

La pandemia è realmente finita per tutti?

L'impatto dell'infezione da SARS COV 2 nel
paziente fragile

Dr. Danilo Tacconi
UOC Malattie Infettive – Arezzo
Asl Toscana sud est

Covid-19 ha rappresentato una minaccia globale per la salute pubblica ed è arrivato in un momento in cui le sfide poste dall'invecchiamento della popolazione e dall'incremento di un numero maggiore di persone fragili sono sempre più evidenti

La pandemia da
SarsCov2

- ha dato un contributo significativo alla consapevolezza e all'uso clinico e scientifico del concetto di fragilità
- ha aumentato il peso della multimorbilità, della fragilità e della disabilità nella popolazione anziana
- ha messo in evidenza "l'ondata di fragilità" da cui siamo circondati

La fragilità

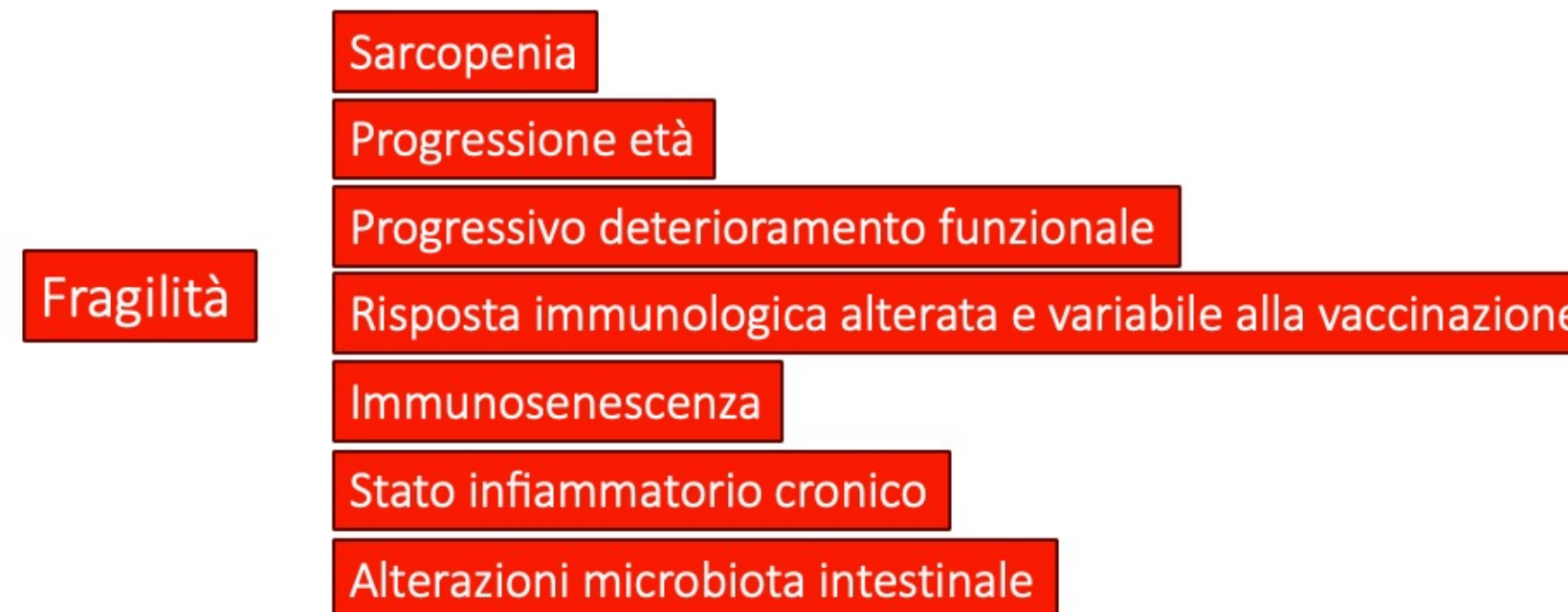
- E' una condizione caratterizzata dal declino delle funzioni di diversi sistemi omeostatici che porta ad una maggiore vulnerabilità ai fattori di stress e al rischio di esiti avversi per la salute
- La fragilità, insieme alle comorbidità, ha contribuito all'elevata vulnerabilità con le gravi manifestazioni cliniche e ai decessi dovuti a COVID-19 tra le persone anziane

Paziente fragile

- Paziente «vulnerabile»: è affetto da malattie croniche complesse, con presenza di comorbidità, instabilità clinica, politerapia e con ridotta autosufficienza, in alcuni casi si possono aggiungere problematiche sociali e familiari che rendono ancor più difficile la gestione.
- Possiamo definire fragili quei pazienti che presentano una ridotta resistenza ai numerosi fattori in grado di scatenare uno stato di malattia («stressors»)

I numeri

- La prevalenza della fragilità in età pari o superiore a 65 anni è compresa tra il 5% e il 20%; le stime variano ampiamente a seconda dello strumento utilizzato e della popolazione studiata.
- La pre-fragilità, ovvero le persone a rischio di fragilità che soddisfano alcuni ma non sufficienti criteri per la fragilità, ha una prevalenza di circa 1 persona su 3 in soggetti con età > di 65 anni



- È ormai noto, dai dati evidenziati fin dal primo momento della pandemia, che la maggior parte dei casi di COVID-19 si è verificata in persone di età pari o superiore a 60 anni e che i tassi di mortalità sono aumentati esponenzialmente con l'età:
 - 0,4 % tra quelli di età compresa tra 40 e 49 anni
 - 3,6% tra quelli di età compresa tra 60 e 69 anni
 - 14,8% tra quelli di età >80 anni

Onder, G.; Rezza, G.; Brusaferro, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020, 323, 1775–1776.

#ForumRisk18



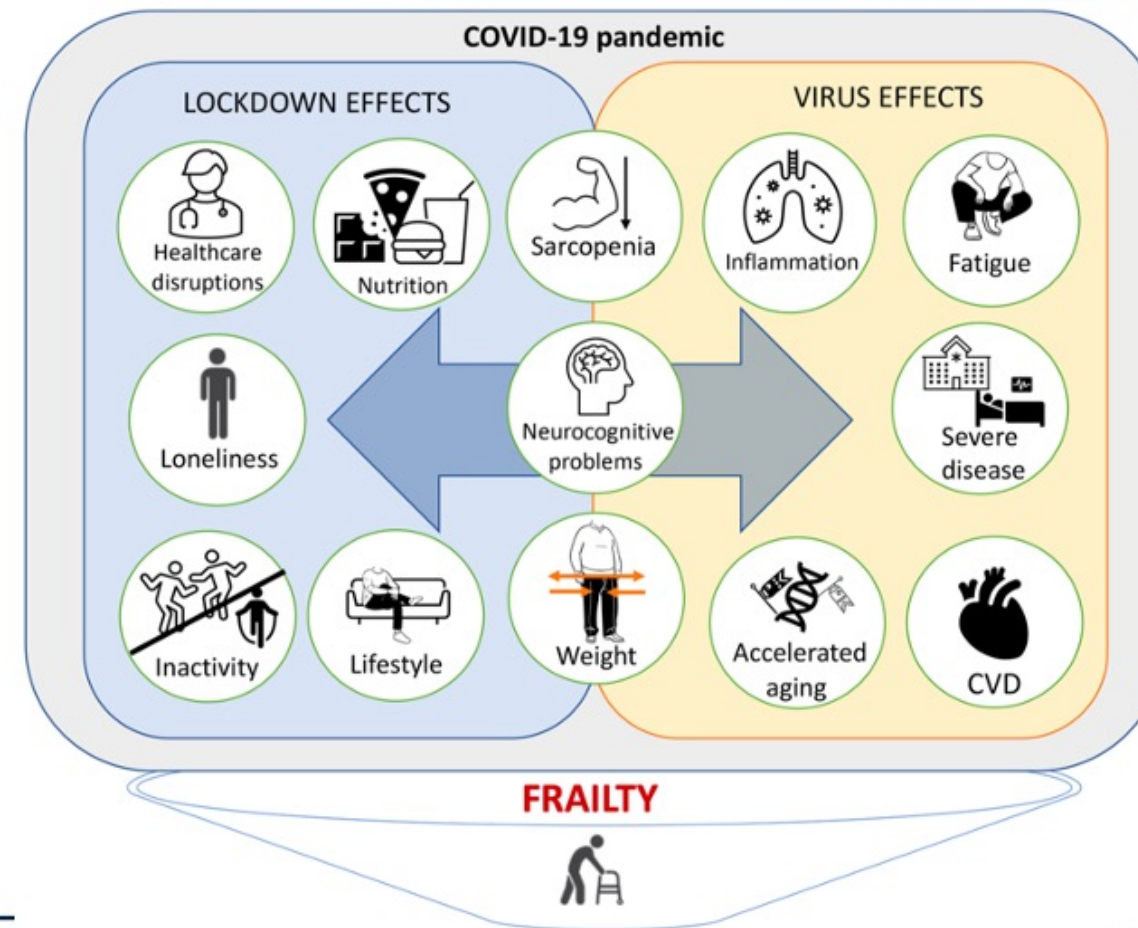
www.forumriskmanagement.it

- Un numero crescente di evidenze indica che il COVID-19 può manifestarsi con presentazioni atipiche, soprattutto negli anziani. In Italia:
 - il 24% dei pazienti con COVID-19 deceduti durante la pandemia non presentava febbre
 - il 27% non presentava dispnea
 - 61% non presentava tosse all'esordio
 - incremento di cadute o delirium
 - sarcopenia, progressivo deterioramento funzionale, declino cognitivo e depressione

Il “paziente fragile” è quindi un paziente che tende ad aggravamento, a maggiori complicanze, a scompensi multipli a cascata, a frequenti ricoveri ospedalieri e a maggior rischio di morte o di disabilità e SarsCov2 è la miccia che può innescare la reazione a catena

I rischi associati
al COVID-19 per i
soggetti fragili

- Polmonite.....
- Aggravamento delle comorbidità rendendo il recupero più difficile
- Persistenza a lungo termine dell'infezione e long Covid



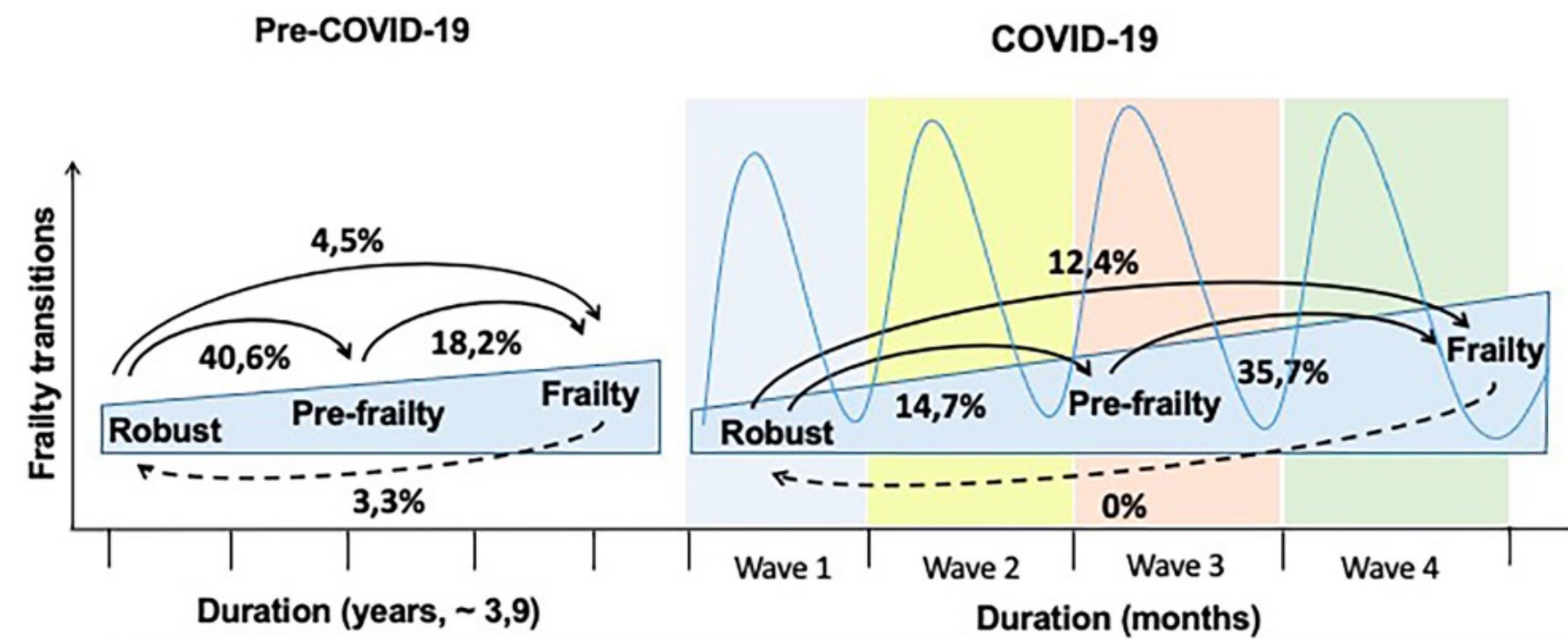
#ForumRisk18

Aging Medicine. 2023;6:307-316.



www.forumriskmanagement.it

Frailty after COVID-19



#ForumRisk18

Aging Medicine. 2023;6:307-316.



www.forumriskmanagement.it

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



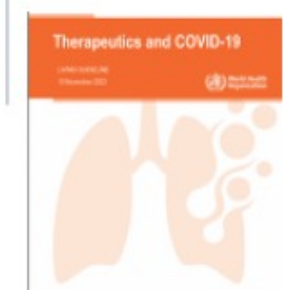
Disease severity



Non-severe
 Absence of signs of severe or critical disease

Severe
 Oxygen saturation <90% on room air
 Signs of pneumonia
 Signs of severe respiratory distress

Critical
 Requires life sustaining treatment
 Acute respiratory distress syndrome
 Sepsis
 Septic shock



Infographic co-produced by the BMJ and MAGIC; designer Will Stahl-Timmins (see [BMJ Rapid Recommendations](#)).

