

Medicina di genere e COVID-19

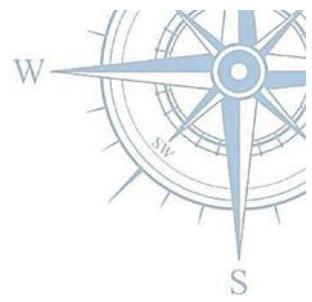
aggiornamento 2021

2021

4



Ministero della Salute
DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA
E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ



medicina di genere e COVID-19 aggiornamento 2021

Aprile 2021*

* Il capitolo dedicato alla prevenzione farmacologica primaria è aggiornato a Giugno 2021



Indice

Introduzione

Tavolo di lavoro IRCCS Medicina di Genere-COVID-19

Premesse

1. La patologia COVID-19 correlata con il genere:

- 1.1. Epidemiologia
- 1.2. Basi biologiche
- 1.3. Approccio terapeutico e risposta ai farmaci
- 1.4. Prevenzione farmacologica primaria
- 1.5. Prognosi
- 1.6. Pazienti pediatrici/che e gravidanza
- 1.7. Operatori/trici sanitari/e

2. La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere:

- 2.1. Aspetti cardiovascolari
- 2.2. Aspetti endocrino-metabolici
- 2.3. Aspetti immunologici
- 2.4. Aspetti neurologici
- 2.5. Aspetti oncologici
- 2.6. Aspetti polmonari

Conclusioni

Legenda dei contributi



Introduzione

L'adozione di una prospettiva di genere come “nuova lente” attraverso cui osservare e applicare la medicina in tutte le sue branche, oltre ad avere una rilevanza clinica, ha delle implicazioni etiche particolarmente rilevanti. Infatti, tale approccio è volto ad offrire a ciascun individuo la possibilità di accedere a trattamenti appropriati, che rafforzano ulteriormente i concetti, profondamente attuali, di “personalizzazione delle terapie” e “centralità del paziente”, nel rispetto delle differenze di genere rese evidenti dalla letteratura scientifica. La medicina di genere rappresenta quindi una doverosa e fondamentale dimensione interdisciplinare della medicina, che deve garantire un approccio alla persona studiato a partire dalla consapevolezza che esista una asimmetria biologica e di genere, e che questa sia rilevante.

La pandemia di COVID-19 ha evidenziato l'importanza del genere come determinante di salute e di malattia. L'esigenza di approfondire tale dimensione in un contesto emergenziale era stata accolta dal tavolo IRCCS per la medicina di genere che aveva elaborato il volume delle “Bussole IRCCS” dal titolo “medicina di Genere e COVID-19”, uscito nel mese di luglio 2020.

Il volume, scritto nei mesi più bui dell'emergenza sanitaria, è nato per rispondere alla necessità di raccogliere, analizzare secondo criteri di validazione scientifica e organizzare le evidenze scientifiche emerse e emergenti sulla correlazione tra l'infezione da SARS-CoV-2 e il genere. Avvalendosi della profonda e ramificata competenza delle autrici e degli autori, a testimonianza dell'avanguardia e dell'eccellenza degli IRCCS, è stato quindi possibile concepire e realizzare, in tempi brevissimi, il volume dedicato alla tematica.

La rapida evoluzione della pandemia e la conseguente dinamicità della proliferazione di pubblicazioni scientifiche hanno però determinato l'esigenza di aggiornare i contenuti del volume. E' così che, a distanza di un anno dalla sua prima pubblicazione, è pronto l'aggiornamento del primo volume affinché diventi un punto di riferimento e uno strumento di orientamento per coloro che si avvicinano alle tematiche trattate.

Ricalcando il contenuto della precedente versione, il presente contributo esamina la correlazione tra infezione da SARS-CoV-2 e genere articolandosi in due principali dorsali: una inerente al legame tra patologia e genere e l'altra inerente alla correlazione tra patologia e genere in condizioni di fragilità e comorbidità. In tale cornice, il volume analizza, per ogni area

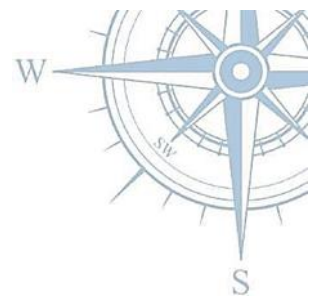


tematica, la letteratura scientifica dalla quale elaborare una sintesi delle evidenze al fine di individuare i quesiti ancora aperti.

Tale struttura, pensata per riflettere la dinamicità della ricerca scientifica e la rapidità in cui questa evolve, recepisce appieno lo spirito della collana “Bussole IRCCS”, volta a mettere a fattor comune le competenze, affinché possano essere esportate, replicate e costantemente aggiornate creando un patrimonio dinamico che supporti la rete IRCCS quale sistema plastico e funzionale, all’avanguardia nel panorama nazionale e internazionale.

Dott.ssa Maria Novella Luciani, Ministero della salute

Dott.ssa Chiara Mannelli, Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS



Tavolo di lavoro IRCCS

Medicina di Genere

Marta Allena - *IRCCS Fondazione Mondino, Pavia*

Marialuisa Appetecchia - *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Irene Aprile - *IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi Onlus, Milano*

Giuseppe Banfi - *Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano*

Stefania Bargagna - *IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone (PI)*

Nicola Bergonzi Concesi - *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Giovanna Borsellino - *IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma*

Serenella Castelvechio - *IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)*

Annamaria Cattaneo - *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*

Antonio Cherubini - *IRCCS INRCA, Ancona*

Susanna Chiocca - *IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano*

Paola Cudia - *IRCCS Ospedale San Camillo srl, Venezia*

Laura Adelaide Dalla Vecchia - *IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Milano*

Lucia Del Mastro - *Ospedale Policlinico S. Martino, Genova*

Maria Benedetta Donati - *IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)*

Cinthia Farina - *IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano*

Piero Fenu - *Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS*

Milena Fini - *IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*

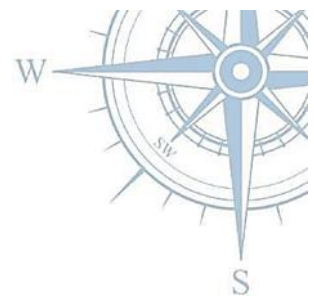
Laura Folini - *IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)*

Barbara Garavaglia - *Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C.Besta" Milano*

Stefania Gori - *IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)*

Elvira Grandone - *IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia*

Stefano Greggi - *Istituto Nazionale Tumori Pascale, Napoli*



Cecilia Invitti - *IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano*

Maria Paola Landini - *IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*

Vittoria Lapadula – *CROB, Rionero in Vulture*

Giuseppina Liuzzi - *Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani"-IRCCS, Roma*

Alessandra Maestro - *IRCCS materno infantile Burlo Garofolo di Trieste*

Chiara Mannelli - *Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo (TO)*

Riccardo Masetti – *Fondazione Policlinico universitario A. Gemelli, Roma*

Emanuela Mazzon - *IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo, Messina*

Rosalba Miceli - *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano*

Paola Mosconi - *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*

Oriana Nanni - *Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" -IRCCS IRST S.r.l. - Meldola (FC)*

Monica Napolitano - *Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)-IRCCS, Roma*

Rossella E. Nappi - *IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia*

Mariacristina Parravano - *IRCCS Fondazione Bietti, Roma*

Federico Pea, *IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

Federica Provini - *IRCCS Istituto delle Scienze neurologiche di Bologna*

Elena Ravizza – *Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano*

Benedetta Riboldi - *IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia, Reggio Emilia*

Giuseppe Rosano - *IRCCS San Raffaele Pisana, Roma*

Anna Sapino - *Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo (TO)*

Giuseppe Toffoli - *Centro di Riferimento Oncologico IRCCS (CRO), Aviano (PN)*

Daniela Trabattoni - *IRCCS Centro Cardiologico Monzino, Milano*

Pierluigi Viale - *IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

Tonia Marina Zacheo – *Istituto Oncologico veneto, IOV*

Germana Zollesi - *Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo (TO)*



Premesse

Nell'agosto 2020, il tavolo di lavoro permanente degli IRCCS, dedicato alla medicina di genere, ha pubblicato un documento che metteva in evidenza i principali aspetti della patologia COVID-19, considerando il genere come determinante di potenziali differenze. A distanza di un anno il tavolo ha ritenuto utile produrre un aggiornamento del documento con la stessa metodologia di lavoro: utilizzo di dati presi solamente da ricerche pubblicate e quindi facilmente verificabili prestando attenzione alle differenze di sesso e genere. Come nel primo documento, è stato prima analizzato il legame tra patologia e genere dal punto di vista epidemiologico, biologico e genetico, terapeutico e di prognosi. Sono state poi affrontate le correlazioni tra patologia e genere in condizioni di fragilità e comorbidità.

