee Opinion No. 566: Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1411-1414. doi:10.1097/01.AOG.0000431054.33593.E3
97. Brady MT, Byington CL, Dele Davies H, et al. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2013-2014. *Pediatrics*. 2013;132(4). doi:10.1542/PEDS.2013-2377

98. Swamy GK, Garcia-Putnam R. Vaccine-preventable diseases in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2013;30(2):89-97. doi:10.1055/S-0032-1331032
99. Naleway AL, Smith WJ, Mullooly JP. Delivering influenza vaccine to pregnant women. *Epidemiol Rev.* 2006;28(1):47-53. doi:10.1093/EPIREV/MXJ002
100. Immunization and Infectious Diseases | Healthy People 2020. Accessed May 27, 2022. <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases?topicid=23>
101. Fisher BM, Scott J, Hart J, Winn VD, Gibbs RS, Lynch AM. Behaviors and perceptions regarding seasonal and H1N1 influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6 Suppl 1). doi:10.1016/J.AJOG.2011.02.041
102. Kuehn BM. Mothers take physicians' advice on vaccines. *JAMA.* 2010;304(23):2577-2578. doi:10.1001/JAMA.2010.1785
103. Freund R, le Ray C, Charlier C, et al. Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2011;6(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0020900
104. Ahluwalia IB, Singleton JA, Jamieson DJ, Rasmussen SA, Harrison L. Seasonal influenza vaccine coverage among pregnant women: pregnancy risk assessment monitoring system. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(5):649-651. doi:10.1089/JWH.2011.2794
105. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-1647. doi:10.15585/MMWR.MM6944E3
106. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1635-1640. doi:10.15585/MMWR.MM6944E2

107. Administration D. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization reissued 05-10-2021. Published online 2021.
108. Coronavirus disease (COVID-19): Pregnancy, childbirth and the postnatal period. Accessed May 19, 2022. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>
109. Beharier O, Mayo RP, Raz T, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest.* 2021;131(13). doi:10.1172/JCI150319
110. Blaszczyk E. Safety and efficiency of COVID-19 vaccination during pregnancy and breastfeeding. *Ginekol Pol.* 2022;93(2):168-172. doi:10.5603/GP.A2021.0241
111. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *medRxiv.* Published online March 8, 2021. doi:10.1101/2021.03.07.21253094
112. Joubert E, Kekeh AC, Amin CN. COVID-19 and novel mRNA vaccines in pregnancy: an updated literature review. *BJOG.* 2022;129(1):21-28. doi:10.1111/1471-0528.16973
113. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, et al. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(1):26-30. doi:10.15585/MMWR.MM7101E1
114. Alvarado MG, Schwartz DA. Zika Virus Infection in Pregnancy, Microcephaly, and Maternal and Fetal Health: What We Think, What We Know, and What We Think We Know. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(1):26-32. doi:10.5858/ARPA.2016-0382-RA
115. Emerging Challenges in Filovirus Infections - Google Libri. Accessed June 17, 2022. <https://books.google.it/books?hl=it&lr=&id=aHL8DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA31&ots>

=YXMGhtpwxg&sig=g40XPf47D9PRVJhUpPbkBNb-

ju&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

116. Schwartz DA, Hyg M. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020;144(7):799-805. doi:10.5858/ARPA.2020-0901-SA

117. Algeri P, Stagnati V, Spazzini MD, et al. Considerations on COVID-19 pregnancy: a cases series during outbreak in Bergamo Province, North Italy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;35:1-4. doi:10.1080/14767058.2020.1791817/SUPPL_FILE/IJMF_A_1791817_SM1673.DOC

118. Covid-19, la trasmissione dalla madre al neonato è rara (ma possibile) | HealthDesk. Accessed June 17, 2022. <http://www.healthdesk.it/medicina/covid-19-trasmissione-madre-neonato-rara-possibile>

119. Gravidanza, allattamento e Covid-19. Accessed June 17, 2022. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=271>

120. Schwartz DA, Baldewijns M, Benachi A, et al. Chronic Histiocytic Intervillositis With Trophoblast Necrosis Is a Risk Factor Associated With Placental Infection From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Intrauterine Maternal-Fetal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission in Live-Born and Stillborn Infants. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2021;145(5):517-528. doi:10.5858/ARPA.2020-0771-SA

121. Beharier O, Mayo RP, Raz T, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest*. 2021;131(13). doi:10.1172/JCI150319