Risk factors for the severity and mortality of COVID-19 disease progression	Correlations
Older age	<ul style="list-style-type: none"> • High prevalence of comorbidities [8] • Decreased reserve capacity of vital organs [19] • Weaker immune defense [8] • Higher SARS-CoV-2 viral load [8] • Persistent low-grade innate immune activation [19] • Higher levels of pro-inflammatory cytokines [8]
Male sex	<ul style="list-style-type: none"> • Lower testosterone levels in aged and comorbid men may lead to male hypogonadism and induces cardiovascular events, exaggerating immune system, and coagulative response [20] • Higher frequency of underlying diseases such as type II diabetes and cardiovascular diseases [29] • Lower antibody production and delayed viral RNA clearance [29] • Higher risk of cytokine storm [29]
Pre-existing comorbidities	<ul style="list-style-type: none"> • Sustained low level of immunity status reduces the resistance to virus infection [8, 30] • Previous organ damage promotes the progression of COVID-19 [11]
Laboratory indices	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly elevated inflammatory markers suggest a hyperinflammatory state in patients with severe disease [31] • May indicate the association with co-infection [31]
Pro-inflammatory cytokines	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly higher levels of circulating IL-6, IL-8, IL-10, IL-2R, and TNF-α in severe cases [32] • Cytokine storm can develop a rapid inflammatory signaling cascade and lead to fatality in severe cases [33] • Deficiency in IFN-I response [8]
Complications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoxemia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), metabolic acidosis, coagulopathy, and septic shock may cause loss of normal organ function (include hepatic, cardiovascular, and pulmonary function) [34,35,36]
Protective factors for the severity and mortality of COVID-19 disease progression	Correlations
Vaccine	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of neutralizing antibodies [13] • Establishment of immune memory, including T-cell activation [13]

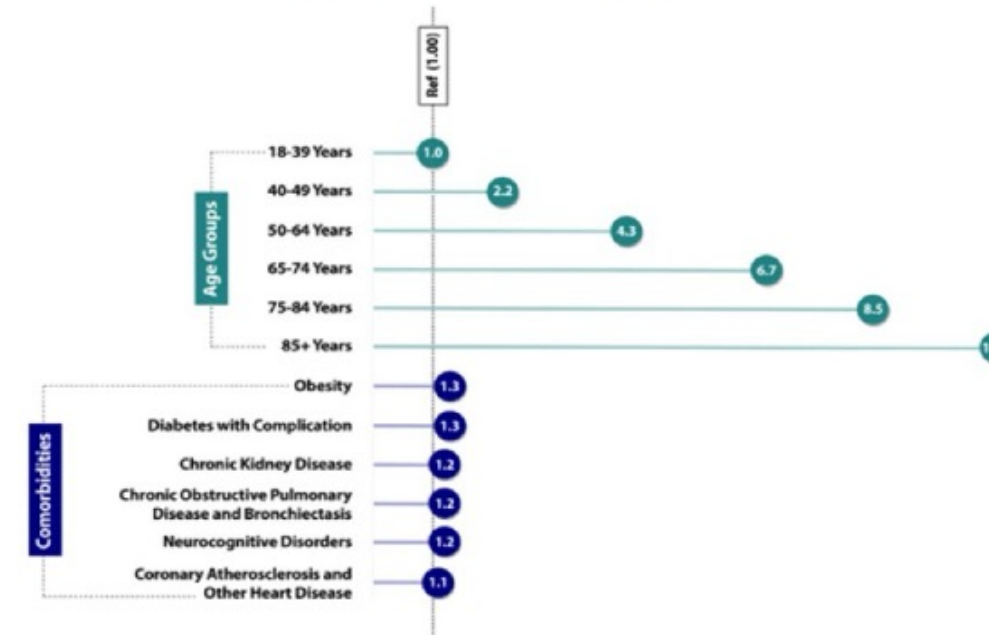
Risk Factors for Severe COVID-19

Key risk factors

- Age
- Underlying medical conditions
- Being unvaccinated
- Race and ethnicity, because of socioeconomic disparities

Vaccination or past infection lower the risk for severe Covid-19 disease

COVID-19 Death Risk Ratio for Select Age Groups and Comorbid Conditions



CDC. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: Information for healthcare professionals. Accessed August 2, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

Il tasso di letalità è la percentuale di morti rispetto al totale di coloro che sono risultati positivi al tampone. Qui sotto, la percentuale rispetto al totale per fasce di età. L'aggiornamento è l'ultimo disponibile da parte dell'Iss.

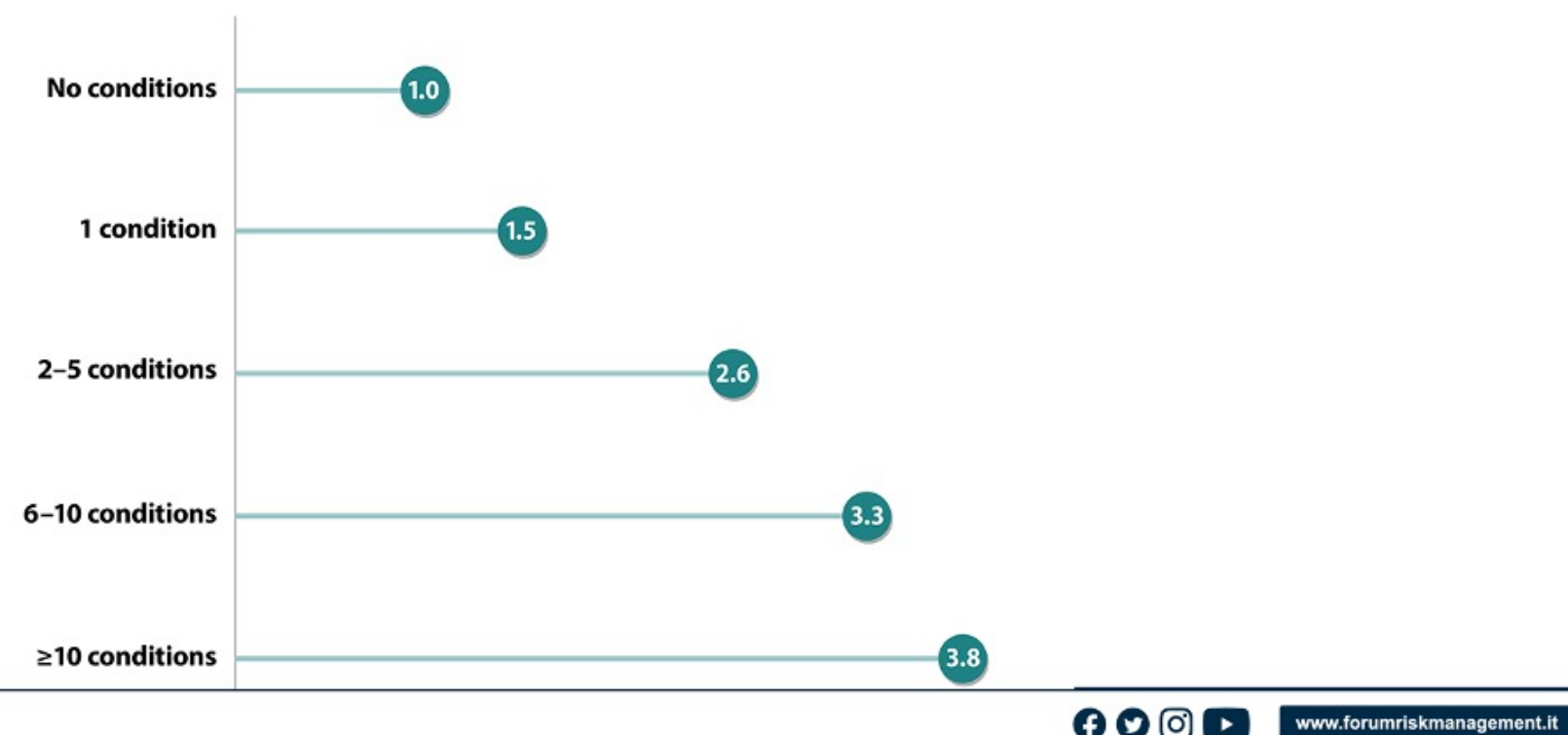
FASCIA DI ETÀ	MORTI	QUOTA %	LETALITÀ 2020	LETALITÀ 2021	LETALITÀ 2022	LETALITÀ TOTALE
0-9	46	0	0,011	0,002	0,002	0,002
10-19	44	0	0,006	0,002	0,001	0,002
20-29	140	0.1	0,014	0,010	0,003	0,005
30-39	480	0.3	0,060	0,033	0,006	0,014
40-49	1.755	0.9	0,2	0,1	0,015	0,042
50-59	6.622	3.5	0,6	0,5	0,048	0,2
60-69	18.397	9.8	3,0	2,0	0,2	0,6
70-79	45.093	24	10,2	6,7	0,6	2,2
80-89	76.277	40.5	19,5	17,5	2,3	6,1
>90	39.326	20.9	24,3	30,0	5,7	12,1
Totale	188.180	100	3,5	1,8	0,3	0,7

Underlying Medical Conditions that Increase Risk for Severe COVID-19 Disease

<p>Organ diseases</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerebrovascular disease • Chronic kidney disease • Chronic liver diseases • Heart conditions • Neurological conditions 	<p>General conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesity • Physical inactivity • Diabetes mellitus, type 1 & type 2 	<p>Immunodeficiencies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary • Use of corticosteroids and other immunosuppressive medications
<p>Lung pathologies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronic lung diseases • Asthma • Tuberculosis • Cystic fibrosis • Smoking 	<p>Disabilities</p> <ul style="list-style-type: none"> • Including Down syndrome 	<p>Cancer</p>
	<p>Mental health conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schizophrenia 	<p>HIV</p>
	<p>Pregnancy and recent pregnancy</p>	<p>Solid organ or blood stem cell transplantation</p>

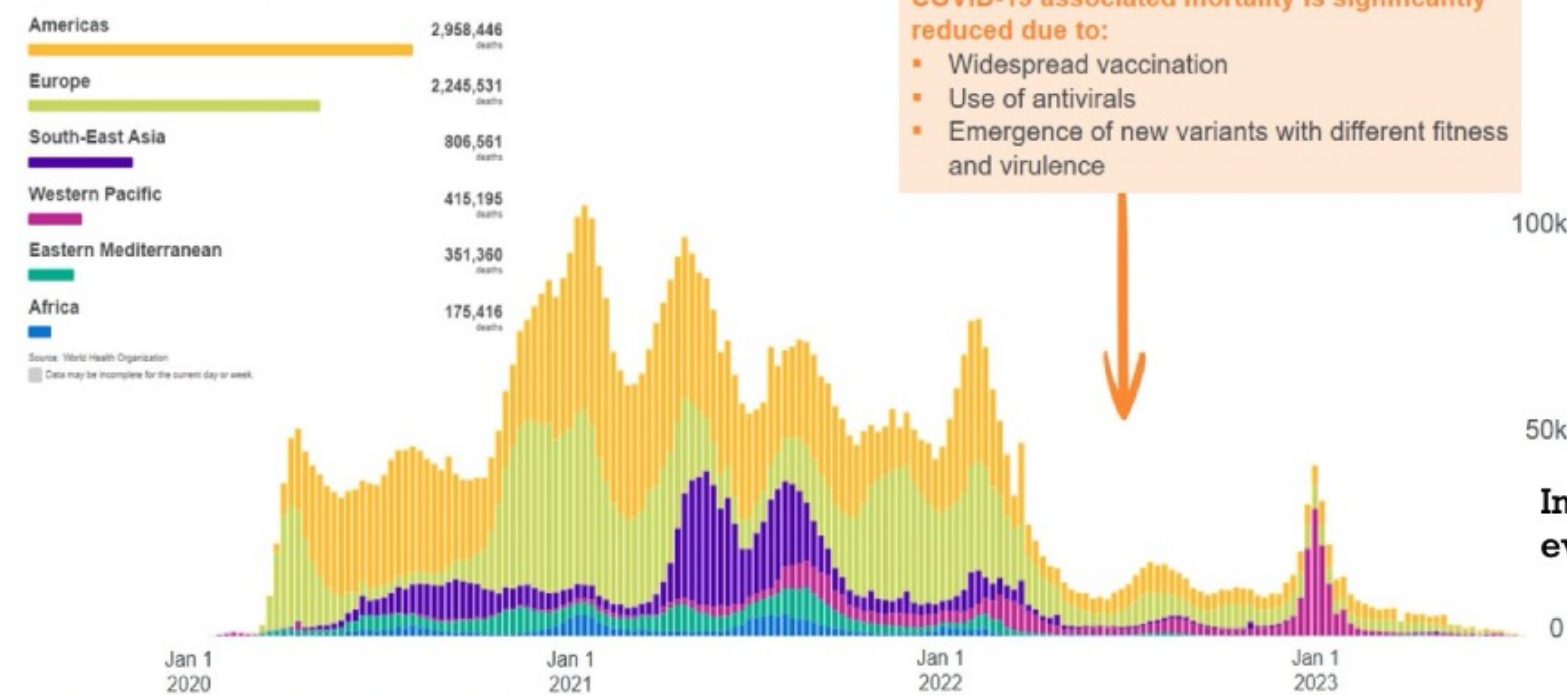
CDC. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19. Information for healthcare professionals. Accessed August 2, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

**COVID-19 Death Risk Ratio (RR) Increases as
the Number of Comorbid Conditions Increases**



Decreasing Mortality Associated With COVID-19

Weekly COVID-19 Deaths by WHO Region



In Italia grazie alla vaccinazione evitati 150.000 decessi

WHO. COVID-19 Situation by Region. Accessed August 1, 2023. <https://covid19.who.int/>

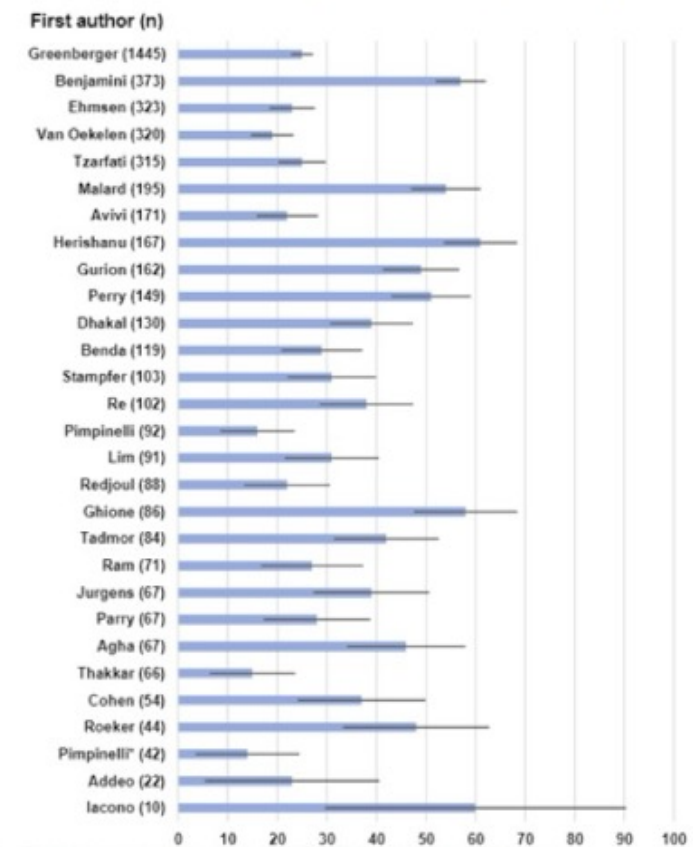
#ForumRisk18



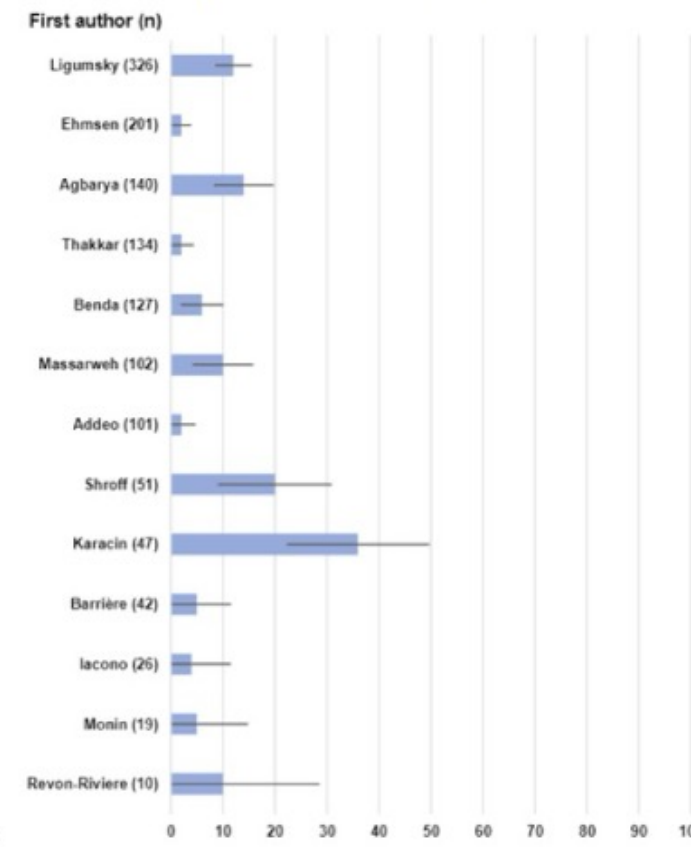
www.forumriskmanagement.it

Efficacy of COVID-19 Vaccines in Immunocompromised Patients
Systematic Review

Rates of nonresponse in patients with hematological malignancy



Rates of nonresponse in patients with cancer



CLL, chronic lymphocytic leukemia; MM, multiple myeloma.
 Galmiche S, et al. Clin Microbiol Infect. 2022;28:163-177.