Dall'inizio della pandemia alla fine di maggio 2021 il SARS-CoV-2 ha comportato un totale di oltre 176 milioni di casi di infezione, con oltre 3.81 milioni di decessi confermati in 215 Paesi del mondo. L'Italia, con oltre 4 milioni di casi e 127.038 decessi, è il 3° paese in Europa per incidenza.

L'aumento del numero di soggetti colpiti dall'infezione ha confermato quanto già evidenziato nel primo documento: il sesso ed il genere giocano un ruolo molto importante nella variabilità di risposta all'infezione e nelle manifestazioni di gravità della malattia fino alla mortalità.

Sono state affrontate anche differenze di genere relative alle basi biologiche, alla prognosi, all'approccio terapeutico e alla risposta ai farmaci e ai sintomi a lungo termine del COVID-19, cioè la persistenza di sintomi più o meno debilitanti dopo la fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2 (Long-COVID).

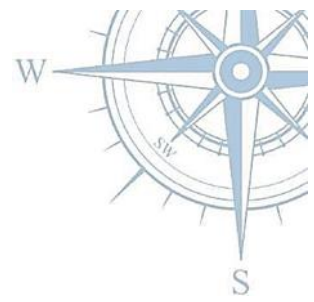
Lo studio delle comorbidità in ambito cardiovascolare, endocrino-metabolico, immunologico, oncologico, neurologico e polmonare ha offerto la possibilità di approfondire le categorie di soggetti a maggior rischio.

In particolare, è stata posta attenzione a come l'infezione da SARS-CoV-2 abbia avuto ripercussioni sulle categorie fragili (bambini/bambine e operatori/operatrici sanitari/sanitarie e donne in gravidanza).



La campagna vaccinale si sta dimostrando lo strumento farmacologico più efficace nella prevenzione di COVID-19. L'Istituto Superiore di Sanità, infatti, ha rilevato che in Italia, a partire dalla seconda metà di gennaio 2021, si è osservato un trend in diminuzione del numero di casi tra le/gli operatrici/ori sanitarie/i e tra i soggetti con età ≥ 80 anni, verosimilmente ascrivibile alla campagna di vaccinazione in corso. L'efficacia e la sicurezza dei vaccini COVID-19 legata al genere trova presupposti teorici derivati dalle diversità biologiche, immunologiche ed ormonali.

Come nel precedente documento, i messaggi chiave alla fine di ogni capitolo rappresenteranno uno stimolo ad approfondire le specificità di genere dell'infezione da SARS-CoV-2 in ambito biomedico come esempio per un'organizzazione socio-sanitaria sempre più capace di rispondere alle esigenze della collettività.



1. La patologia COVID-19 correlata con il genere



1.1. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Epidemiologia



Introduzione

Dall'inizio della pandemia alla fine di maggio 2021 il SARS-CoV-2 ha comportato un totale di oltre 176 milioni di casi di infezione, con oltre 3.81 milioni di decessi confermati in 215 Paesi del mondo. È stata ed è tuttora una sfida globale massiva con ripercussioni di cui forse non sappiamo ancora valutare la portata.

L'Italia, con oltre 4 milioni di casi e 127.649 decessi, è il 3° paese in Europa per incidenza (1).

Sia il sesso che il genere sembrano giocare un ruolo molto importante nella variabilità di risposta all'infezione e nelle manifestazioni di gravità della malattia fino alla mortalità. Purtroppo, non ancora tutti i Paesi hanno raccolto dati disaggregati per sesso (2), sia considerando le/i pazienti tra la popolazione generale sia quelle/i tra le/gli operatrici/ori sanitarie/i.

Vedremo qui di seguito alcuni aspetti del vasto panorama dell'epidemiologia di una pandemia in continua evoluzione, le sue ripercussioni sulla popolazione generale, senza poter sempre considerare dati disaggregati per genere, e sulle/gli operatrici/ori sanitarie/i, i fattori di rischio più importanti, valutati sia con approcci tradizionali che innovativi, e, “infine”, le manifestazioni a medio/lungo termine e le esigenze riabilitative della malattia.

Evidenze

Evoluzione della pandemia e suoi determinanti

La pandemia COVID-19 rappresenta un fenomeno globale, a carico della popolazione mondiale, ma il suo impatto può variare a causa di molteplici fattori tra cui il sesso e il genere. Dalle prime analisi è emersa subito una mortalità più alta negli uomini che nelle donne, concordemente nei vari Paesi (per l'Italia, “case fatality rate” 13.2 % contro 9 %, “male/female ratio” di 1.34). Le “surveillances” dell'Istituto Superiore di Sanità hanno anche riportato le differenze tra uomini e donne quanto alla presentazione della malattia ed al suo decorso clinico nelle/i decedute/i per COVID-19 (3). Nelle donne si registrava età più avanzata, manifestazioni di demenza e di patologie autoimmuni, mentre negli uomini patologie ischemiche cardiache,



BPCO e insufficienza renale cronica. Inoltre, gli uomini risultavano più frequentemente sintomatici per febbre, e andavano più frequentemente incontro a insufficienza renale acuta.

Per quanto poi riguarda la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 e la sua disaggregazione per sesso/genere, i dati sono ancora meno chiari e sono influenzati, a livello di genere, dalle condizioni di accesso al test nei vari Paesi e contesti sociologici, economici e culturali. In Italia all'inizio della pandemia i casi erano rappresentati in maggioranza da uomini, successivamente si è stabilita una maggioranza di donne (52-54 percento).

D'altra parte, in una recente revisione sistematica della letteratura (4) è stata messa in evidenza e discussa la presenza di alcune differenze di genere relative ai sintomi a lungo termine del COVID-19, cioè la persistenza di sintomi più o meno debilitanti dopo la fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2. Il rischio per le donne di sviluppare sintomi a lungo termine da COVID-19 (vedi oltre "Long COVID") sembra essere il doppio di quello degli uomini nell'età compresa tra i 40 e i 50 anni. Dopo i 60 anni il livello di rischio tra donne e uomini sembra, invece, essere simile. Questo andamento appare analogo a quello delle patologie autoimmuni che risultano essere più comuni nelle donne prima della menopausa per diventare simili tra uomini e donne dopo i 60 anni. Pertanto, è possibile che la differenza di genere riscontrata per i sintomi a lungo termine del COVID-19, così come altri aspetti dell'infezione, possa essere dovuta a una diversa risposta immunitaria durante e dopo l'infezione.

Per quanto poi riguarda gli operatori/operatrici sanitari/sanitarie, professionisti/professioniste esposti/e ad un alto rischio di contagio, occorre considerare che in Italia il 70 % delle persone infettate è costituito da donne, in quanto queste ultime rappresentano la maggioranza del comparto sanitario stesso. Nello studio (5), la prevalenza (pooled) di infezione SARS-CoV-2 era 11% (intervallo di confidenza al 95%, 95%CI: 7-15%). Il 40% dei soggetti positivi (95%CI: 17-65%) era asintomatico al momento della diagnosi. Il più alto dato di prevalenza è stato riscontrato nel personale infermieristico (48%, 95%CI: 41-56%), probabilmente a causa del loro maggiore contatto con i/le pazienti rispetto alle altre professioni sanitarie, sia in termini qualitativi che in termini di tempo di contatto. Per confronto, si possono considerare i dati mostrati nel lavoro di Bassi e altri (6), che hanno basato le loro stime di prevalenza su una rielaborazione dei dati ISTAT rilevati nel periodo maggio-luglio 2020. In questo lavoro la stima globale della prevalenza risultava pari a 9%, con valori crescenti al



crescere dell'età per entrambi i sessi. Nel periodo esaminato, la prevalenza risultava maggiore per le donne; questo risultato potrebbe essere viziato dal fatto che nell'ultima parte del periodo considerato venivano testati anche soggetti con sintomi lievi, rappresentati in misura maggiore da donne. L'Istituto Superiore di Sanità (7) ha rilevato che in Italia, a partire dalla seconda metà di gennaio 2021, si è osservato un trend in diminuzione del numero di casi tra le/gli operatrici/ori sanitarie/i e tra i soggetti con età ≥ 80 anni, verosimilmente ascrivibile alla campagna di vaccinazione in corso. Per approfondimenti sul tema e, in particolare, sui fattori associati al rischio di contagio, si richiama al capitolo 1.7 “La patologia COVID-19 correlata con il genere. Gli operatori e le operatrici sanitari/e”.