122. Quaderni acp - 2022; 29(3) - ACP. Accessed June 8, 2022. <https://acp.it/it/2022/05/quaderni-acp-2022-293.html>

123. COVID-19, malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta, bambini sorvegliati speciali - ISS. Accessed June 8, 2022. [https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/3f4alMwzN1Z7/content/covid-19-malattia-di-kawasaki-e-sindrome-
infiammatoria-acuta-bambini-sorvegliati-speciali](https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/3f4alMwzN1Z7/content/covid-19-malattia-di-kawasaki-e-sindrome-infiammatoria-acuta-bambini-sorvegliati-speciali)
124. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
125. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012;379(9826):1613-1620. doi:10.1016/S0140-6736(11)61930-2
126. Vieni G, Pusceddu S, Bruno I, Ragni L, Marchetti F. La “Kawasaki disease shock syndrome”: Descrizione di un caso clinico. *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2018;19(2):111-114. doi:10.1714/2868.28942
127. Sindrome d’attivazione macrofagica - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Accessed June 9, 2022. [https://www.ospedalebambinogesu.it/sindrome-d-attivazione-
macrofagica-89753/](https://www.ospedalebambinogesu.it/sindrome-d-attivazione-macrofagica-89753/)
128. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
129. Covid: cos’è la Sindrome Infiammatoria Multisistemica che colpisce i bambini | Fondazione Umberto Veronesi. Accessed May 30, 2022. [https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/pediatria/covid-cose-la-sindrome-
infiammatoria-multisistemica-che-colpisce-i-bambini](https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/pediatria/covid-cose-la-sindrome-
infiammatoria-multisistemica-che-colpisce-i-bambini)
130. Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacological Research*. 2020;159:104951. doi:10.1016/J.PHRS.2020.104951

131. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1
132. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
133. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children*. 2020;7(7). doi:10.3390/CHILDREN7070069
134. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis and Rheumatology*. 2021;73(4):e13-e29. doi:10.1002/ART.41616/ABSTRACT
135. Guida clinica dell’American College of Rheumatology per la sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini associata a SARS-CoV-2 e iperinflamazione in COVID-19 pediatrico: versione 2 - PMC. Accessed June 7, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8559788/>
136. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr*. 2020;224:141-145. doi:10.1016/J.JPEDS.2020.06.044
137. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;324(3):294-296. doi:10.1001/JAMA.2020.10374

138. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1
139. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1). doi:10.1186/S13613-020-00690-8
140. Dionne A, Mah DY, Son MBF, et al. Atrioventricular Block in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatrics*. 2020;146(5). doi:10.1542/PEDS.2020-009704
141. Yetkin O, Hacievliyagil SS, Gunen H. Assessment of B-type natriuretic peptide in patients with pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2008;62(3):488-491. doi:10.1111/J.1742-1241.2007.01305.X
142. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
143. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009;123(5). doi:10.1542/PEDS.2008-1871
144. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/JAMA.2020.10369
145. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e999. doi:10.1161/CIR.0000000000000484
146. Belhadjer Z, Auriau J, Méot M, et al. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory

- Syndrome in Children. *Circulation*. 2020;142(23):2282-2284.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050147
147. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356(7):663-675. doi:10.1056/NEJMOA061235
148. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev*. 2018;17(8):768-774. doi:10.1016/J.AUTREV.2018.01.024
149. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/NEJMOA2021680
150. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J v., et al. 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
151. Cavalli G, de Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325-e331. doi:10.1016/S2665-9913(20)30127-2
152. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/PATH.1570
153. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *The Journal of Cell Biology*. 2007;176(2):231. doi:10.1083/JCB.200606027

154. Mozzini C, Girelli D. The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thrombosis Research*. 2020;191:26. doi:10.1016/J.THROMRES.2020.04.031
155. Statistiche e analisi del coronavirus (COVID-19) - GOV.UK. Accessed June 7, 2022. <https://www.gov.uk/guidance/coronavirus-covid-19-statistics-and-analysis>
156. Distinct systems serology features in children, elderly and COVID patients. Accessed June 7, 2022. <https://minerva-access.unimelb.edu.au/items/8fdf8f0e-65df-5e77-9e69-462705829da9>
157. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982-995.e14. doi:10.1016/J.CELL.2020.09.034
158. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5967-5975. doi:10.1172/JCI140970

RINGRAZIAMENTI