Nonresponders:

- Cancer: 2%-36%
- Dialysis: 2%-30%
- Solid organ transplants: 18%-100%
- Hematologic malignancies: 14%-61%
 - CLL: 28%-77%
 - MM: 5%-34%

Impact of Immunosuppression

Compared with the general population, immunosuppression is associated with:

More severe or prolonged viral phase

Delayed, dysfunctional, weakened, or absent inflammatory phase

Worse outcomes with prolonged or relapsing infection

Less protection due to immunization

Lee ARYB, et al. BMJ. 2022;376:e068632.



Coronavirus (COVID-19) risk assessment

Qcovid® is a coronavirus risk prediction model, created by the University of Oxford, which we're using to support the NHS coronavirus response.

<https://www.qcovid.org>

#ForumRisk18

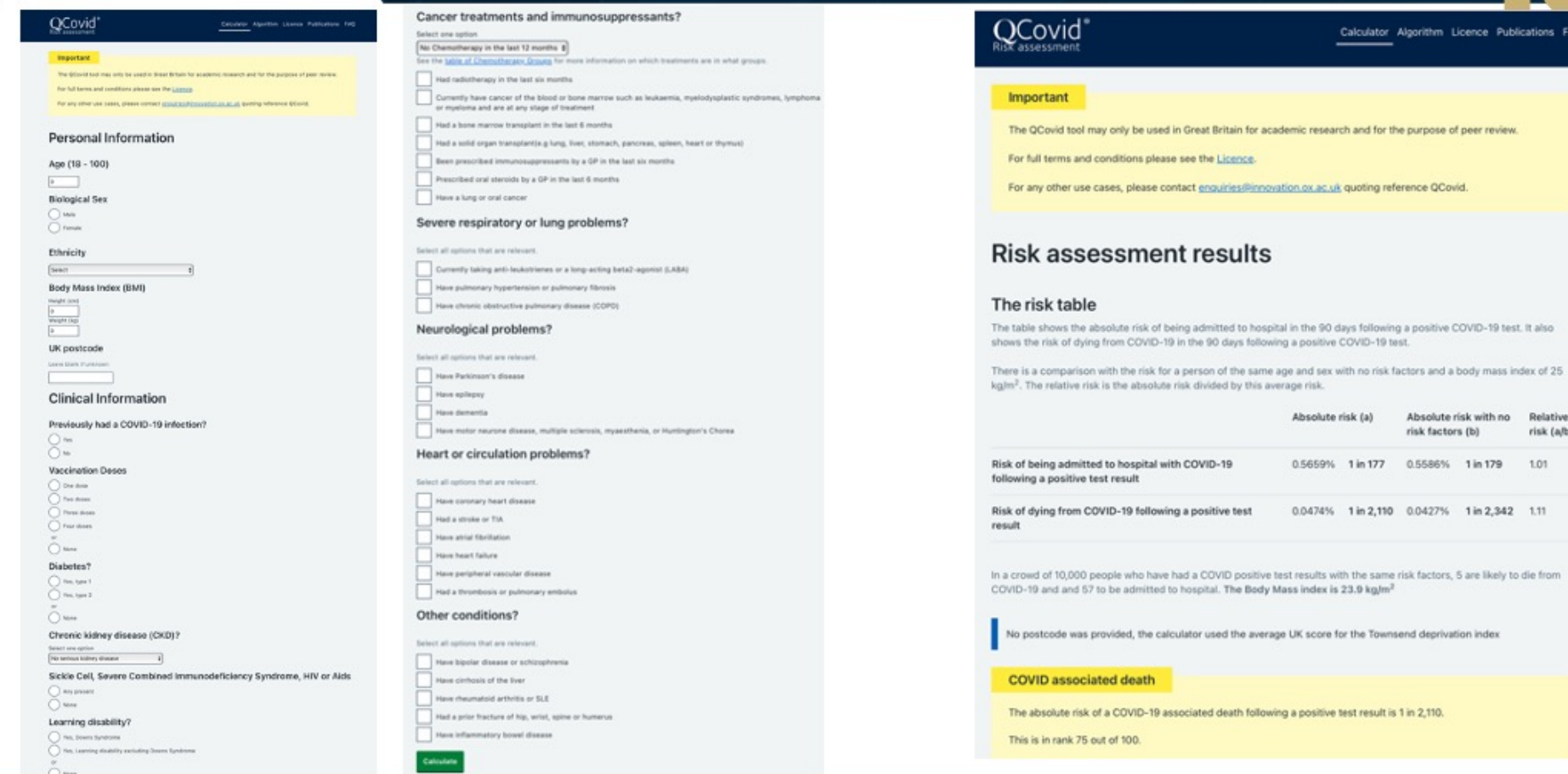


www.forumriskmanagement.it

- A team of researchers, led by the University of Oxford, studied the anonymised health records of more than 8 million people using GP records, hospital records and mortality data from late January 2020 to April 2020. This initial analysis, funded by the National Institute for Health Research, was done using data collected during the first wave of the coronavirus pandemic in the UK

- The results showed that things such as age, sex assigned at birth, height and weight (used to calculate body mass index (BMI)), ethnicity and some medical conditions increased risk relating to coronavirus – these are known as risk factors.

- Further research was done using more up to date data (up to June 2021), and the model has been refined and updated based on the latest findings. Factors such as vaccinated status and current infection rates are now reflected in the model and some conditions have been removed as risk factors where sufficient data was not available.



The screenshot shows the QCovid risk assessment tool interface. It is divided into several sections for data entry:

- Personal Information:** Includes fields for Age (18-100), Biological Sex, Ethnicity, Body Mass Index (BMI), and UK postcode.
- Clinical Information:** Includes checkboxes for 'Previously had a COVID-19 infection?' and 'Diabetes?'. It also has sections for 'Chronic kidney disease (CKD)', 'Sickle Cell, Severe Combined Immunodeficiency Syndrome, HIV or Aids', and 'Learning disability?'.
- Cancer treatments and immunosuppressants:** A section with multiple checkboxes for various medical conditions and treatments.
- Severe respiratory or lung problems?** A section with checkboxes for respiratory issues.
- Neurological problems?** A section with checkboxes for neurological conditions.
- Heart or circulation problems?** A section with checkboxes for cardiovascular issues.
- Other conditions?** A section with checkboxes for other medical conditions.

On the right side of the interface, the 'Risk assessment results' are displayed:

Risk assessment results

The risk table shows the absolute risk of being admitted to hospital in the 90 days following a positive COVID-19 test. It also shows the risk of dying from COVID-19 in the 90 days following a positive COVID-19 test.

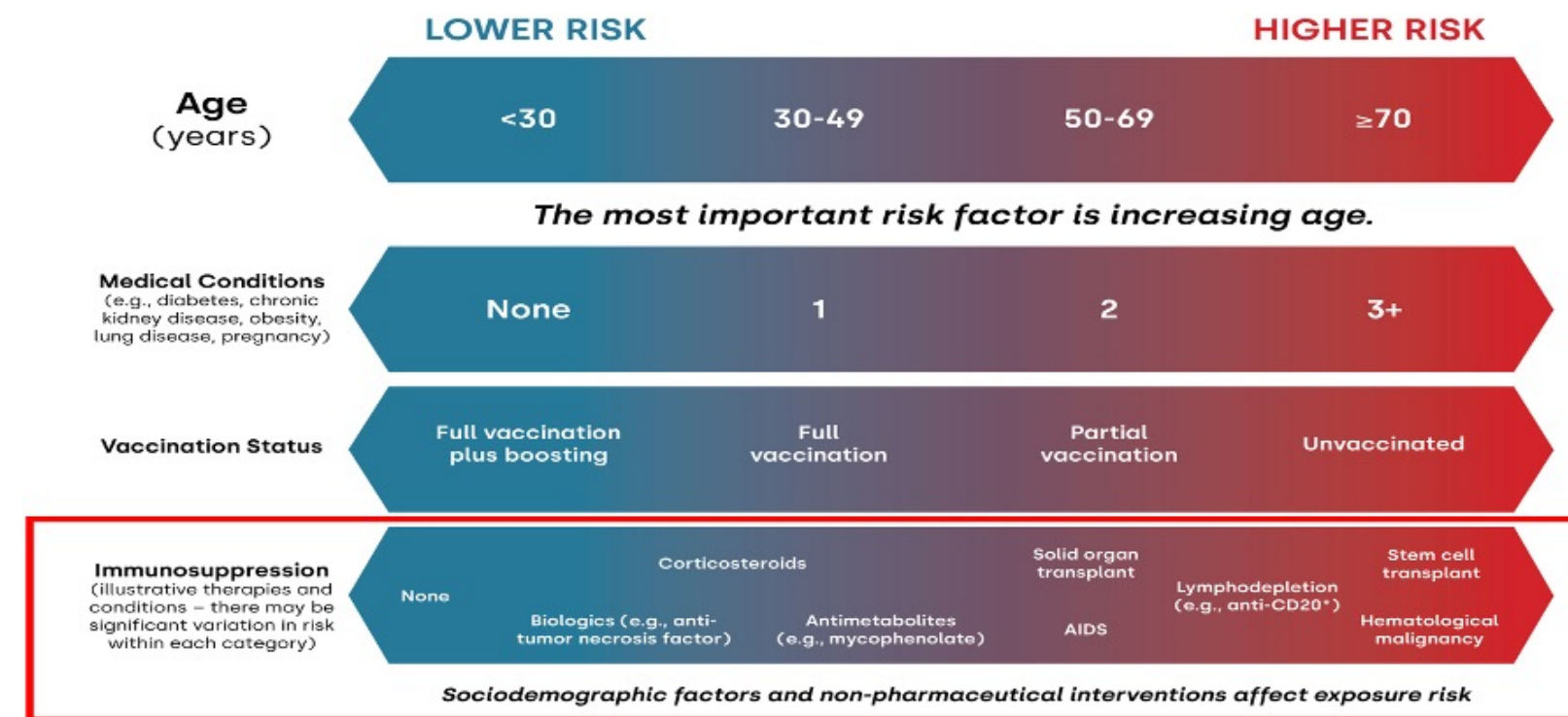
	Absolute risk (a)	Absolute risk with no risk factors (b)	Relative risk (a/b)
Risk of being admitted to hospital with COVID-19 following a positive test result	0.5659% 1 in 177	0.5586% 1 in 179	1.01
Risk of dying from COVID-19 following a positive test result	0.0474% 1 in 2,110	0.0427% 1 in 2,342	1.11

Below the table, it states: 'In a crowd of 10,000 people who have had a COVID positive test result with the same risk factors, 5 are likely to die from COVID-19 and 57 to be admitted to hospital. The Body Mass Index is 23.9 kg/m²'.

At the bottom of the results section, it says: 'No postcode was provided, the calculator used the average UK score for the Townsend deprivation index'.

A yellow box highlights the 'COVID associated death' result: 'The absolute risk of a COVID-19 associated death following a positive test result is 1 in 2,110. This is in rank 75 out of 100.'

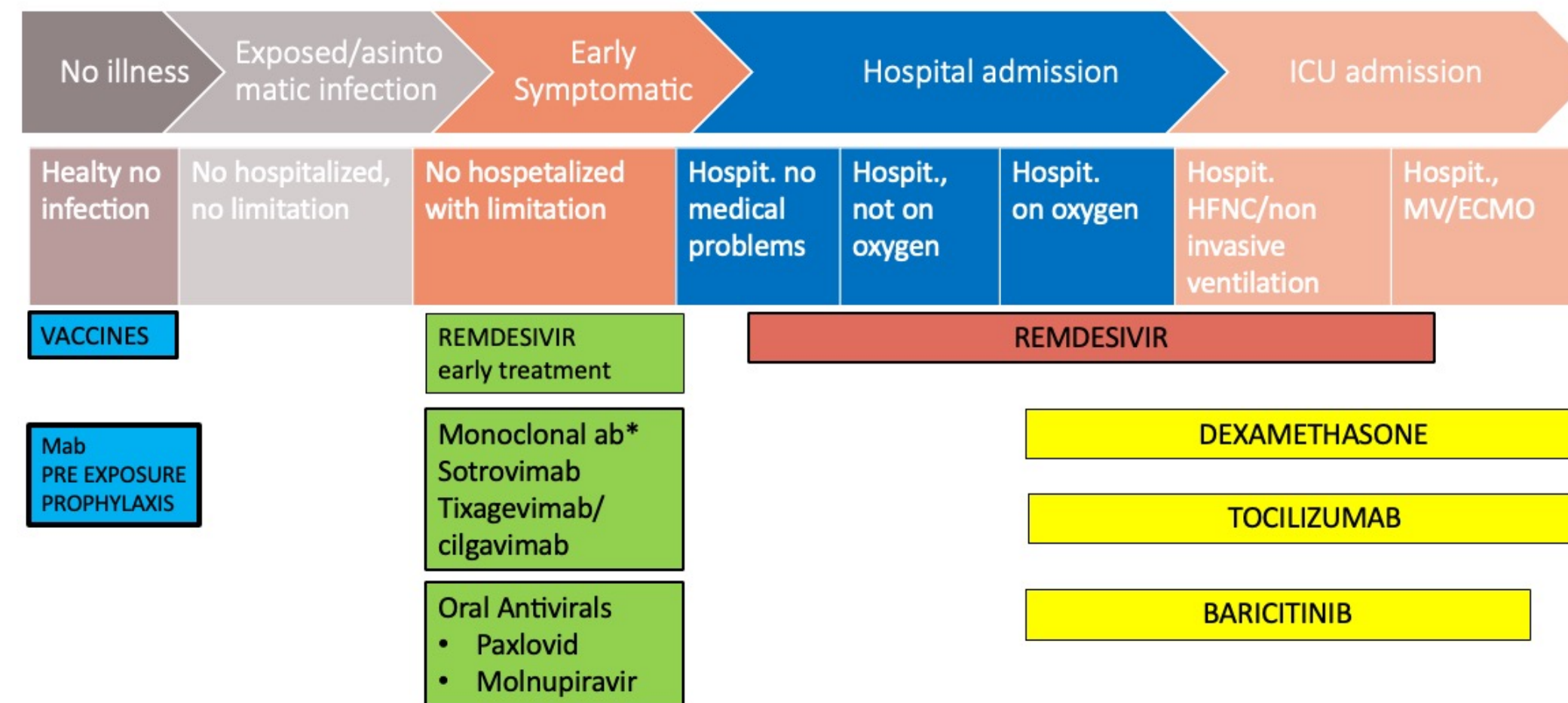
COVID-19 Risk Continuum



© 2022, Infectious Diseases Society of America. Reprinted with permission.