Fattori di rischio

Fin dall'inizio della pandemia vari studi hanno preso in esame i fattori che possono predisporre le/i pazienti con COVID-19 ad un rischio più alto di mortalità, ma la maggior parte provenivano dalla Cina o dagli Stati Uniti (8,9). Successivamente alcuni reports hanno indicato che le comorbidity preesistenti (come ipertensione, diabete mellito, malattie cardiache ischemiche) rappresentano i maggiori predittori della mortalità da COVID-19 (10,11). Data l'ampia variabilità geografica registrata nell'andamento della pandemia, dopo i primi mesi appariva evidente l'interesse di avere dati sulla popolazione italiana. In questo contesto la Collaborazione CORIST (COVID-19 Risk Factors and Treatment) ha condotto uno studio multicentrico osservazionale su 3.894 pazienti con infezione SARS-CoV-2 ricoverati in 30 ospedali italiani dal Nord al Sud, isole comprese. L'approccio ha combinato metodiche di statistica tradizionali e sviluppo di algoritmi di “machine learning” per l'identificazione di indicatori predittivi di rischio di severità e/o mortalità e per la ricerca di un possibile gradiente geografico dei fattori di rischio in Italia (12).

Il rischio di mortalità risultava più alto nelle persone anziane (22.1 morti per .1000 persone/giorno per l'età superiore ai 75 anni contro 9.4 nella fascia 65-74 anni e 3.1 nelle/i pazienti sotto i 64 anni) e negli ospedali delle regioni del Nord in confronto a quelle del Centro Sud, almeno nelle prime ondate. I fattori di predizione più importanti risultavano in tutte le analisi l'insufficienza renale misurata dal filtrato glomerulare ed il grado di infiammazione circolante misurato dai livelli di Proteina C-Reattiva. Tali fattori venivano seguiti a distanza da



diabete mellito, ipertensione e abitudine al fumo. L'impatto negativo del genere maschile appariva più evidente sopra i 75 anni d'età (12).

Long COVID

Oltre alla drammaticità della fase acuta del COVID-19 e alla necessità di implementare il contenimento del contagio mediante rapide ed estese campagne di prevenzione, incluse quelle vaccinali, vi è evidenza sempre maggiore che la malattia possa cronicizzarsi o lasciare sequele, la cui durata e reversibilità non sono note. Si descrive come “long COVID” una malattia caratterizzata da sintomi multipli che si stabiliscono dopo la guarigione dalla fase acuta e possono includere fatica, dispnea, dolore toracico, dolori muscolari e articolari, palpitazioni, persistenza di anosmia e disgeusia, perdita di capelli, deficit mnemonici e d'attenzione, ansia, depressione, disturbi vegetativi e disturbi del sonno (13,14).

I fattori che influenzano l'andamento della fase acuta della malattia, come malattie preesistenti, età, sesso, genere, peso corporeo, potrebbero giocare un ruolo anche sul long COVID. Inoltre, l'interessamento e disfunzione multiorgano, il prolungato allettamento nei decorsi più complicati, la sedazione, la ventilazione meccanica sono tra le possibili concause del long COVID. E' stata anche sottolineata la necessità di prestare particolare attenzione alle caratteristiche individuali delle/i pazienti per meglio comprendere i sintomi e i bisogni caratteristici di questa forma (15).

Per questa tipologia di malattia cronicizzata sta diventando sempre più evidente e frequente la necessità di procedere a un programma di riabilitazione in proporzione diversa a seconda dei casi, e che sembra essere tanto più efficace quanto più precocemente attuato (16-18).

I più comuni sintomi di long COVID sono affaticamento (58.8%), ansia (66.7%), dolori articolari (64%), cefalea (73.7%), depressione (67.2%) e caduta di capelli (74.6%) e sono significativamente più frequenti nelle femmine rispetto ai maschi ($p < 0.05$) (19, 20).

In effetti, alcuni dei fattori di rischio più importanti del long COVID sono il sesso femminile, più di cinque sintomi precoci e la severità in fase acuta (21).

Dati preliminari suggeriscono che un programma riabilitativo personalizzato può essere efficace in pazienti con long COVID (21). Devono essere considerati però anche i rischi della riabilitazione fisica. Revisioni sistematiche hanno identificato che la riabilitazione potrebbe non



essere adatta dopo COVID-19 critici con gravi danni polmonari o cardiaci (21-23) o in pazienti con sindrome da tachicardia ortostatica posturale o encefalomielite mialgica o sindrome da fatica cronica (24).

Vi è invece evidenza che in pazienti con interessamento del sistema nervoso la riabilitazione precoce sia efficace (16).

Preoccupante è l'aumento dei disturbi mentali, in particolare nei giovani, nelle donne e nelle persone con condizioni socioculturali più disagiate, con sintomi spesso subdoli, di difficile diagnosi e trattamento, che rischiano di condizionare la qualità di vita personale e sociale in maniera importante con un impatto sfavorevole anche sulle attività produttive (25).

Infine, al di là delle differenze di sesso e di genere che sembrano riscontrarsi nell'evoluzione della malattia da SARS-CoV-2, vi sono numerosi aspetti epidemiologici, secondari alla pandemia e allo stato emergenziale, quindi non direttamente legati all'azione del virus, che hanno avuto un diverso impatto sulle donne rispetto agli uomini e per cui i dati sono ancora più scarsi. Basti ricordare il ruolo di supporto che le donne svolgono all'interno delle famiglie, nei confronti sia dei figli piccoli sia di genitori anziani o conviventi disabili, e che, a causa della chiusura delle scuole, dei servizi diurni per gli anziani e dei servizi in genere, si è dovuto amplificare, il loro ruolo predominante nel sistema sanitario (la maggior parte del personale sanitario è costituito da donne) e la conseguente esposizione al maggior carico di lavoro e di rischio biologico, o, ancora, la vulnerabilità delle donne in gravidanza o puerpere. Ad oggi ancora manca una "lente" di genere che indaghi gli aspetti epidemiologici e le loro conseguenze in questo ambito (26).

Rischi di recidiva

Per quanto riguarda il rischio di recidiva, il primo lavoro in cui è riportata evidenza di reinfezione per un paziente COVID-19 (maschio di 33 anni) è stato pubblicato in agosto 2020 (27). Una recente revisione sistematica (28) ha riportato percentuali di recidiva tra 2.3% e 21.4% in studi di coorte, anche su pazienti apparentemente immunizzati/e in base alle IgG, verificatesi a un tempo medio di 20 giorni (minimo-massimo 1-98) dopo la dimissione; le/i pazienti più giovani sembrano essere a maggior rischio. Dopo la reinfezione la gravità della malattia era aumentata nel 2.6% dei casi. Si sono ipotizzate tre cause di reinfezione: riattivazione della



malattia precedente, reinfezione con lo stesso virus, risultato falsamente negativo nelle valutazioni precedenti. Gli Autori non hanno riportato risultati disaggregati per sesso (28).

Analisi tradizionali e machine learning

Grazie ai dati raccolti nei numerosi studi pubblicati durante il 2020 sono stati sviluppati diversi strumenti, molti dei quali disponibili su Web, volti a predire il rischio di contagio (esempio (29)) oppure il rischio di ospedalizzazione o di morte dopo il contagio (esempio (30)). Questi strumenti si differenziano in base alle caratteristiche dei soggetti e della malattia sulla base delle quali è calcolato il rischio in questione, e individuate grazie a precedenti studi, come età e sesso dei soggetti, BMI, presenza e tipo di comorbidità, o variabili biologiche (come ad esempio proteina C reattiva, d-dimero, numero di linfociti). Ad esempio, il calcolatore (30) permette di verificare come il rischio di morte per le donne risulti inferiore a quello degli uomini a parità di età, BMI e comorbidità, cancro compreso. Tuttavia, per molti strumenti predittivi non si ha una quantificazione dell'accuratezza (abilità di predire correttamente l'infezione o l'assenza di infezione, o predire correttamente la morte o lo stato in vita dei pazienti). Quando si vuole utilizzare lo strumento predittivo su larga scala l'accuratezza dev'essere elevata per non rischiare che le previsioni siano errate in un'alta percentuale di casi (31).

Si ripongono grandi aspettative sugli algoritmi di intelligenza artificiale e sullo sfruttamento congiunto dei dati clinici e dei cosiddetti “big data” (32,33), che potrebbero permettere di anticipare nuovi focolai epidemici in modo da assumere decisioni tempestive, costruire strumenti predittivi accurati ed evoluti, identificare nuovi e più efficaci trattamenti contro il SARS-CoV-2. I big data sono caratterizzati da velocità (di acquisizione, elaborazione e manipolazione), volume (elevata quantità di informazione) e varietà (numero di diverse sorgenti di acquisizione). Oltre ai dati “omici” (come ad esempio genomica, radiomica, proteomica), i big data con potenziale concreto per la gestione della pandemia sono quelli prodotti da sensori indossabili (orologi digitali), da Internet (esempio, uno studio del Rizzoli di Bologna e dell'Alma Mater dimostra che a una impennata delle ricerche sul web con parole chiave come “febbre” e “tosse” corrisponde un proporzionale aumento dei contagiati), da smartphone e altri dispositivi mobili. Questo potrebbe permettere anche di studiare aspetti legati, oltre che al sesso (biologia) al gender (abitudini di vita e aspetti psicosociali).



Altri big data che hanno ricevuto attenzione crescente negli ultimi anni ed in particolare nella gestione della pandemia in corso sono gli Electronic Health Records (EHR). Un esempio di interesse nel campo è rappresentato dallo studio CORIST, lo studio multicentrico italiano (sopra menzionato) che nel primo semestre del 2020 ha collezionato variabili sociodemografiche, cliniche e anamnestiche di interesse in oltre 4.000 pazienti COVID-19. Da questo studio, attraverso analisi di “machine learning” è stato possibile identificare i principali predittori di mortalità ospedaliera da COVID-19 – quali funzionalità renale, infiammazione circolante ed età (12) – come anche una risposta differenziale ai trattamenti farmacologici in base al sottotipo di paziente trattato (34). Alcune di queste analisi hanno ulteriormente sottolineato un ruolo importante del genere non solo nei rischi connessi alla patologia da SARS-CoV-2, ma anche nella risposta ai trattamenti. Ne è un esempio un recente studio che ha rivelato – attraverso analisi di clustering – come un sottotipo di pazienti COVID-19 caratterizzato tra le altre cose da una più alta percentuale di donne mostrasse una migliore risposta al trattamento con idrossiclorochina (34), molto diffuso durante la prima ondata. D’altra parte, altri trattamenti, quali quello con eparina, hanno mostrato una tendenza opposta, favorendo un minor rischio di mortalità intra-ospedaliera negli uomini rispetto alle donne (35). Nonostante il panorama scientifico attuale scarseggi di dati stratificati per genere e sesso (36), le poche analisi condotte in questo senso hanno già riportato dati interessanti, ed esempio confermando che gli uomini ospedalizzati per COVID-19 mostrano un quadro di comorbidità più importante, con più frequenti linfopenia, trombocitopenia, ipoproteinemia e danno d’organo extrapolmonare, come anche una più intensa risposta infiammatoria generalizzata (37). Questo rafforza il bisogno di un approccio disaggregato per sesso/genere sia nell’analisi dei fattori di rischio che nell’analisi dell’efficacia dei trattamenti, come suggerito da diverse fonti indipendenti (36-39).

Più in generale, queste evidenze sottolineano ancora una volta l’importanza della medicina personalizzata anche nella pandemia in corso.

Infine, risulta evidente che si debba parlare di sindemia, considerando non solo gli effetti diretti dovuti alla pandemia infettiva, ma anche gli effetti indiretti sulla salute mentale, le attività socio-economiche, la gestione delle patologie croniche, della prevenzione primaria e secondaria (40), tenendo comunque presente la necessità di un approccio disaggregato per sesso/genere.



Messaggio in punti: sintesi delle evidenze

- I fattori di rischio più importanti per la mortalità intraospedaliera da COVID-19 nella popolazione italiana sono rappresentati dall'età, dal sesso, da una condizione infiammatoria e dall'insufficienza renale, seguiti da varie comorbidità, soprattutto cardiovascolari, preesistenti.
- Il genere femminile rappresenta un potenziale fattore di rischio per sintomi a lungo termine da COVID-19. Come altri aspetti dell'infezione, questo potrebbe essere dovuto ad una diversa risposta immunitaria durante e dopo l'infezione.
- Nel follow-up del COVID-19, le sequele vanno considerate attentamente e le strategie riabilitative rivestono grande interesse in ottica di genere
- Oltre al “long COVID” anche il rischio di re-infezione va considerato con attenzione soprattutto nei soggetti meno anziani e tra le/gli operatrici/ori sanitarie/i tenendo presente le differenze di sesso/genere.
- Tecniche di “machine learning”, combinate o meno con metodologie statistiche tradizionali, possono promuovere efficacemente la “lettura” di determinanti del rischio e di approcci terapeutici alla malattia in ottica di genere.

Quesiti aperti: prospettive

- La dinamica dell'infezione COVID-19 nelle donne merita studi di approfondimento.
- Non è ancora chiaro se i dati attuali riflettano fedelmente la popolazione di soggetti con COVID-19 a lungo termine e quale sia lo spettro completo della durata e della gravità dei sintomi, così come il ruolo degli approcci riabilitativi, osservati in ottica di genere.
- Sembra rilevante studiare il tasso di reinfezione, i fattori di rischio, il tipo di sintomi e la loro gravità (comparativamente rispetto alla prima infezione), nonché il decorso clinico dopo la reinfezione, disaggregando i dati per sesso.
- Sarà molto importante studiare la longevità degli anticorpi contro SARS-CoV-2 in ottica di genere.



- Ci si aspetta che le metodologie di machine learning, utilizzando i fattori di rischio già noti possibilmente integrati con big data, possano permettere di monitorare l'epidemia, studiare i fattori legati al sesso/genere e sviluppare modelli predittivi affidabili da introdurre nella pratica clinica.



Bibliografia

1. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5338&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>. Ultimo accesso 14 luglio 2021
2. Marconi M. Gender differences in Covid-19: the importance of sex-disaggregated data. *Ital J Gender Specific Med* 2021;7:4-6.
3. Covid-19 task force of the Department of Infectious Diseases and Information Technology Service, Istituto Superiore di Sanità. COVID-19 outbreak, national update, October 6, 2020.
4. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, et al. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Frontiers in Medicine* (In Press).
5. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol* 2021;190:161-75.
6. Bassi F, Arbia G, Falorsi PD. Observed and estimated prevalence of Covid-19 in Italy: How to estimate the total cases from medical swabs data. *Sci Total Environ* 2021;764:142799.
7. Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. *Epidemia COVID-19, Aggiornamento nazionale: 24 marzo 2021*.
8. Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020;10:1875-83.
9. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, et al. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1236-48.
10. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1966.



11. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1763-70.
12. Di Castelnuovo A, Bonaccio M, Costanzo S, et al; COvid-19 RISk and Treatments (CORIST) collaboration. Common cardiovascular risk factors and in-hospital mortality in 3,894 patients with COVID-19: survival analysis and machine learning-based findings from the multicentre Italian CORIST Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1899-913.
13. Mahase E. Covid-19: what do we know about “long covid”? *BMJ* 2020;370: m2815.
14. Yelin D, Margalit I, Yahav D, et al. Long COVID-19-it's not over until? *Clin Microbiol Infect* 2020;27:506-508.
15. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature*. 2020 Oct;586(7828):170. 5.
16. Pincherle A, Jöhr J, Pancini L, et al. Intensive Care Admission and Early Neuro-Rehabilitation. Lessons for COVID-19? *Front Neurol*. 2020;11:880.
17. Polastri M, Nava S, Clini E, et al. COVID-19 and pulmonary rehabilitation: preparing for phase three. *Eur Respir J*. 2020;55:2001822.
18. Kiekens C, Boldrini P, Andreoli A, et al. Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020;56:323-6.
19. Iqbal A, Iqbal K, Arshad Ali S, et al. The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Cureus* 2021;13(2):e13080. doi: 10.7759/cureus.13080. PMID: 33680620.
20. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27:626–31, DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
21. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021:1-18. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub ahead of print.



22. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract* 2020;39:101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166. Epub 2020 Apr 1
23. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, Moggio L, Ammendolia A. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res* 2020;48:300060520948382. doi: 10.1177/0300060520948382.
24. Twisk FN, Maes M. A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(3):284-99.
25. Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res* 2020 Jun 23;9:636.
26. Gausman J, Langer A. Sex and Gender Disparities in the COVID-19 Pandemic. *J Womens Health (Larchmt)* 2020;29:465-6.
27. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1275.
28. Piri SM, Edalatfar M, Shool S, et al. A systematic review on the recurrence of SARS-CoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations. *Infect Dis (Lond)* 2021:1-10.
29. Eisenstein M. What's your risk of catching COVID? These tools help you to find out. *Nature* 2021;589:158-9.
30. "Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index for COVID-19 Mortality"- <https://www.mdcalc.com/veterans-health-administration-covid-19-vaco-index-covid-19-mortality>, ultimo accesso: 29/03/2021.
31. Steyerberg EW, Harrell FE Jr. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. *J Clin Epidemiol* 2016;69:245-7.
32. Agbehadji IE, Awuzie BO, Ngowi AB, et al. Review of Big Data Analytics, Artificial Intelligence and Nature-Inspired Computing Models towards Accurate Detection of



- COVID-19 Pandemic Cases and Contact Tracing. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:5330.
33. Bragazzi NL, Dai H, Damiani G, et al. How Big Data and Artificial Intelligence Can Help Better Manage the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:3176.
34. The COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Disentangling the association of hydroxychloroquine treatment with mortality in Covid-19 hospitalized patients through hierarchical clustering. *J Healthcare Engineering* 2021, Article ID 5556207, 10 pages. DOI: 10.1155/2021/5556207.
35. The COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: the Multicenter Italian CORIST Study. *Thromb Haemost* 2021. ePub January 2021 DOI: 10.1055/a-1347-6070.
36. Brady E, Nielsen MW, Andersen JP, Oertelt-Prigione S. Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies. *Nat Commun.* 2021;12:4015. doi: 10.1038/s41467-021-24265-8.
37. Wang M, Jiang N, Li C, Wang J, Yang H, Liu L, Tan X, Chen Z, Gong Y, Yin X, Zong Q, Xiong N, Zhang G. Sex-Disaggregated Data on Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19: A Retrospective Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 May 26;11:680422. doi: 10.3389/fcimb.2021.680422.
38. Marconi M. Gender differences in Covid-19: the importance of sex-disaggregated data. *Ital J Gender-Specific Med* 2021;7: 4-6.
39. Griffith DM, Sharma G, Holliday CS, Enyia OK, Valliere M, Semlow AR, et al. Men and COVID-19: A Biopsychosocial Approach to Understanding Sex Differences in Mortality and Recommendations for Practice and Policy Interventions. *Prev Chronic Dis* 2020;17:200247. DOI: 10.5888/pcd17.200247external icon
40. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet.* 2020;396(10255):874. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32000-6.



1.2. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Basi Biologiche



Introduzione

La pandemia da COVID-19 è causata da un nuovo ceppo virale chiamato SARS-CoV-2, un virus a singola elica di RNA della famiglia dei *Coronaviridae* (1). Nonostante il basso grado di mutazione rispetto ad altri virus, la larga diffusione del contagio nella popolazione mondiale ha favorito l'emergenza di varianti più infettive rispetto al ceppo parentale che potrebbero compromettere l'efficacia dei vaccini attualmente in uso (2). In questo capitolo forniamo una visione di genere sugli strumenti usati dal virus per infettare le cellule e sui meccanismi biologici del nostro organismo che regolano la risposta all'infezione, quali la genetica, l'età, l'immunità e l'assetto ormonale.

Evidenze

SARS-CoV-2: interazione con cellula ospite, ACE2 e TMPRSS2

L'ingresso nella cellula dell'ospite, essenziale per la sopravvivenza e propagazione del virus, inizia grazie all'interazione tra la proteina Spike esposta sul capsido virale e la proteina dell'ospite ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2), già nota come recettore per altri coronavirus (1, 3). ACE2 è espressa in molti organi, incluso cuore, rene e polmone, è un enzima del sistema della renina-angiotensina e limita la vasocostrizione e l'infiammazione (4). Il legame al coronavirus provoca la diminuzione dei livelli disponibili di ACE2 sulla membrana cellulare e, di conseguenza, della sua azione protettiva nel polmone (4). È importante sottolineare che l'espressione e l'attività di ACE2 può cambiare in funzione del sesso (5). Questo fenomeno può essere determinato in parte dall'azione degli ormoni sessuali (5), in parte dall'assetto cromosomico, poiché il gene codificante per ACE2 si trova in una regione che sfugge all'inattivazione del cromosoma X (6), generando un dosaggio genico potenzialmente sbilanciato nei due sessi. Per alcuni tessuti esistono correlazioni tra i livelli di espressione di ACE-2 ed etnia, età e sesso, che indicano per esempio una sua minor espressione e una maggior diminuzione con l'invecchiamento nei maschi rispetto alle femmine (7). Inoltre la modulazione degli ormoni sessuali sembra poter indurre alterazioni nell'espressione di ACE2, in quanto



individui transgender maschi trattati con estrogeni e deprivazione androgenica mostrano livelli significativamente più elevati di ACE2, in particolare nelle cellule testicolari del Sertoli (7). Il testicolo, infatti, esprime ACE2 in modo molto più marcato rispetto all'ovaio e a livelli circa 3 volte superiori rispetto alle cellule epiteliali di tipo II degli alveoli polmonari (8). Evidenze recenti dimostrano che SARS-CoV-2 può infettare il testicolo e le sue cellule germinali, e che uomini guariti da COVID-19 presentano un tasso di cripto-azoospermia superiore a quello nella popolazione generale (9-10), indicando un potenziale impatto della pandemia COVID-19 sulla spermatogenesi e la fertilità maschile.

In seguito al legame con ACE2, SARS-CoV-2 usa una proteasi della cellula ospite chiamata TMPRSS2 per tagliare la proteina Spike e procedere con la fusione della membrana (3). TMPRSS2 è un noto gene direttamente regolato dagli androgeni e abbondantemente presente a livello prostatico e testicolare (11). L'indagine dell'espressione di TMPRSS2 e di ACE2 nel polmone umano e murino in relazione al sesso e all'esposizione ad antiandrogeni suggerisce che le differenze tra i due sessi nell'outcome di COVID-19 sono indipendenti da TMPRSS2 e correlano invece con i livelli di ACE2 (12).

Queste evidenze sostengono l'ipotesi di un'espressione fenotipica distinta del sistema cellulare necessario per l'interazione con SARS-CoV-2 nei due sessi in tessuti rilevanti per questo tipo di infezione.