This resource was funded in part by a cooperative agreement with the Centers for Disease Control and Prevention (grant number N25CK000274). The Centers for Disease Control and Prevention is an agency within the Department of Health and Human Services (HHS). The contents of this resource do not necessarily represent the policy of CDC or HHS, and should not be considered an endorsement by the Federal Government.

Original illustration by Dr. William Werbel. Adapted for the COVID-19 Real-Time Learning Network. Brought to you by CDC and AIDS.



* *Indicazione SSN:
 - Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni non ospedalizzati per COVID-19, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa;*

NIH GUIDELINE TREATMENT COVID19



Summary of COVID-19 Guidelines and Recommendations
Outpatient/Early Treatment

Drug	IDSA ^[a]	WHO ^[b]	AUSTRALIAN ^[c]	NIH ^[d]	ESCMID ^[e]
Nirmatrelvir-ritonavir	+ (preferred option in most patients)	+ (preferred option in most patients)	+ (preferred option in most patients)	+ (preferred option in most patients)	+ preferred option in most patients
Remdesivir	+ (conditional)	+ (conditional)	+(conditional)	+	+
Molnupiravir	+ (conditional)*	+	+ (conditional)	+ (conditional)*	NA
Monoclonal antibodies	-	-	-	-	- [#]
Convalescent plasma	+ (conditional)*	-	-	- (in clinical trial for immunocompromised)	-
Inhaled steroids	-	NA	+ (conditional)	Insufficient data	- Only in clinical trial

* in all patients exception for those requiring high-flow oxygen.
[#] in all patients exception for those requiring high-flow oxygen (conditional in immunocompromised in combination with immunomodulator).
[§] in patients requiring oxygen supplementation.
 ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease; NIH, National Institutes of Health; WHO, World Health Organization.
 a. IDSA. COVID-19 treatment guidelines. Accessed August 4, 2023. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#Recommendations4-6.Lopinavir/ritonavir>; b. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 13 January 2023. Accessed August 4, 2023. <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1>; c. Clinicaledge.net. Australian COVID-19 living guidelines. Accessed August 4, 2023. <https://clinicaledge.net.au/covid-19/#living-guidelines>; d. NIH. Clinical management of adults summary. Accessed August 4, 2023. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/clinical-management-of-adults-summary/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlights; e. Bartoletti M, et al. Clin Microbiol Infect. 2022;28:1578-1590.



- La definizione di fragilità deve avere un significato preventivo poiché la sua valutazione deve aiutare ad identificare le persone che necessitano di un attento monitoraggio del loro stato funzionale e l'applicazione di interventi specifici volti a ridurre il rischio di esiti avversi
- Prevenzione, diagnosi precoce e gestione della fragilità sono quindi fondamentali non solo per l'individuo, ma anche per la comunità e sostenibilità dei sistemi sanitari



21-24 NOVEMBRE 2023
AREZZO FIERE E CONGRESSI

18



- E' essenziale che i medici e i pazienti mantengano SARS-CoV-2 nell'elenco dei patogeni che possono causare problemi di salute significativi
- La protezione delle popolazioni più vulnerabili dovrebbe essere una priorità
 - vaccinazioni
 - mascherine
 - test
 - antivirali e monoclonali
- Il modo più importante per limitare la trasmissione è l'autoisolamento di coloro che sono infetti
 - Indipendentemente dai risultati dei test, qualsiasi persona con sintomi di infezione respiratoria dovrebbe rimanere a casa ed evitare di andare a scuola o al lavoro.
- Sebbene il COVID-19 non sembri rappresentare più una minaccia per la salute pubblica, è possibile che nel prossimo futuro si verificheranno altre ondate di infezioni.
Quanto questi saranno impattanti dipenderà dal comportamento dei virus ma anche, cosa più importante, dal comportamento degli esseri umani

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it



Forum Risk Management
obiettivo sanità & salute

21-24 NOVEMBRE 2023
AREZZO FIERE E CONGRESSI

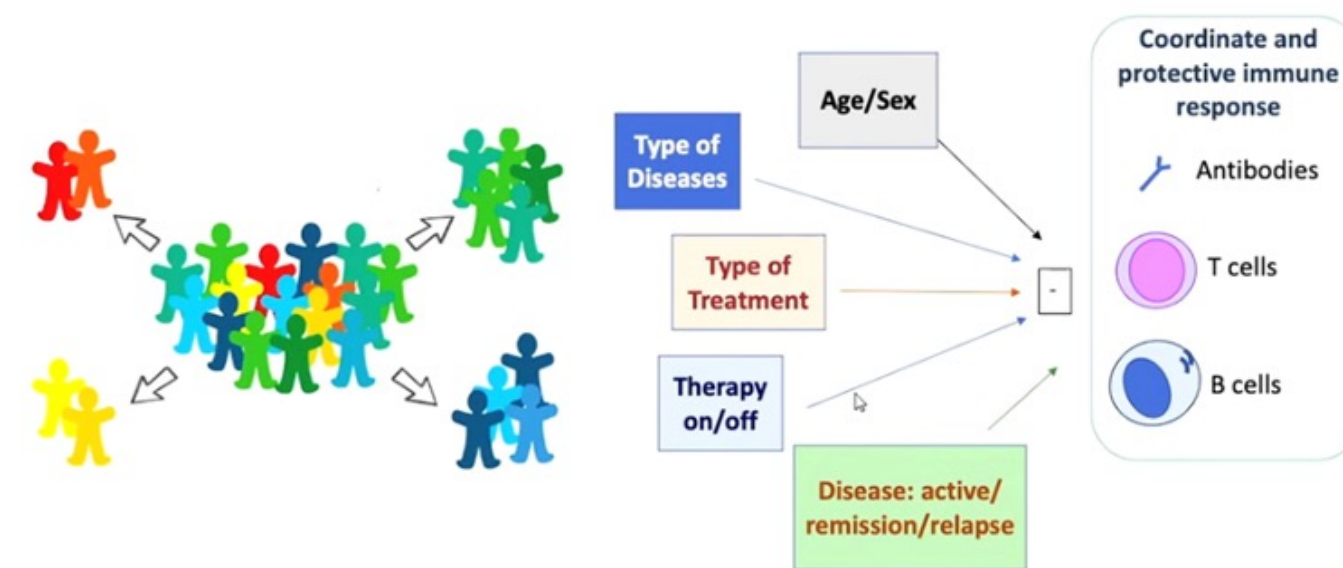
18

Grazie

#ForumRisk18

f t i y www.forumriskmanagement.it

Fragile patients: Higly dis-homogeneous population



Immune-Related Risk Factors for Susceptibility to Severe COVID-19

- **Older persons** have impaired B-cell and T-cell immune responses vs younger persons (eg, blunted antibody response to vaccination, excess sepsis risk)¹⁻³
- **Impaired B-cell response:** reduced ability to mount a neutralizing antibody response⁴
- **Impaired T-cell response:** role of T-cell response in control of ongoing SARS-CoV-2 uncertain^{5,6}
 - Likely contributing to control but not preventive/eradicator
- Younger persons with impaired or dysregulated B-cell and T-cell immune responses may also be at risk

1. Mueller. Aging (Albany NY). 2020;12:9959. 2. Goodwin. Vaccine. 2006;24:1159.
3. Opal. Clin Infect Dis. 2005;41:5504. 4. Vabret. Immunity. 2020;52:910.
5. Diaio. Front Immunol. 2020;11:827. 6. Oja. Eur J Immunol. 2020;50:1998.



- **OMS: il COVID-19 non è più un'emergenza sanitaria globale, ma «non dobbiamo abbassare la guardia»**
- **Il virus non è scomparso è diventato endemico; dovremo imparare a conviverci e a gestire le fasi di picco che dovessero ripresentarsi prestando massima attenzione alle categorie “fragili”.**



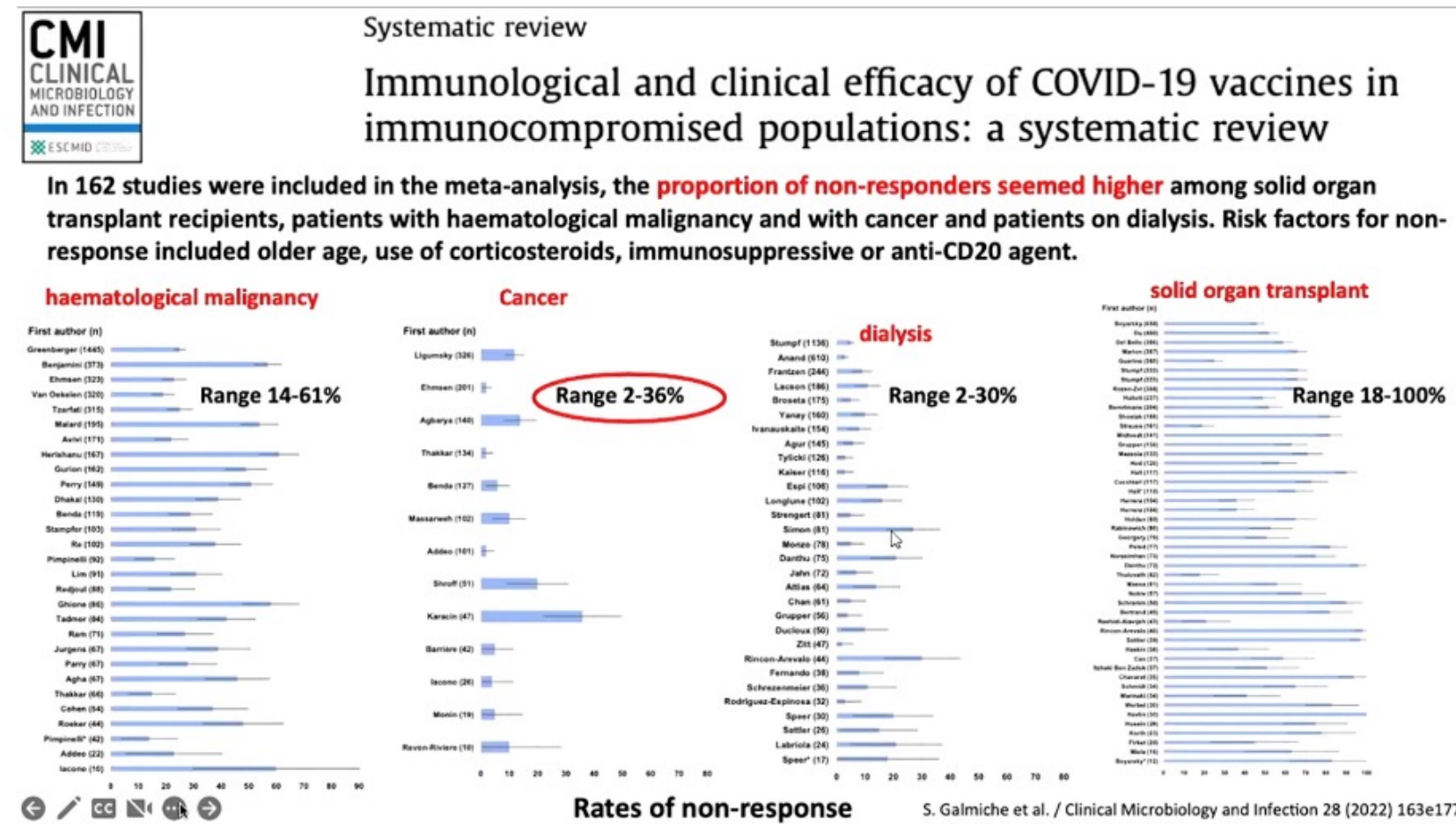
NIH Panel Patient Prioritization for Outpatient Anti-SARS-CoV-2 Therapies When There Are Logistical or Supply Constraints

Tier	Priority Population
1	Immunocompromised individuals not expected to mount an adequate immune response to COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection due to their underlying conditions, regardless of vaccine status Unvaccinated individuals at the highest risk of severe disease (anyone aged ≥75 yr or anyone aged ≥65 yr with additional risk factors)
2	Unvaccinated individuals at risk of severe disease not included in Tier 1 (anyone aged ≥65 yr or anyone aged <65 yr with clinical risk factors)
3	Vaccinated individuals at high risk of severe disease (anyone aged ≥75 yr or anyone aged ≥65 yr with clinical risk factors)
4	Vaccinated individuals at risk of severe disease (anyone ≥65 yr or anyone <65 yr with clinical risk factors)

- Individuals in tiers 3 and 4 who have not received a COVID-19 vaccine booster dose are likely at higher risk for severe disease and should be prioritized for treatment

[covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/)





Profilassi pre-esposizione: vaccinazione

- Nella prima fase della campagna sarà utilizzato il vaccino a m-RNA, **Comirnaty Omicron XBB 1.5**, approvato dall' Agenzia Italiana del Farmaco con Determina 20 settembre 2023
- Prossima disponibilità del vaccino proteico adiuvato **Nuvaxovid XBB 1.5 aggiornato**, la cui approvazione da parte di EMA è prevista per la metà del mese di ottobre;
- La dose di richiamo raccomandata, a distanza di 6 mesi dall'ultima dose di vaccino anti-COVID-19 ricevuta o dall'ultima infezione a prescindere dal numero di eventi pregressi (dosi ricevute o diagnosi di infezione).
- Una infezione recente da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione.
- Possibile la somministrazione concomitante di più vaccini (anche vivi attenuati tranne Mpox)

Circolare 11 agosto 2023
aggiornamento delle
indicazioni sulle misure di
prevenzione della trasmissione
di SARS-CoV-2.