Predisposizione genetica all'infezione da SARS-CoV-2

Esistono meccanismi di protezione in un'ampia parte della popolazione che fanno sì che fino al 40% delle infezioni da SARS-CoV-2 rimanga asintomatico. Invece, alcuni individui, soprattutto di sesso maschile, sviluppano una forma di malattia molto grave anche in assenza di comorbidità. Recentemente, diversi consorzi internazionali hanno condotto screening genetici ad ampio spettro e descritto alcuni *loci* che predispongono alle forme gravi di COVID-19 (13-15). Questo rischio è maggiore per le persone con gruppo sanguigno A o portatrici di varianti genetiche collocate sul cromosoma 3, particolarmente ricco in geni coinvolti nell'immunità come *CCR9*, *CXCR6*, *XCRI*, *CCR1*, e *CCR2*. L'approccio per geni candidati ha inoltre descritto l'associazione tra l'espressione grave della malattia e varianti in geni coinvolti nell'immunità



mediata dagli interferoni di tipo I e III, essenziali per le risposte antivirali (16). In ogni caso, non esistono ad oggi dati genetici disaggregati per genere.

L'età e predisposizione all'infezione da SARS-CoV-2

Come anticipato nel capitolo 1.1, l'esito del COVID-19 è influenzato da una serie di comorbidità e dal fattore età. E' interessante notare come il processo di invecchiamento sia associato ad alterazioni biologiche e funzionali in organi rilevanti e sistemi per l'infezione da SARS-CoV-2, quali il polmone, il sistema cardiovascolare, il sistema immunitario e quello endocrino, e che questi cambiamenti differiscono nel genere maschile e femminile (17-21).

Cromosoma X ed ormoni sessuali come regolatori dell'immunità

Il sesso è una variabile biologica che incide profondamente sulla risposta immunitaria. Gli individui di sesso maschile mostrano maggiore prevalenza e gravità di infezioni batteriche, virali, e parassitiche, mentre le donne reagiscono con una risposta più vigorosa ed efficace sia alle infezioni che ai vaccini (22). Nelle precedenti epidemie da coronavirus gli uomini avevano un tasso di letalità nettamente superiore a quello delle donne (23). Anche nel caso di infezione da SARS-CoV-2 i dati mostrano che la mortalità negli uomini è superiore di circa 1.5 volte rispetto alle donne (24). Al miglior esito delle infezioni osservato nelle donne contribuiscono sia la risposta immunitaria innata, immediata ed aspecifica, che la risposta adattativa con la produzione di anticorpi e la generazione di linfociti della memoria.

Immunità innata

La prima difesa immunologica attivata per contrastare le infezioni virali consiste nella produzione di interferoni. Gli individui di sesso femminile presentano un'augmentata espressione del recettore TLR7 (25) che lega RNA a singola elica come quello del virus SARS-CoV-2 promuovendo la produzione di interferone di tipo I, un potente antivirale, e di conseguenza presentano concentrazioni plasmatiche di IFN α più elevate (26). Inoltre, in circa il 10% dei



pazienti con COVID-19 grave sono presenti autoanticorpi neutralizzanti anti interferoni, ma solo il 5% di questi casi è di sesso femminile (27). Le donne affette da COVID-19 sono, inoltre, soggette con minore frequenza alla sindrome da rilascio di citochine (CRS), una reazione infiammatoria determinata dal rilascio massiccio e prolungato di mediatori pro-infiammatori che può portare a iper-permeabilità vascolare, insufficienza multiorgano, e morte (28). Infine, nel siero dei pazienti COVID-19 di sesso maschile sono presenti livelli più elevati di citochine infiammatorie (IL8, IL-18), parallelamente all'induzione di popolazioni cellulari attivamente coinvolte nell'infiammazione (26).

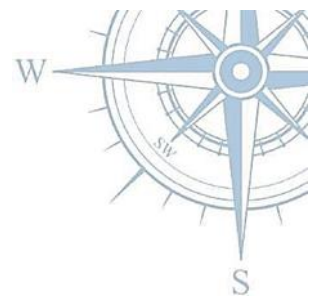
Immunità adattativa

Gli individui di sesso femminile mostrano un maggiore numero di linfociti T CD4+, un più alto rapporto CD4+/CD8+, una maggiore attivazione dei linfociti T e della polarizzazione in senso Th2, infine, un maggior numero di linfociti B e dei livelli di immunoglobuline (22). La riduzione e l'esaurimento funzionale dei linfociti T sono tipiche del COVID-19 e correlano con la severità di malattia. Nelle donne in corso di COVID-19 si osserva una risposta T linfocitaria più vigorosa che negli uomini, in particolare per quanto riguarda i linfociti CD8+ citotossici (26, 29). Emerge anche una maggiore risposta anticorpale contro il SARS-CoV-2 nelle donne, soprattutto nelle prime fasi dell'infezione (30).

Risposte ai vaccini

Le donne mostrano una maggiore risposta alle vaccinazioni, con una produzione anticorpale almeno doppia rispetto a quella degli uomini (31). Questa differenza è presente già prima della pubertà, suggerendo che gli ormoni non siano determinanti fondamentali per questo dimorfismo. Inoltre, anche la risposta cellulare ad alcune vaccinazioni è maggiore nelle donne (32).

Dai pochi dati disaggregati per sesso disponibili i vaccini anti SARS-CoV-2 sembrano indurre una produzione di anticorpi lievemente maggiore nelle donne (33).



Il cromosoma X

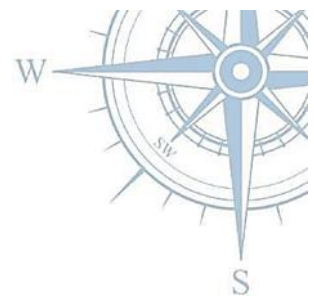
Oltre al gene ACE2, il cromosoma X contiene circa 1200 geni, i cui prodotti sono anche coinvolti nei processi immunologici (34). E' stato suggerito che la presenza di due cromosomi X e la mancata inattivazione di uno di essi siano la causa dell'iper-responsività del sistema immunitario degli individui di sesso femminile (35). Tra i geni legati al cromosoma X e con maggiore espressione nel sesso femminile vi è il TLR7 (25) (importante per la produzione del interferone di tipo I, e per la maturazione dei linfociti B e lo switch alla produzione di IgG), la proteina CXCR3 (36) (recettore di superficie usato dai linfociti T antiinfiammatori per migrare nei siti di infiammazione), ed il CD40L (37) (espresso sui linfociti T fornisce ai linfociti B il segnale di sopravvivenza, attivazione e maturazione necessario per la conseguente produzione di anticorpi).

Gli ormoni sessuali

COVID-19 è associato negli uomini a più bassi livelli di testosterone totale e a maggiori livelli di ormone luteinizzante e prolattina (38), e livelli molto bassi di testosterone negli uomini al momento del ricovero sono prognostici della forma più severa di COVID-19 (39).

Il dimorfismo sessuale dell'immunità è determinato anche dall'azione degli ormoni sessuali per i quali le cellule immunitarie hanno recettori specifici. Mentre gli estrogeni possono stimolare o inibire le risposte immunitarie a seconda dei livelli raggiunti, il testosterone le sopprime (22). Studi in topi infettati con il precedente virus SARS-CoV hanno mostrato come i maschi siano più suscettibili a questa infezione ed esposti a maggiore mortalità dei topi femmina, e che il trattamento con antagonisti degli estrogeni incrementi la mortalità nelle femmine (40), indicando il ruolo protettivo degli estrogeni nell'infezione da coronavirus, ma non chiarendo se il meccanismo si espliciti a livello del sistema immunitario e/o di altri tessuti. E' stato suggerito che gli elevati livelli di estrogeno e progesterone nelle donne favoriscono una risposta immunitaria innata equilibrata e una efficace e vigorosa risposta adattativa nel COVID-19 (41).

In sostanza, le regioni di cromosomi X attive in sinergia con gli ormoni sessuali possono fare la differenza nel modellare il tipo, l'entità e la durata delle risposte infiammatorie e spiegare in parte il basso rischio e una migliore prognosi dell'infezione da SARS-CoV-2 nelle donne.



Messaggio in punti: sintesi delle evidenze

- I fattori di rischio principali per la forma severa di COVID-19 sono l'età, alcune comorbidità, il sesso maschile e alcune varianti genetiche.
- L'invecchiamento induce alterazioni distinte per sesso negli organi chiave per l'infezione.
- ACE2 è codificato da un gene che sfugge all'inattivazione del cromosoma X.
- L'espressione e/o attività di ACE2 e TMPRSS2 è regolata dagli ormoni sessuali e possono correlare con età, etnia e sesso.
- ACE2 e TMPRSS2 trovano alta espressione nel testicolo, che viene infettato da SARS-CoV-2.
- Il cromosoma X contiene geni legati all'immunità, il cui dosaggio può differire nei due sessi.
- Gli ormoni sessuali regolano le risposte immunitarie.
- Le donne hanno in genere una ridotta suscettibilità alle infezioni virali e maggiore risposta immunitaria ai vaccini rispetto agli uomini.
- In seguito all'infezione da SARS-CoV-2, gli uomini più frequentemente sviluppano la sindrome da rilascio di citochine e gli autoanticorpi neutralizzanti gli interferoni di tipo I. Le donne hanno risposte adattative più robuste al virus e ai vaccini.

Quesiti aperti: prospettive

- Il ruolo dei geni sui cromosomi sessuali nella predisposizione genetica al COVID-19.
- Espressione e/o attività sesso-specifiche di ACE2 e TMPRSS2 in seguito all'interazione con SARS-CoV-2 in tessuti critici per COVID-19.
- Riserva virale nel testicolo ed infertilità maschile in pazienti COVID-19.
- Studi longitudinali sui livelli degli ormoni sessuali in soggetti COVID-19.
- Impatto delle terapie modulanti gli ormoni sessuali sul decorso di COVID-19.
- Durata della protezione mediata dal sistema immunitario nel tempo stratificata per sesso.
- Studi di meccanismi di immunodeficienza acquisita correlati al sesso.



- Differenze di genere nei meccanismi di patologia in appropriati modelli animali di infezione da SARS-CoV-2.



Bibliografia

1. Zhou P, Yang XL, Wang X et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273.
2. Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2021; 397: 462.
3. 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: 271-280.
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting Enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 Receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46:586-590.
5. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res* 2020; 157:104833
6. Tukiainen T, Villani AC, Yen A et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 2017; 550: 244-8
7. Chen J, Jiang Q, Xia X et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell* 2020;19(7):e13168.
8. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells* 2020; 9: 920-8
9. Ma X, Guan C, Chen R et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2021; 18(2):487-489.
10. Gacci M, Coppi M, Baldi E et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod* 2021 1:deab026.
11. Wu D, Zhang C, Shen Y, et al. Androgen receptor-driven chromatin looping in prostate cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 474-480
12. Baratchian M, McManus JM, Berk M et al. Sex, androgens and regulation of pulmonary AR, TMPRSS2 and ACE2. *bioRxiv* 2020: 2020.04.21.051201.



13. The COVID-19 Host Genetics Initiative. A global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum. Genet* 2020; 28: 715-718
14. Casanova J-L, Su HC. COVID Human Genetic Effort A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell* 2020; 181: 1194-1199
15. Severe COVID-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F et al. Genome-wide Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1522–1534
16. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370: eabd4570.
17. Thomas ET, Guppy M, Straus SE, et al. Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2019; 9: e028150.
18. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart* 2016; 102: 825-831.
19. Gubbels Bupp MR, Potluri T, Fink AL et al. The confluence of sex hormones and ageing on immunity. *Front Immunol* 2018; 9: 1269.
20. Van den Beld AW, Kaufman J-M, Zillikens CM, et al. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 647-658.
21. Lauretta R, Sansone M, Sansone A, et al. Gender in endocrine diseases: role of sex gonadal hormones. *Int J Endocrinol* 2018: 4847376.
22. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 626–638.
23. Karlberg J, Chong DSY, Lai WYY. Do Men Have a Higher Case Fatality Rate of Severe Acute Respiratory Syndrome than Women Do? *Am J Epidemiol* 2004; 159: 229–231.
24. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 442–447.
25. Souyris M, Cenac C, Azar P et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol* 2018; 3: eaap8855.
26. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* 2020; 588: 315–320.



27. Bastard, P., Rosen, L.B., Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370: eabd4585.
28. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *New Engl J Med* 2020; 383: 2451-2460.
29. Takahashi T, Iwasaki A. Sex differences in immune responses. *Science* 2021; 371: 347–348.
30. Zeng F, Dai C, Cai P et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between sex. *J Med Virol* 2020; 92: 2050-2054.
31. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M et al. Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination over the Life Course. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2017; 33: 577–599.
32. Umlauf BJ, Haralambieva IH, Ovsyannikova IG et al. Associations Between Demographic Variables and Multiple Measles-Specific Innate and Cell-Mediated Immune Responses After Measles Vaccination. *Viral Immunol* 2012; 25: 29–36.
33. Jabal KA, Ben-Amran H, Beiruti K et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Eurosurveillance* 2021; 26: 2100096.
34. Ross MT, Grapham DV, Coffey AJ et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 2005; 434: 325–337.
35. Syrett CM & Anguera MC. When the balance is broken: X-linked gene dosage from two X chromosomes and female-biased autoimmunity. *J Leukocyte Biol* 2019; 106: 919–932.
36. Oghumu S, Varikuti S, Stock JC et al. Cutting Edge: CXCR3 Escapes X Chromosome Inactivation in T Cells during Infection: Potential Implications for Sex Differences in Immune Responses. *J Immunol* 2019; 203: 789–794.
37. Sarmiento L, Svensson J, Barchetta I, et al. M. Copy number of the X-linked genes TLR7 and CD40L influences innate and adaptive immune responses. *Scand J Immunol* 2019; 90: e12776.



38. Kadihasanoglu M, Aktas S, Yardimci E et al. SARS-CoV-2 Pneumonia Affects Male Reproductive Hormone Levels: A Prospective, Cohort Study. *J Sex Med* 2021; 18(2):256-264.
39. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology* 2021 26:10.1111/andr.12993.
40. Channappanavar R, Fett C, Mack M et al. Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol* 2017; 198: 4046–4053.
41. Mauvais-Jarvis F, Klein SL & Levin ER. Estradiol, progesterone, immunomodulation and COVID-19 outcomes. *Endocrinology* 2020; 161: bqaa127.



1.3. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Approccio terapeutico e risposta ai farmaci



Introduzione

Attualmente non esiste nessuna terapia che si dimostri efficace nella cura dell'infezione da COVID-19. Tuttavia, in base alla gravità della malattia e ai sintomi manifestati, sono possibili diverse strade d'intervento farmacologico al fine di ridurre la gravità. Visto che l'infezione ha origine virale e, nella fase grave, sembra essere legata anche alla risposta immunitaria dell'organismo, le classi di farmaci maggiormente coinvolte sono quelle che utilizzano: agenti antivirali, inibitori dell'infiammazione/farmaci antireumatici, eparine a basso peso molecolare, plasma e anticorpi monoclonali e terapeutici.

Evidenze

Terapie standard utilizzate per il trattamento

Dalle linee guida pubblicate dall'AIFA, in questo periodo lo standard di cura ospedaliero è rappresentato dall'utilizzo dei corticosteroidi (es. Desametasone - Studio RECOVERY) e dall'eparina a basso peso molecolare nei/nelle pazienti con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità (1;2). In casi lievi o in pazienti asintomatici e domiciliari, l'AIFA consiglia: l'utilizzo di paracetamolo o FANS, di non modificare le proprie terapie in atto, di non utilizzare integratori alimentari e farmaci mediante aerosol. Sono invece sconsigliati: gli antibiotici, l'uso di Cloroquina o Idrossicloroquina, appartenenti alla categoria degli antimalarici, e di Lopinavir/Ritonavir o Darunavir/Ritonavir, appartenente alla categoria degli antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, che risultano inefficaci sia nella prevenzione sia nella cura dell'infezione e non recano nessun miglioramento clinico rispetto alle cure standard.