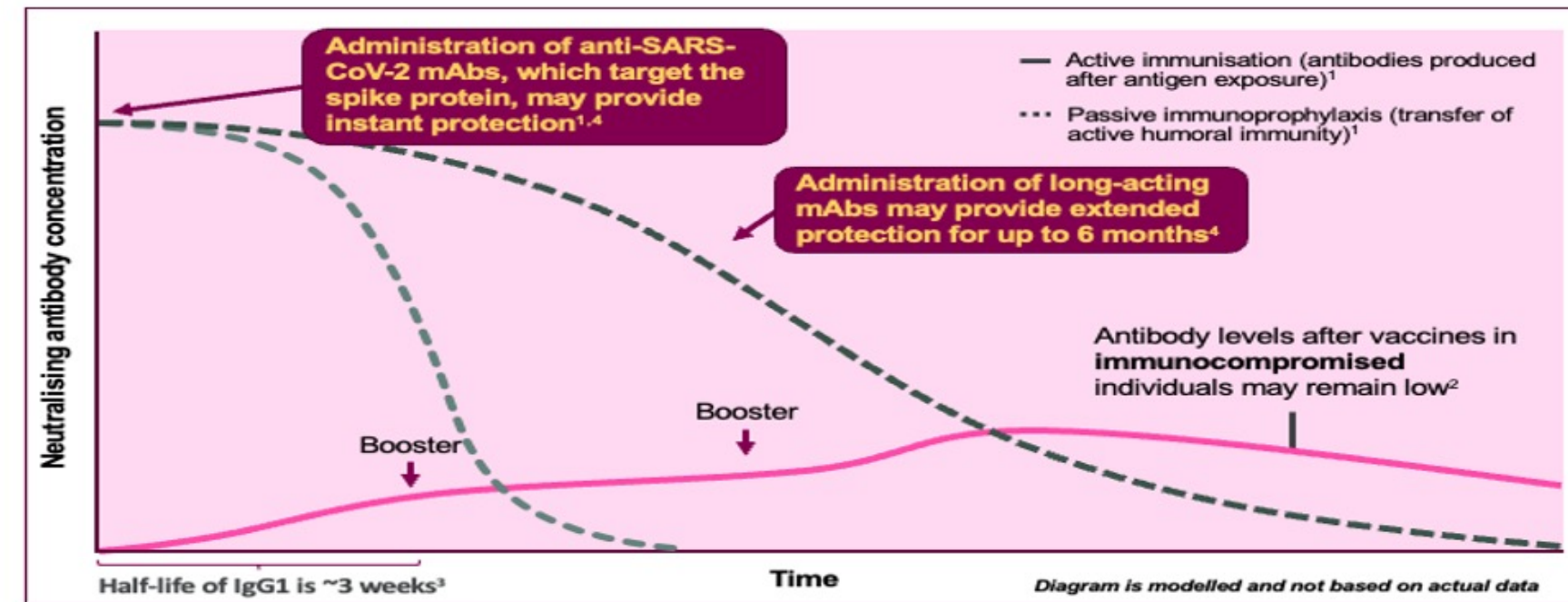
- Le persone risultate positive ad un test diagnostico molecolare o antigenico per SARS-CoV-2 **non sono più sottoposte alla misura dell'isolamento**. Si raccomanda, comunque, di osservare le medesime precauzioni valide per prevenire la trasmissione della gran parte delle infezioni respiratorie. In particolare è consigliato:
 - Indossare un dispositivo di protezione delle vie respiratorie (mascherina chirurgica o FFP2), se si entra in contatto con altre persone.
 - Se si è sintomatici, rimanere a casa fino al termine dei sintomi.
 - Applicare una corretta igiene delle mani.
 - Evitare ambienti affollati.
 - Evitare il contatto con persone fragili, immunodepresse, donne in gravidanza, ed evitare di frequentare ospedali o RSA. Questa raccomandazione assume particolare rilievo per tutti gli operatori addetti all'assistenza sanitaria e socio-sanitaria, che devono quindi evitare il contatto con pazienti a rischio.
 - Informare le persone con cui si è stati in contatto nei giorni immediatamente precedenti alla diagnosi, se anziane, fragili o immunodepresse.
 - Contattare il proprio medico curante se si è persona fragile o immunodepressa, se i sintomi non si risolvono dopo 3 giorni o se le condizioni cliniche peggiorano.
 - Per quanto riguarda le persone con diagnosi confermata di Covid-19 ricoverate in ospedale oppure ospiti di RSA restano in vigore le attuali disposizioni.

Covid in Italia:
 aggiornamento
 17 NOVEMBRE
 2023

DATO SETTIMANALE AGGREGATO, variazione % rispetto alla precedente e totale da inizio pandemia

<p>NUOVI CASI</p> <p>34.319</p> <p>+28,1%</p> <p>Totali 26.318.717</p>	<p>MORTI</p> <p>192</p> <p>+17,8%</p> <p>Totali 192.909</p>	<p>TERAPIA INTENSIVA ¹</p> <p>20</p> <p>+19,6%</p> <p>Totali 122</p>	<p>RICOVERATI CON SINTOMI ¹</p> <p>511</p> <p>+14%</p> <p>Totali 4.167</p>
<p>DIMESSI/GUARITI</p> <p>27.763</p> <p>+17,5%</p> <p>Totali 25.953.709</p>	<p>ATTUALMENTE POSITIVI</p> <p>6.359</p> <p>+3,8%</p> <p>Totali 172.099</p>	<p>ISOLAMENTO DOMICILIARE ¹</p> <p>5.828</p> <p>+3,6%</p> <p>Totali 167.810</p>	

Passive immunoprophylaxis may complement vaccines to protect those who remain vulnerable to COVID-19¹⁻⁴



IgG, immunoglobulin G; mAbs, monoclonal antibodies.
 1. CDC. Principles of Vaccination: Immunology and Vaccine-Preventable Diseases. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html> Last accessed: March 2023; 2. Parker EPK, et al. *Lancet Glob Health*. 2022;10(3):e326–e328; 3. Marovich M, et al. *JAMA*. 2020;324(2):131–132; 4. Levin MJ, et al. *New Engl J Med*. 2022;386(23):2188–2200.

IN ITALIA...



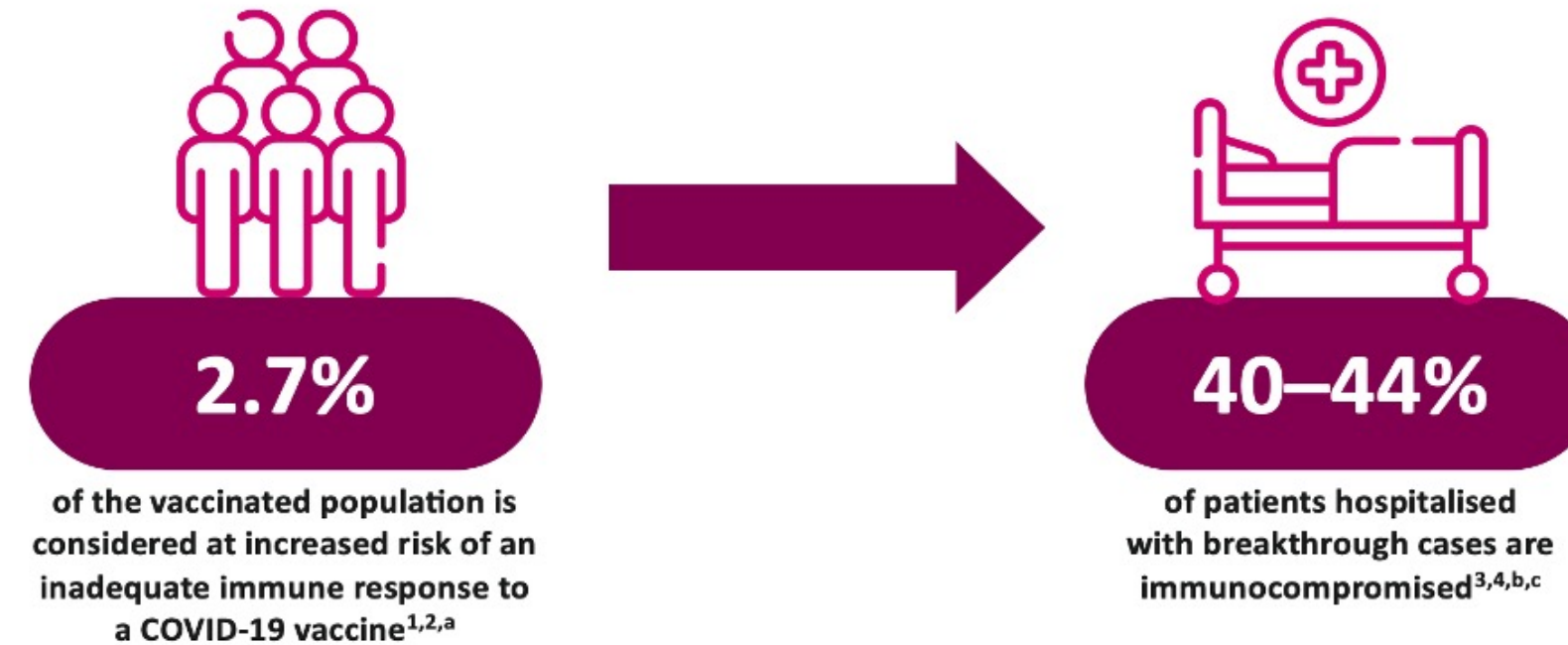
-EG5 prevalente 51% (Eris XBB.1.5 like)
-BA.2.75
-BA.2.86 (1,3% Pirola)



-XBB.1.16
-XBB.1.9
-XBB.2.3

- I primi rapporti su EG.5 indicano una possibile maggiore trasmissibilità.
- Anche se BA 2.86 Pirola dovesse diventare predominante e dimostrare di eludere gli anticorpi neutralizzanti - cosa probabile a causa dell'alto tasso di mutazioni nella proteina spike - altre forme di immunità probabilmente impediranno che la maggior parte delle persone si ammali gravemente in caso di infezione.
- Grazie all'ampia immunità acquisita in questi anni, è plausibile pensare che le probabilità che BA.2.86 risulti più grave delle varianti esistenti o causi il livello di disagio delle prime ondate di Omicron siano estremamente basse.

Despite the availability of vaccines, there remains an unmet need for medically vulnerable populations



^aCross-sectional analysis from the USA (N=34,426); ^bin a real-world evidence study in the USA, 45 of 1212 patients were hospitalized with vaccine breakthrough infections after receiving an mRNA vaccine; ^cin a retrospective multicenter cohort study of 152 patients from 17 general hospitals across Israel who had received 2 doses of BNT162b2, had a PCR-confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infections, and were hospitalized in a COVID-19 dedicated unit.

COVID-19 = coronavirus disease 2019; mRNA = messenger RNA; PCR = polymerase chain reaction; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

1. Harpaz R et al. *JAMA*. 2016;316:2547–2548; 2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 Vaccines for Moderately to Severely Immunocompromised People. 2021.

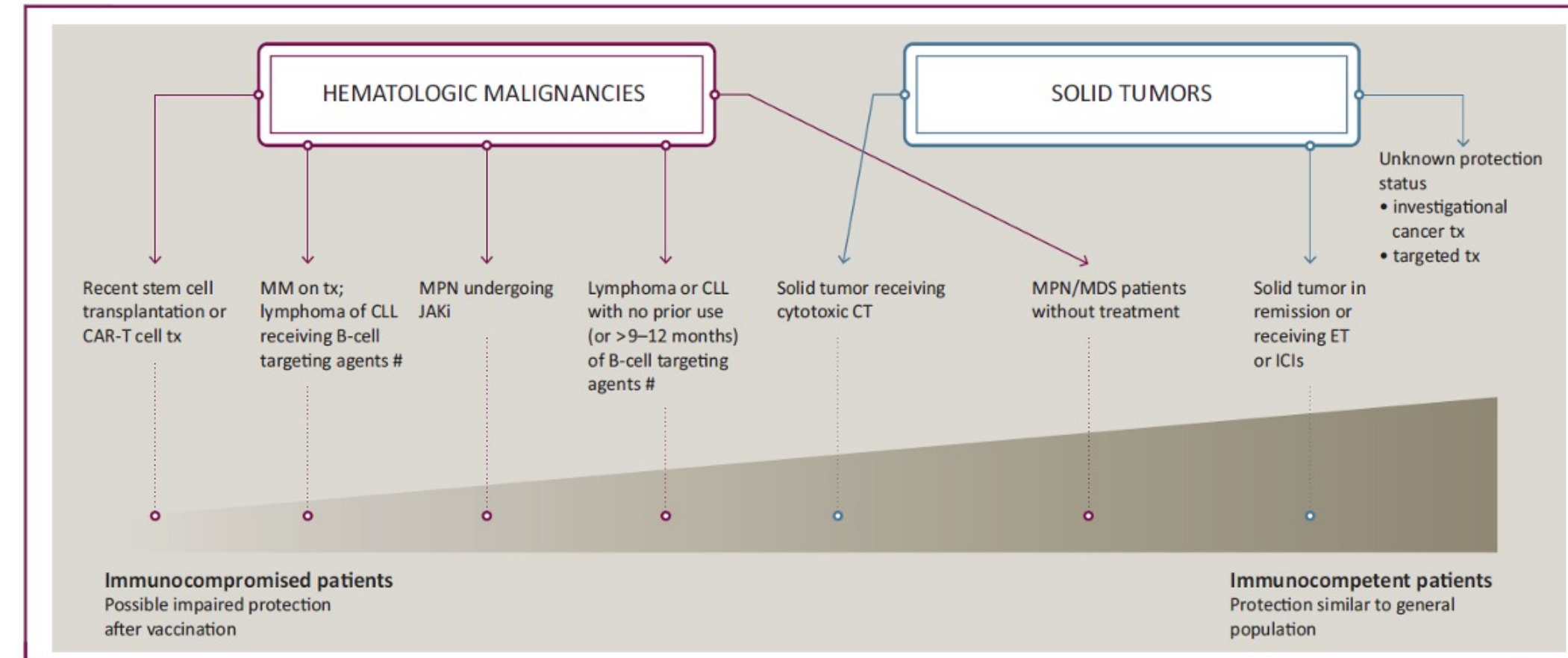
3. Brosh-Nissimov T et al. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:1652–1657; 4. Tenforde MW et al. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab687.

Compared to Healthy People, Immunocompromised Individuals Have Impaired Immune Response to COVID-19 Vaccines In Three Key Ways¹⁻²



Even after booster doses, up to 45% of immunocompromised people remain unprotected³

Estimated spectrum of COVID-19 vaccine efficacy for patients with cancer, according to cancer types and therapies



■ Corti C et al – Annals of Oncology: 2022: 33(2)

NEW COVID: CHI TRATTARE CON TERAPIA DI PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE?

Criteria
aifa

- età > 65 anni;
 - sesso maschile;
 - abitudine tabagica;
 - patologie croniche quali:
 - neoplasie,
 - stati di immunodepressione,
 - obesità (BMI ≥ 30 kg/m²),
 - malattia cerebrovascolare,
 - demenze, disturbi psicotici, patologie neurodegenerative,
 - malattie cardiovascolari (come ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, cardiomiopatie, malattia coronarica),
 - diabete mellito di tipo I e di tipo II,
 - insufficienza renale cronica,
 - pneumopatie croniche (BPCO, asma grave o moderata, fibrosi cistica, fibrosi polmonare, interstiziopatie, ipertensione polmonare).
- NON VACCINATI



Underlying Medical Conditions that Increase Risk for Severe COVID-19 Disease

<p>Organ diseases</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cerebrovascular disease ▪ Chronic kidney disease ▪ Chronic liver diseases ▪ Heart conditions ▪ Neurological conditions 	<p>General conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obesity ▪ Physical inactivity ▪ Diabetes mellitus, type 1 & type 2 	<p>Immunodeficiencies</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primary ▪ Use of corticosteroids and other immunosuppressive medications
<p>Lung pathologies</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronic lung diseases ▪ Asthma ▪ Tuberculosis ▪ Cystic fibrosis ▪ Smoking 	<p>Disabilities</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Including Down syndrome 	<p>Cancer</p>
	<p>Mental health conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schizophrenia 	<p>HIV</p>
	<p>Pregnancy and recent pregnancy</p>	<p>Solid organ or blood stem cell transplantation</p>

CDC. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: information for healthcare professionals. Accessed August 2, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

NUOVI CRITERI DI RISCHIO INFEZIONE GRAVE DA SARS-COV2 (PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE)

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva,
- Insufficienza renale cronica,
- Broncopneumopatia severa,
- Immunodeficienza primitiva o acquisita,
- Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥ 30],
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia),
- Diabete mellito non compensato.
- Età > 75 anni



Pazienti che stanno ricevendo un trattamento attivo per tumori solidi e neoplasie ematologiche.

Affetti da neoplasie ematologiche (ad es. LLC, LNH, MM, LAM, LLA) indipendentemente dallo stato di trattamento per la neoplasia ematologica.

Pazienti con un'immunodeficienza primaria moderata o grave (ad esempio, immunodeficienza combinata grave, sindrome di DiGeorge, sindrome di Wiskott-Aldrich, malattia da immunodeficienza comune variabile).

Pazienti trapiantati di organo solido in terapie immunosoppressive

CATEGORIE A RISCHIO ELEVATO

Pazienti in AIDS o con infezione da Hiv e CD4 < 200 cell/mm³

Pazienti riceventi di terapia con CAR-T o trapianto di cell. ematopoiatiche (HCT) entro 2 anni o in tp immunosoppressiva.

Pazienti in terapie immunosoppressive: corticosteroidi ad alte dosi (≥ 20 mg di prednisone o equivalente/die per ≥ 2 settimane), agenti alchilanti, antimetaboliti, farmaci immunosoppressori correlati, agenti chemioterapici antitumorali classificati come gravemente immunosoppressori o agenti biologici immunosoppressori o immunomodulatori (ad es. agenti che depletano le cellule B).

Risk Factors for Severe COVID-19

Key risk factors

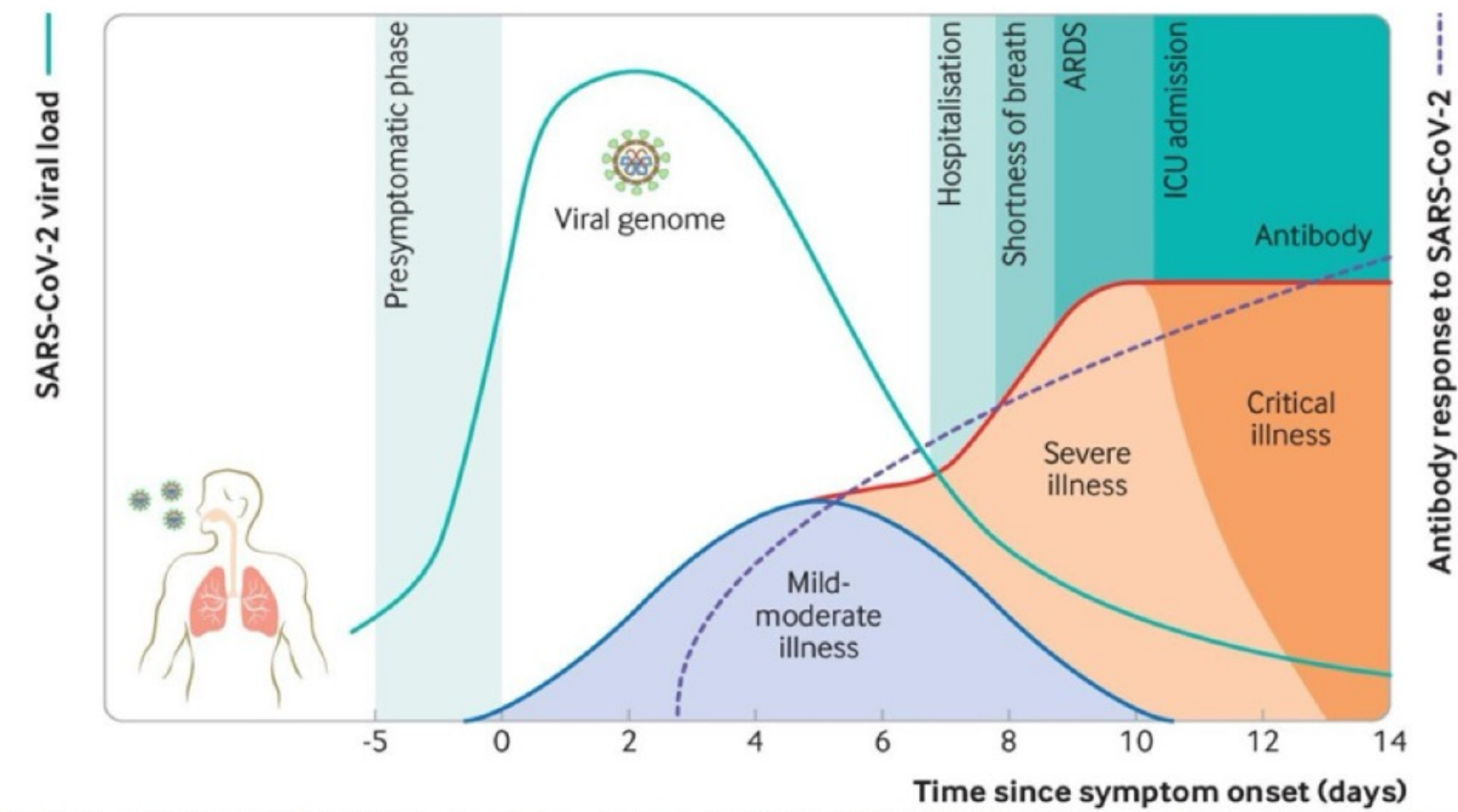
- Age
- Underlying medical conditions
- Being unvaccinated
- Race and ethnicity, because of socioeconomic disparities

COVID-19 Death Risk Ratio for Select Age Groups and Comorbid Conditions



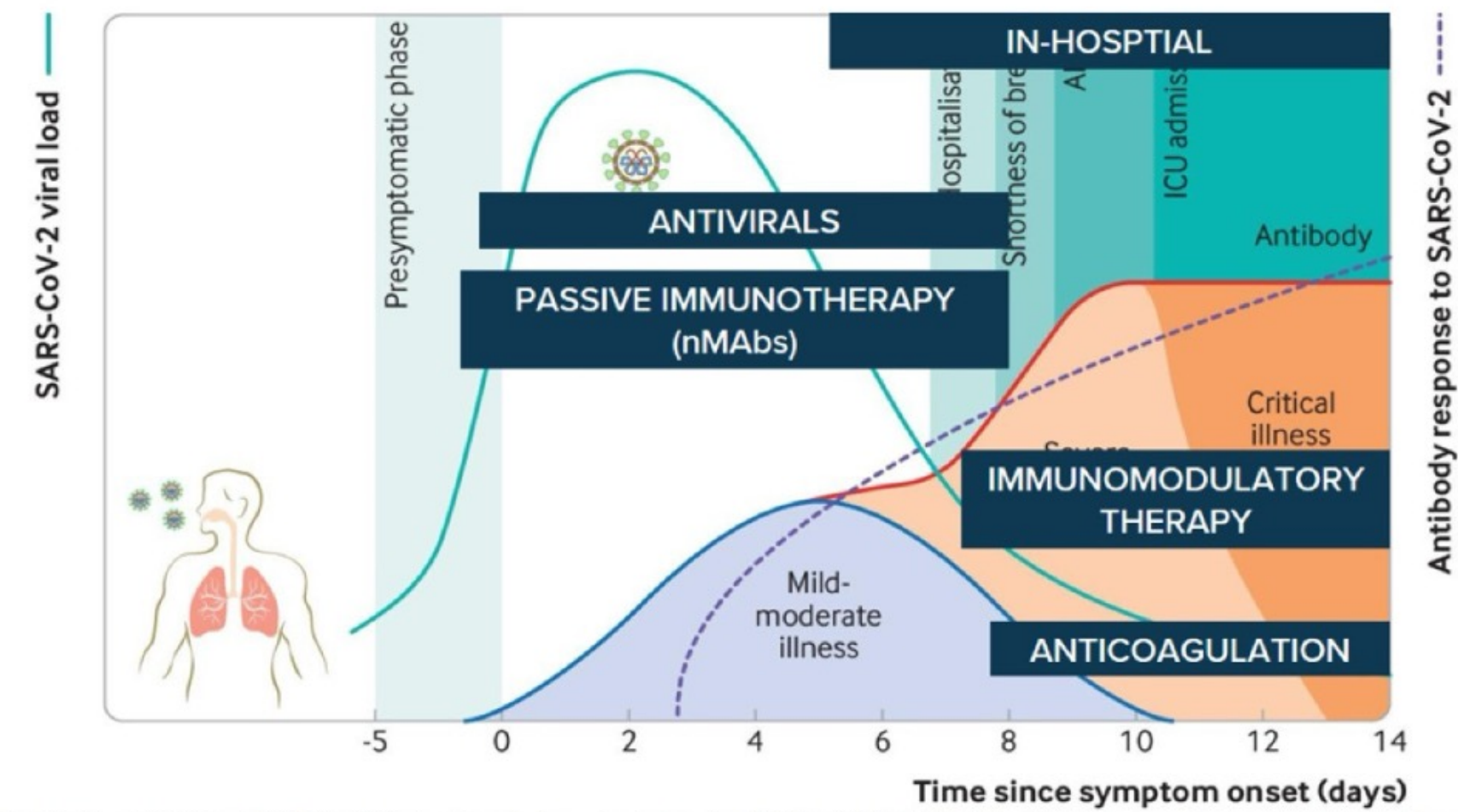
CDC. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: information for healthcare professionals. Accessed August 2, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

Clinical Manifestations of COVID-19



Reproduced from Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 BMJ 2020; 371 :m3862. With permission from BMJ Publishing Group Ltd.

Clinical Manifestations of COVID-19



Reproduced from Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 BMJ 2020; 371 :m3862. With permission from BMJ Publishing Group Ltd.

La fragilità fisica e la pre-fragilità sono comuni in seguito al ricovero ospedaliero per COVID-19. È stato osservato un miglioramento della fragilità tra 5 e 12 mesi, sebbene due terzi della popolazione rimanessero pre-fragili o fragili.

Remaining Unanswered Questions

- 1 How do we select among the available antivirals?
- 2 Who is most at risk?
 - Vaccination status, infection history, disease progression/severity
- 3 How do we treat the immunosuppressed?
 - Combination treatment, treatment duration, rebound phenomenon
- 4 How does early treatment impact long COVID?

Conclusions

- Oral antivirals (nirmatrelvir-ritonavir, molnupiravir) and IV antiviral (remdesivir) have shown efficacy in lowering hospitalization and mortality rates in high-risk individuals with COVID-19
- Molnupiravir improves COVID-19 recovery rate; patients feel better quicker and may be discharged from the hospital sooner
- Questions remain regarding the choice of antiviral treatment in at-risk populations, impact of treatment on subsequent sequelae, and how best to manage immunocompromised patients
- Immunocompromised patients have low response rates to COVID-19 vaccination, underscoring the need for antivirals with proven efficacy



L'immunosoppressione è stata identificata da vari studi come fattore di rischio significativo sia per il rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2, sia come progressione a forme gravi, sia per la persistenza di SARS-CoV-2 prolungata per settimane.

E' cruciale poter **delineare i diversi volti del paziente immunodepresso al fine di identificare le più opportune opzioni preventive e terapeutiche.**

Lo studio condotto da *Vo et al.* ha evidenziato che, nella coorte di soggetti immunocompromessi rappresentata da 14.021 pazienti che hanno sviluppato l'infezione da SARS-CoV-2, i pazienti in terapia immunosoppressiva presentavano un maggior rischio di progressione di COVID-19

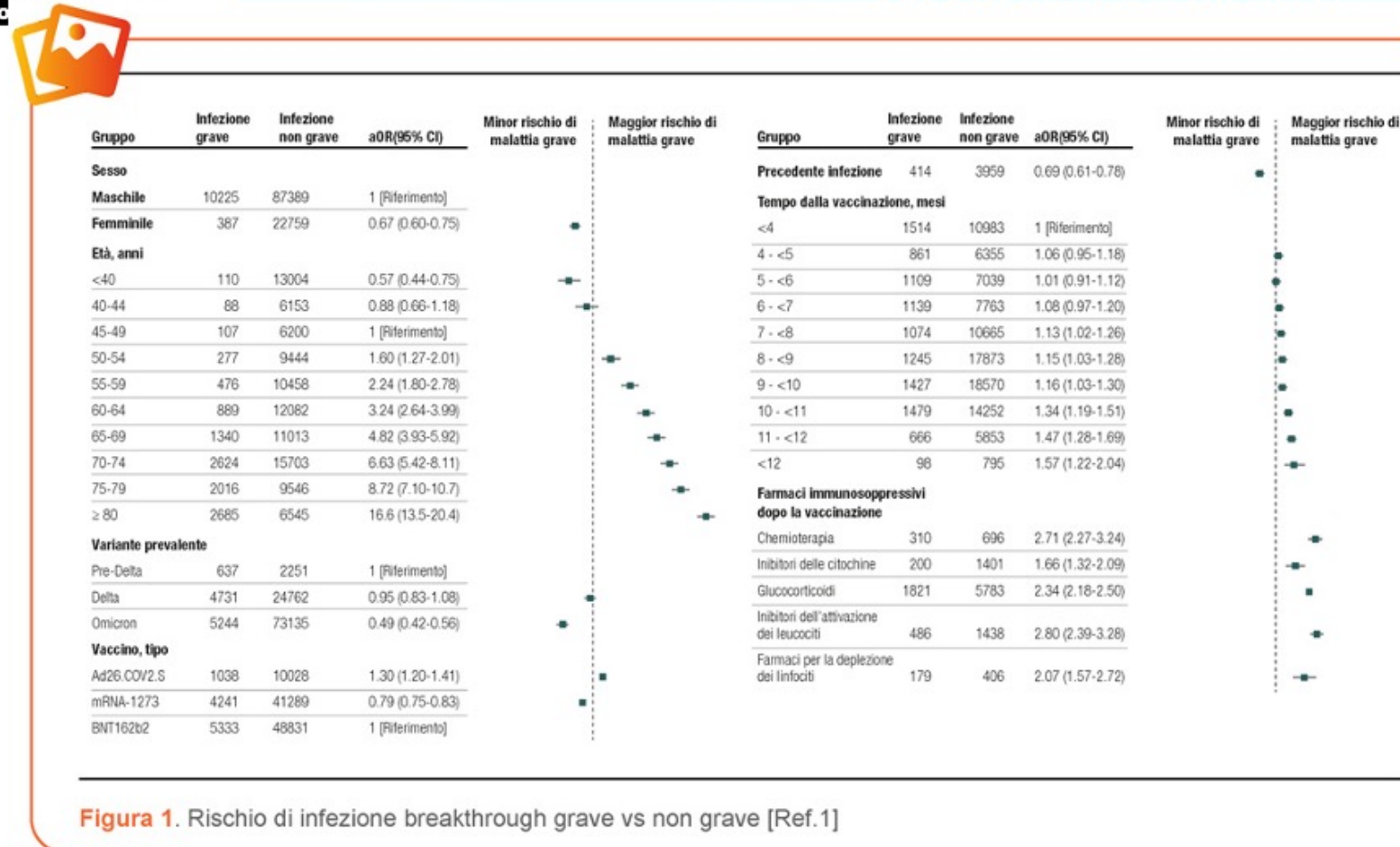
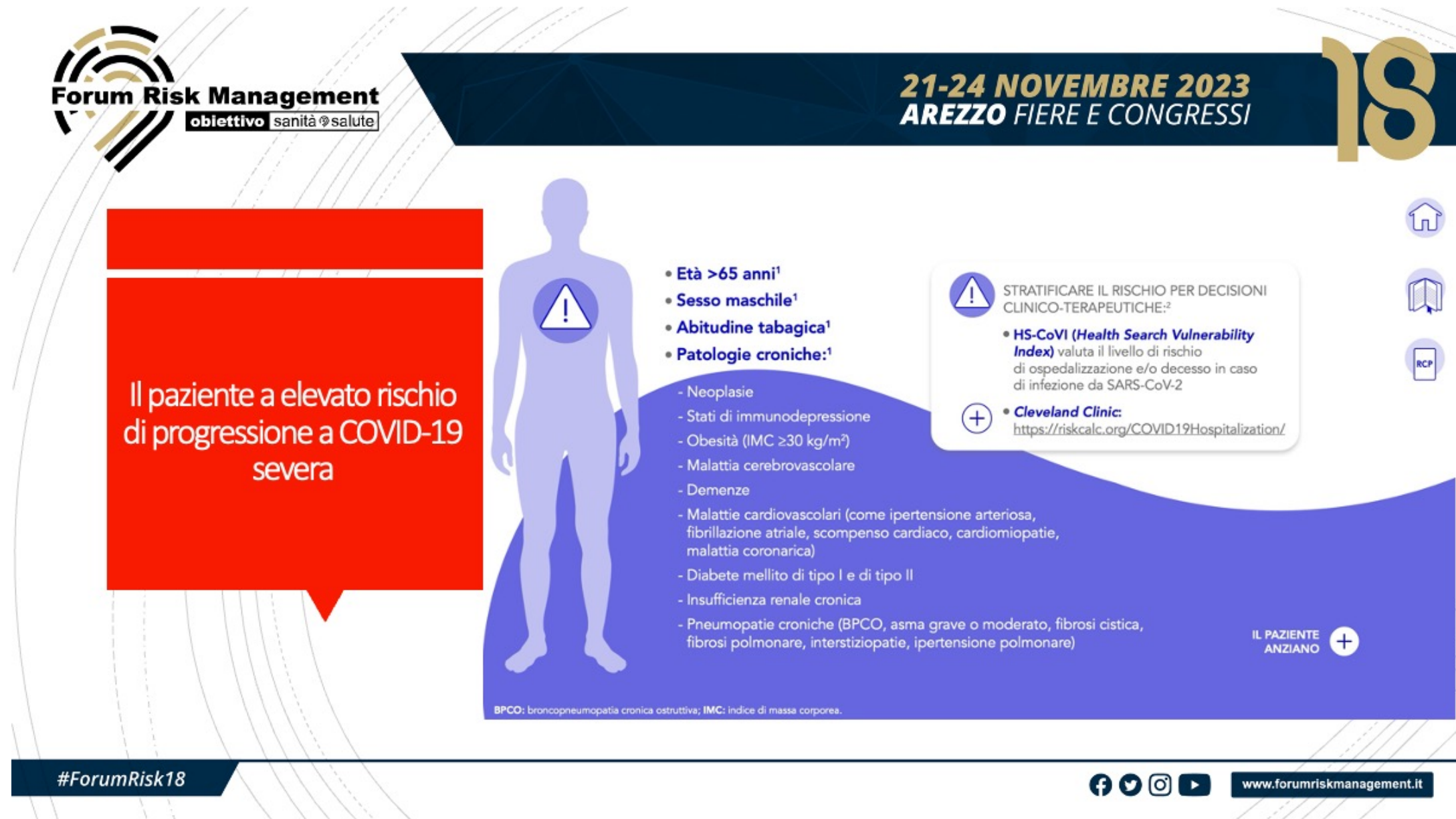


Figura 1. Rischio di infezione breakthrough grave vs non grave [Ref. 1]



Forum Risk Management
 obiettivo sanità @ salute

21-24 NOVEMBRE 2023
AREZZO FIERE E CONGRESSI

18

Il paziente a elevato rischio di progressione a COVID-19 severa

- **Età >65 anni¹**
- **Sesso maschile¹**
- **Abitudine tabagica¹**
- **Patologie croniche:¹**
 - Neoplasie
 - Stati di immunodepressione
 - Obesità (IMC ≥30 kg/m²)
 - Malattia cerebrovascolare
 - Demenze
 - Malattie cardiovascolari (come ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, cardiomiopatie, malattia coronarica)
 - Diabete mellito di tipo I e di tipo II
 - Insufficienza renale cronica
 - Pneumopatie croniche (BPCO, asma grave o moderato, fibrosi cistica, fibrosi polmonare, interstizopatie, ipertensione polmonare)

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva, IMC: indice di massa corporea.

STRATIFICARE IL RISCHIO PER DECISIONI CLINICO-TERAPEUTICHE:²

- **HS-CoVI (Health Search Vulnerability Index)** valuta il livello di rischio di ospedalizzazione e/o decesso in caso di infezione da SARS-CoV-2
- **Cleveland Clinic:** <https://riskcalc.org/COVID19Hospitalization/>

IL PAZIENTE ANZIANO +

#ForumRisk18

f t i y www.forumriskmanagement.it

Il paziente anziano

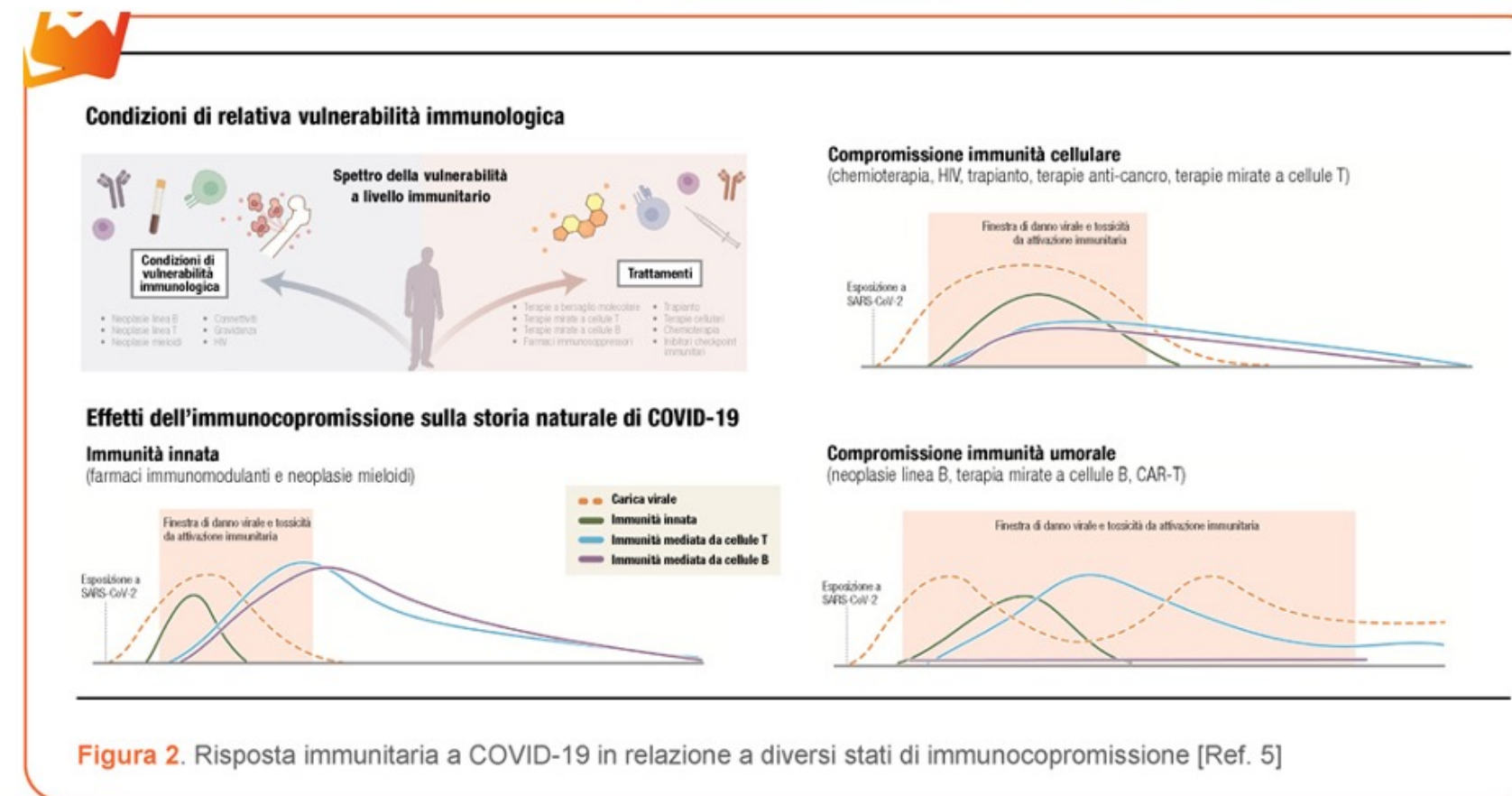
Alcuni **parametri considerati** per la valutazione del paziente con COVID-19 potrebbero essere di **difficile riscontro negli anziani**

In questa popolazione, infatti, **la presenza dei sintomi tipici dell'infezione**, quali ad esempio febbre, tosse, disturbi gastrointestinali, ageusia/disgeusia e anosmia, è **riscontrata meno frequentemente rispetto ai giovani**

Inoltre i **deficit di comunicazione** comunemente associati ad alcune patologie dell'età avanzata (per esempio demenza) possono **rendere difficile l'identificazione di tali sintomi**

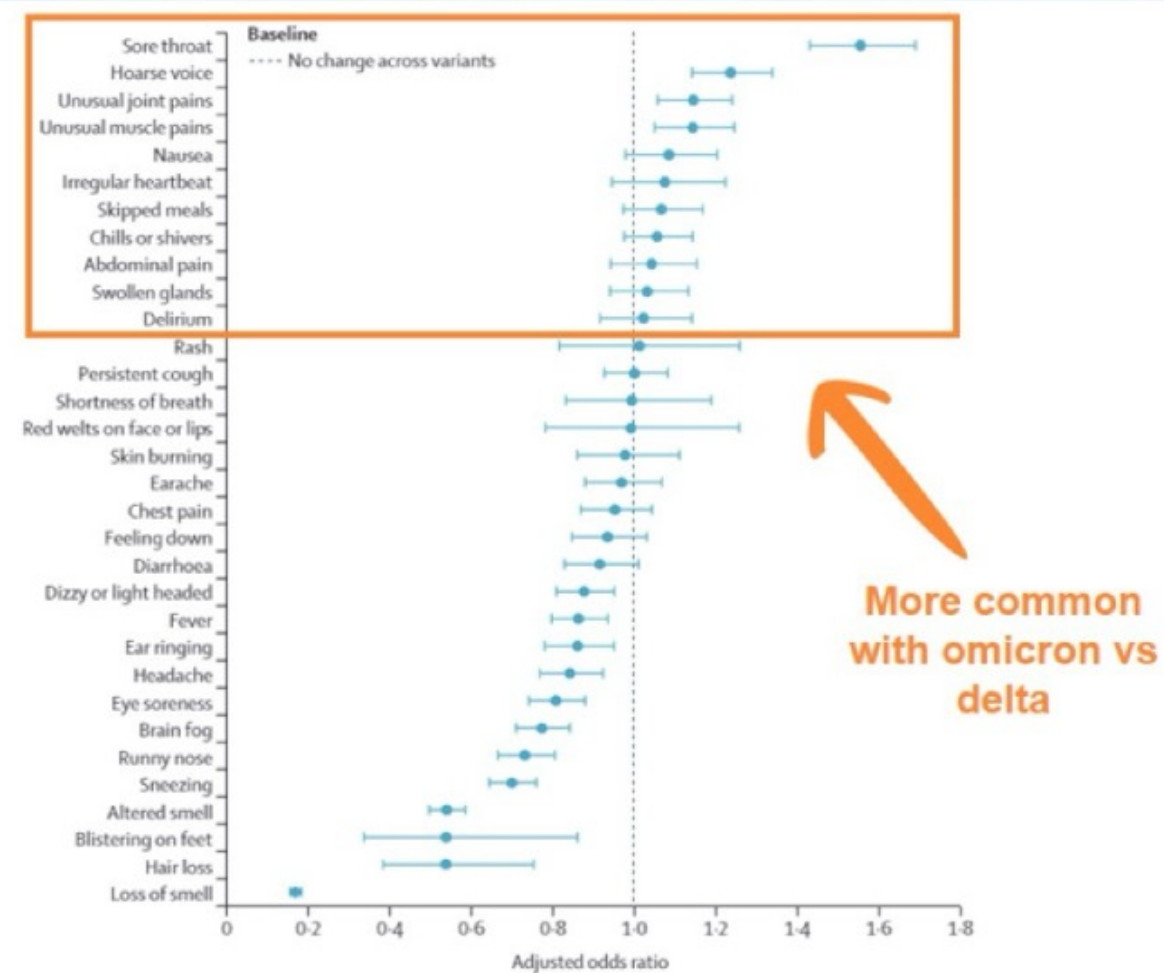


Nel **paziente anziano**, quindi, è importante **considerare alcuni sintomi atipici di COVID-19 come indicatori di presenza/severità di malattia**, quali delirium, cadute, apatia, sonnolenza, confusione/disorientamento, modifica stato funzionale¹



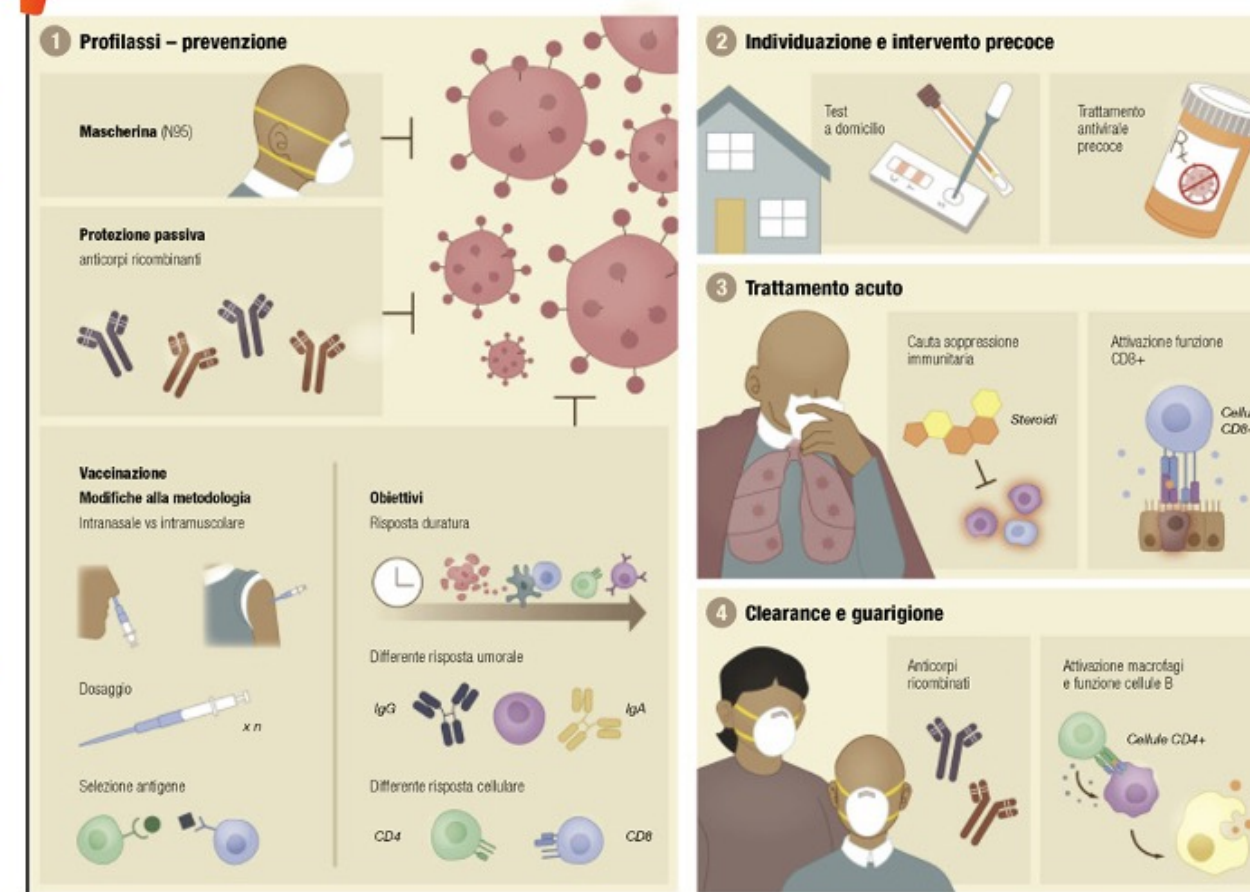
Symptoms During Periods of Omicron vs Delta Dominance
ZOE COVID Observational Study Overview

Symptoms in patients with delta or omicron SARS-CoV-2 infection
 4990 patients who tested positive for SARS-CoV-2 when omicron was dominant and 4990 patients who tested positive when delta was dominant



Menni C, et al. Lancet. 2022;399:1618-1624.

Gestione del paziente immunocompromesso



1 Profilassi - prevenzione

- Mascherina (N95)
- Protezione passiva anticorpi ricombinanti
- Vaccinazione: Modifiche alla metodologia (Intranasale vs intramuscolare)
- Obiettivi: Risposta duratura
- Dosaggio: x.n.
- Selezione antigene
- Differente risposta umorale: IgG, IgA
- Differente risposta cellulare: CD4, CD8

2 Individuazione e intervento precoce

- Test a domicilio
- Trattamento assistenziale precoce

3 Trattamento acuto

- Cauta soppressione immunitaria (Steroidi)
- Attivazione funzione CD8+

4 Clearance e guarigione

- Anticorpi ricombinanti
- Attivazione macrofagi e funzione cellule B
- Cellule CD4+

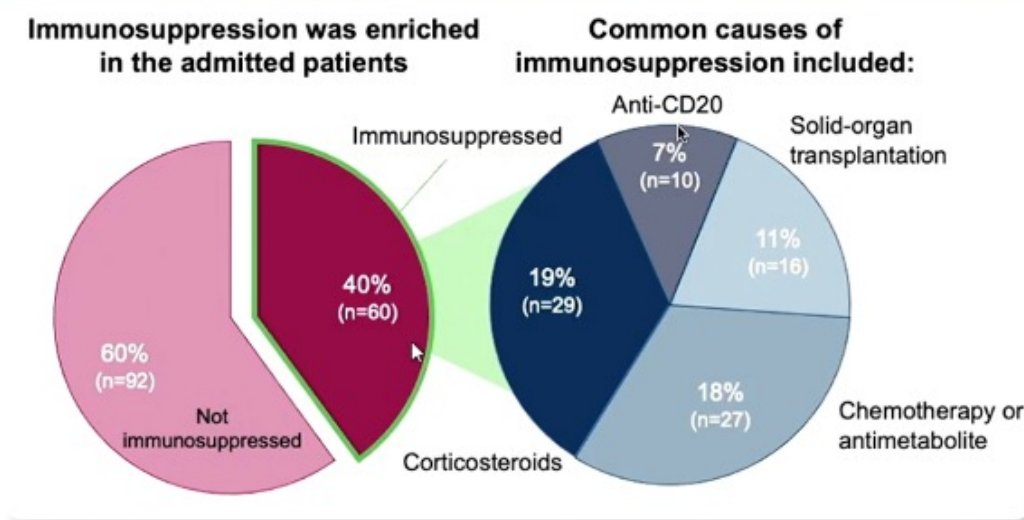
#ForumRisk18

www.forumriskmanagement.it

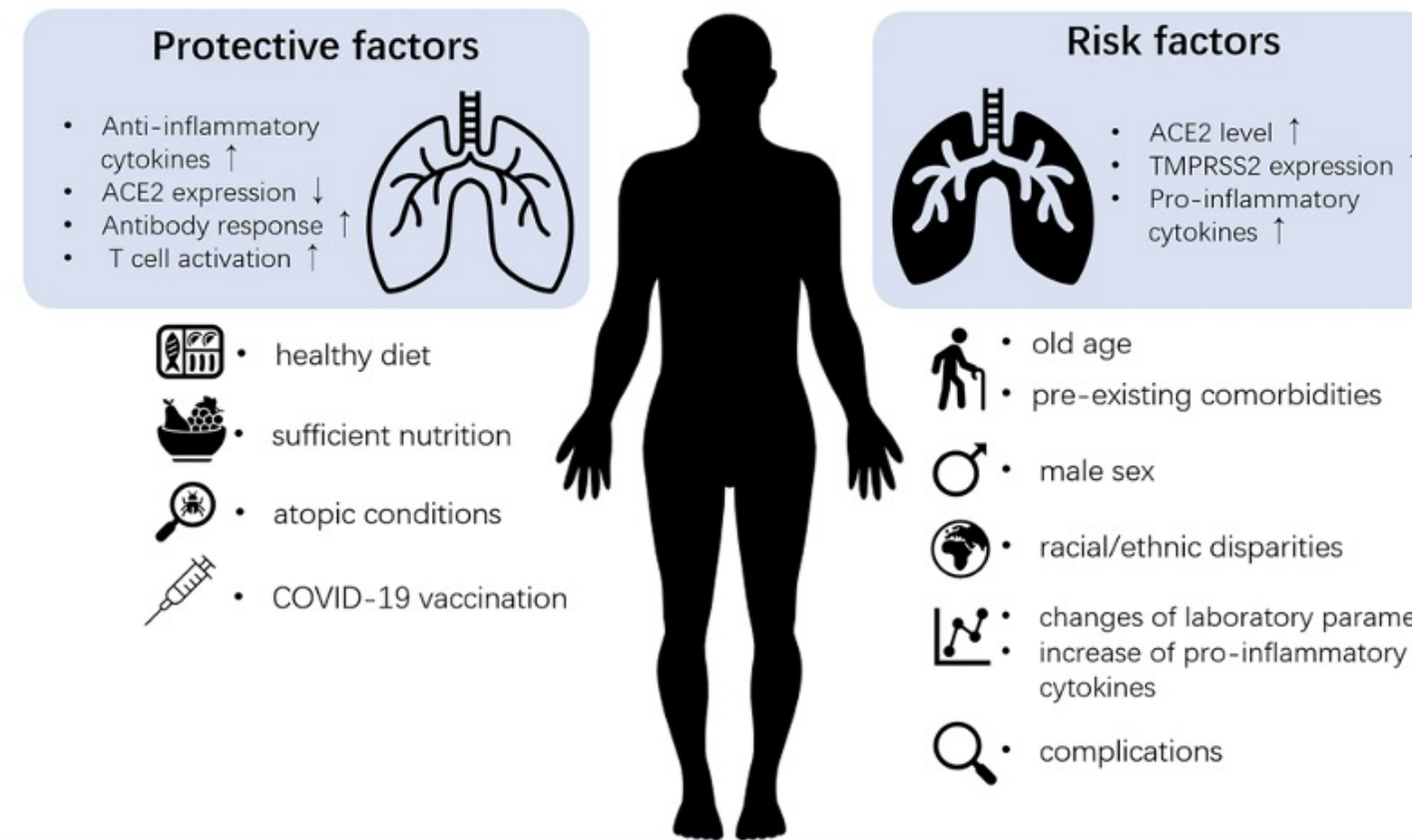
Immunocompromised Individuals Comprise a Large Proportion of Breakthrough Hospitalizations

Vaccinated patients^{b,c} (N=152) admitted to any of 17 participating hospitals in Israel with severe COVID-19 and confirmed PCR diagnosis^{5,a-c}

40% of vaccinated patients hospitalized breakthrough cases of COVID-19 were immunocompromised, that have increased vulnerability to COVID-19¹⁻⁴



^aCOVID-19 mRNA vaccines are highly efficacious; these offer ~94%-95% efficacy in Phase III trials. ^bAll of the study participants had their disease onset 8 or more days after their second vaccine dose, although in most of the cases disease onset occurred much later, with a median time to admission exceeding 1 month. ^cWT162b2 COVID-19 vaccine, which showed 80% (95% CI 68%-89%) effectiveness after a single dose. COVID-19 = coronavirus disease 2019; mRNA = messenger ribonucleic acid; PCR = polymerase chain reaction. ¹ In House Data, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Up to 2% of the Targeted Patients for LAAB Treatment Are Immunocompromised. ² Margu R et al. JAMA. 2016;316:2547-2548. ³ Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines for moderately or severely immunocompromised people. <https://www.cdc.gov/covid19/vaccines/recommendations/immuno.html>. ⁴ Abbas J. JAMA. 2021;325:2053-2055; Brosh-Nissimov T et al. Online ahead of print. Clin Microbiol Infect. 2021.



Severity and Outcomes With Omicron vs Delta Variants *PROSPERO Trial Overview*

Study Design

- Systematic review and metanalysis
- 42 studies included, of which 29 adjusted for vaccination status

Key findings

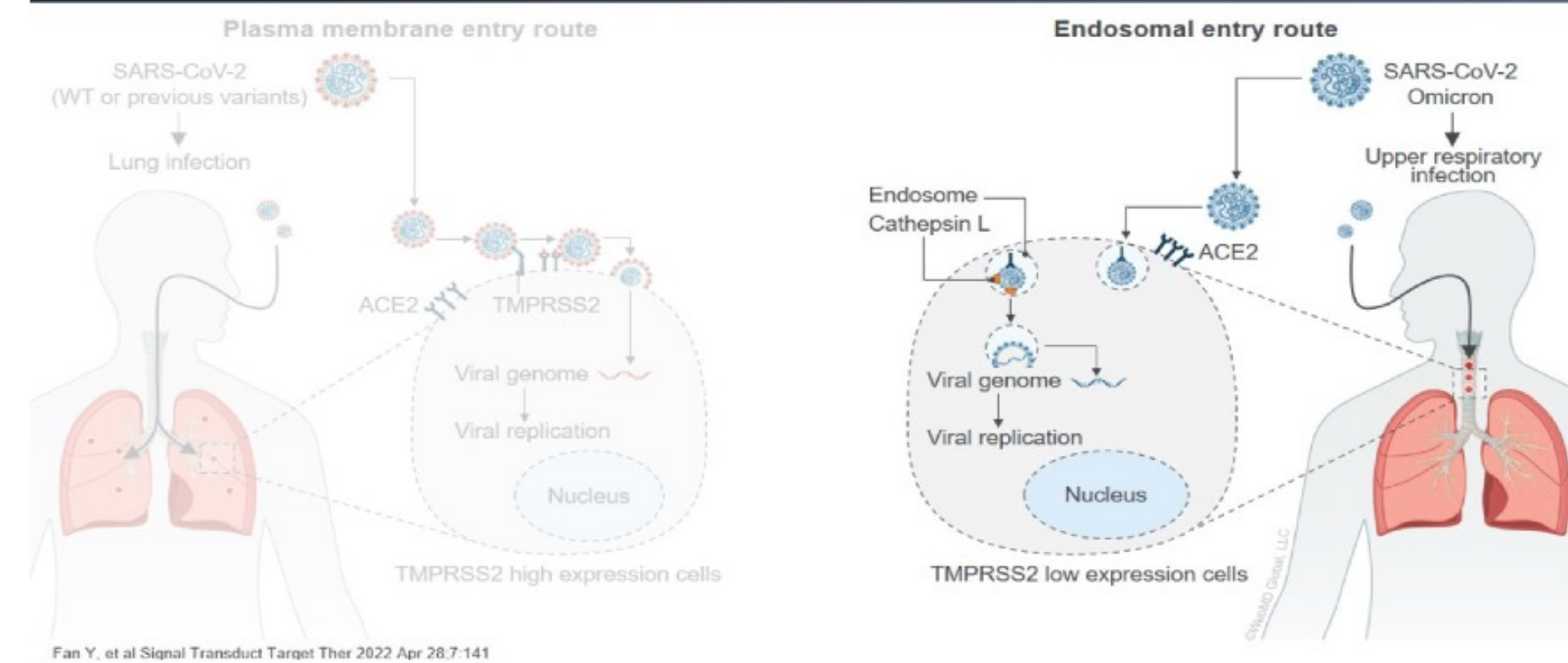
With omicron vs delta:

- Lower risk of hospitalization (56% reduced risk)
- Lower risk of ICU admission
- Lower risk of non-invasive and invasive ventilation
- Lower risk of death (61% reduced risk)

No difference in the risk of hospitalization between omicron sublineages BA.1 and BA.2

Relan P, et al. BMJ Global Health. 2023;8:e012328.

Different Entry Routes and Pathogenesis Between SARS-CoV-2 WT or Previous Variants and Omicron



COVID-19 Mortality Rates Lowest for Those With ≥ 3 Vaccinations

Monthly age-standardized mortality rates for deaths involving COVID-19 are lower since booster introduction in September 2021 vs unvaccinated people and those with a first or second dose

Mortality rates are not a measure of vaccine effectiveness

- They account for differences in demographics, such as age and population size, and underlying health conditions that can affect mortality rates

Despite the availability of vaccines, people are still becoming infected, being hospitalized, and dying due to COVID-19

Need for treatments that are effective in patients who cannot or will not get a vaccine or in whom vaccines are less effective

ONS. Deaths involving COVID-19 by vaccination status, England: deaths occurring between 1 April 2021 and 31 December 2022. Accessed August 2, 2023.
<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsinvolvedwithcovid19byvaccinationstatusengland/deathsoccurringbetween1april2021and31december2022#cite-this-statistical-bulletin>

Delitti in materia di violazione del diritto d'autore (Art. 25-novies, D.Lgs. n. 231/2001) [articolo aggiunto dalla L. n. 99/2009]

- Messa a disposizione del pubblico, in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta, o di parte di essa (art. 171, legge n.633/1941 comma 1 lett. a) bis)
- Reati di cui al punto precedente commessi su opere altrui non destinate alla pubblicazione qualora ne risulti offeso l'onore o la reputazione (art. 171, legge n.633/1941 comma 3)
- Abusiva duplicazione, per trarne profitto, di programmi per elaboratore; importazione, distribuzione, vendita o detenzione a scopo commerciale o imprenditoriale o concessione in locazione di programmi contenuti in supporti non contrassegnati dalla SIAE; predisposizione di mezzi per rimuovere o eludere i dispositivi di protezione di programmi per elaboratori (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 1)
- Riproduzione, trasferimento su altro supporto, distribuzione, comunicazione, presentazione o dimostrazione in pubblico, del contenuto di una banca dati; estrazione o reimpiego della banca dati; distribuzione, vendita o concessione in locazione di banche di dati (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 2)
- Abusiva duplicazione, riproduzione, trasmissione o diffusione in pubblico con qualsiasi procedimento, in tutto o in parte, di opere dell'ingegno destinate al circuito televisivo, cinematografico, della vendita o del noleggio di dischi, nastri o supporti analoghi o ogni altro supporto contenente fonogrammi o videogrammi di opere musicali, cinematografiche o audiovisive assimilate o sequenze di immagini in movimento; opere letterarie, drammatiche, scientifiche o didattiche, musicali o drammatico musicali, multimediali, anche se inserite in opere collettive o composite o banche dati; riproduzione, duplicazione, trasmissione o diffusione abusiva, vendita o commercio, cessione a qualsiasi titolo o importazione abusiva di oltre cinquanta copie o esemplari di opere tutelate dal diritto d'autore e da diritti connessi; immissione in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta dal diritto d'autore, o parte di essa (art. 171-ter legge n.633/1941)
- Mancata comunicazione alla SIAE dei dati di identificazione dei supporti non soggetti al contrassegno o falsa dichiarazione (art. 171-septies legge n.633/1941)
- Fraudolenta produzione, vendita, importazione, promozione, installazione, modifica, utilizzo per uso pubblico e privato di apparati o parti di apparati atti alla decodificazione di trasmissioni audiovisive ad accesso condizionato effettuate via etere, via satellite, via cavo, in forma sia analogica sia digitale (art. 171-octies legge n.633/1941).

[Torna all'inizio](#)