Il Remdesvir, farmaco antivirale, è stato approvato dall'AIFA per il trattamento da COVID-19 in adulti e adolescenti con polmonite e ossigenoterapia supplementare. Uno studio condotto su 1062 pazienti (di cui il 35.6% donne con età media di 58 anni) ha riportato che il farmaco può essere utilizzato solo in casi selezionati, con insorgenza di sintomi > ai 10 giorni e non nei/nelle pazienti gravi, in quanto è stata dimostrata una mancanza di efficacia. Lo studio ha analizzato i dati prendendo in considerazione due gruppi di pazienti (farmaco vs placebo), ma non vengono riportati risultati disaggregati per sesso (3).



Oltre alle linee guida sull'utilizzo dei farmaci, che si possono consultare sul sito dell'AIFA, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) fornisce delle raccomandazioni sulla cura del/della paziente COVID-19 positivo durante tutto il percorso assistenziale, come ad esempio controllare la saturazione a casa e posizionare il/la paziente prono se richiede ossigeno supplementare o ventilazione non invasiva. Non vengono riportate indicazioni di trattamento in distinzione al genere.

Nuove sperimentazioni e programmi ad uso compassionevole

La comunità scientifica sta lavorando sulla messa a punto di terapie valide per contrastare l'infezione da SARS-CoV-2 in quanto attualmente non esiste nessuna terapia che si dimostri efficace per il trattamento da COVID-19, mediante studi clinici controllati e randomizzati.

In linea generale gli studi per la sperimentazione di nuovi farmaci e terapie anti-COVID-19, sono molteplici e possono essere suddivisi in base ai principi attivi dei farmaci utilizzati. Ad oggi in prima linea troviamo studi che utilizzano anticorpi monoclonali, anticorpi terapeutici, antivirali (es. Remdesvir), Cloroquina e Idrossicloroquina, Colchicina e terapia anticoagulante (4).

Lo studio randomizzato promosso dall'OMS denominato Public Health Emergency-Solidarity Trial (SOLIDARITY), ha avuto l'obiettivo di confrontare quattro opzioni di trattamento (potenziali agenti antivirali, Remdesvir, Cloroquina/Idrossicloroquina, Lopinavir - somministrato con Ritonavir, per rallentare la degradazione epatica - e l'interferone β 1a) con la terapia standard, per valutare la loro efficacia contro COVID-19. Dai risultati dello studio, condotto su 11.330 pazienti dei quali il 62% uomini, emerge che l'utilizzo di questi farmaci ha avuto un effetto scarso o nullo sulla riduzione dei sintomi in/nelle pazienti ospedalizzati/e. Lo studio, tuttavia, non riporta risultati disaggregati per sesso (5).

I programmi di uso compassionevole già autorizzati dall'AIFA, prevedono i seguenti farmaci: Ribavirina per soluzione inalatoria, Solnatide, Remdesvir, Canakinumab, Ruxolitinib.

A proposito dell'uso di Ruxolitinib, uno studio osservazionale italiano (condotto su 34 soggetti dei quali 18 M/16 F età media 80 anni), relativo all'uso compassionevole di Ruxolitinib ha mostrato che la somministrazione del farmaco si associava al miglioramento della funzione polmonare e alla dimissione domiciliare nell'85.3% di/delle pazienti anziani/e con comorbidità e



ad alto rischio per COVID-19 grave. Tuttavia, nello studio non vengono riportati risultati disaggregati per sesso (6).

Ruolo della risposta infiammatoria nella risposta al trattamento

Diverse evidenze sperimentali e cliniche hanno dimostrato che il virus provoca un'alterazione della risposta infiammatoria e in alcuni/e pazienti un rilascio di citochine pro-infiammatorie come interleuchina-6, interferone-gamma e Tumor Necrosis Factor- alfa (7).

Al fine di inibire la risposta immunitaria sono utilizzati nei/nelle pazienti COVID-19 positivi, farmaci anti-infiammatori, in particolare anticorpi monoclonali come ad esempio il Tocilizumab (anticorpo diretto contro il recettore dell'interleuchina-6), il più usato nelle sperimentazioni cliniche. Da uno studio randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo condotto su 141 pazienti dei quali il 58% uomini con età media di 59 anni, gli autori concludono che nei/nelle pazienti ricoverati/e con COVID-19 di grado medio, il farmaco non risulta però molto efficace per prevenire l'intubazione o la morte. Lo studio si concentra principalmente sull'efficacia del farmaco nel campione considerato, ma non distingue i risultati in base al genere (8). In Italia lo studio condotto presso l'IRCCS di Reggio-Emilia per valutare l'efficacia di questo farmaco è stato concluso anticipatamente in quanto non ha dimostrato nessun beneficio nei/nelle pazienti gravi (9).

In questo periodo i ricercatori sono impegnati nel sintetizzare anticorpi monoclonali specifici per SARS-CoV-2, al fine di impedire al virus di attaccarsi al recettore ACE-2 della cellula ospite. Sono stati autorizzati, temporaneamente dall'AIFA, l'utilizzo dei seguenti anticorpi monoclonali: Casirivimab, Imdevimab, Bamlanivimab ed Etesevimab che sono stati progettati per legarsi, in diversi siti, alla proteina spike, di SARS-CoV-2 (10). Secondo le direttive del comitato per i medicinali per uso umano dell'European Medicines Agency (EMA), l'utilizzo di questi anticorpi monoclonali in monoterapia o in associazione è indicato per i/le pazienti affetti/e da COVID-19 con sintomi lievi/moderati e che non richiedono ossigenazione (11).

A marzo 2021, Roche ha reso noti i risultati topline di uno studio (REGN-COV 2067) condotto su 4.567 pazienti non ospedalizzati/e dimostrando che l'utilizzo combinato di



Casirivimab e Imdevimab ha ridotto la durata della sintomatologia di quattro giorni e i ricoveri o i decessi in questa tipologia di pazienti del 70% (12).

In relazione all'utilizzo di quest'anticorpo, è stato appena pubblicato uno studio (condotto su 577 pazienti dei quali 55% femmine e con età media di 45 anni), dove gli autori mettono in evidenza che il trattamento in associazione di Bamlanivimab più Etesevimab, rispetto al placebo, è stato associato a una riduzione statisticamente significativa della carica virale SARS-CoV-2 al giorno 11. Contrariamente non è stata osservata nessuna differenza significativa nella riduzione della carica virale in corso con la somministrazione in monoterapia di Bamlanivimab (13).

In uno studio condotto su 39 pazienti ospedalizzati/e (27 M/ 12 F, età media 66 anni), nei/nelle pazienti, invece, con rischio di polmonite grave, il trattamento con Lenzilumab, è stato associato ad un miglioramento degli esiti clinici, in particolare relativo all'ossigenazione, e ad una maggiore riduzione dei marcatori antinfiammatori (14).

In nessuno di questi studi vengono prese in considerazione le possibili differenze di genere nella risposta al trattamento farmacologico, per tanto, i risultati ottenuti non sono stati disaggregati per la variabile sesso.

Il ruolo del plasma iperimmune nella risposta al trattamento

L'assenza di terapie specifiche, soprattutto durante la fase iniziale della pandemia COVID-19, un profilo di sicurezza favorevole e studi osservazioni iniziali in relazione all'utilizzo di un trattamento con anticorpi terapeutici nei/nelle pazienti con COVID-19 hanno portato a un uso diffuso del plasma convalescente ottenuto dai/dalle pazienti guariti/e dalla malattia COVID-19 (CCP). Nonostante l'entusiasmo iniziale però, una prima serie di trial clinici ha suggerito che l'uso del CCP si è rivelato inefficace nel trattamento dei soggetti affetti da COVID-19 rispetto al placebo o alle terapie standard (15).

Nella stessa direzione vanno anche i risultati dello studio controllato randomizzato italiano denominato TSUNAMI, promosso da ISS e AIFA. Lo studio, che ha arruolato 487 pazienti in 27 centri distribuiti in tutto il territorio nazionale, ha confrontato l'effetto del CCP associato alla terapia standard, rispetto alla sola terapia standard nei/nelle pazienti con COVID-19 e polmonite con compromissione ventilatoria da lieve a moderata, e non ha evidenziato un beneficio del CCP in termini di riduzione del rischio di peggioramento respiratorio o morte nei



primi trenta giorni. In questo studio, tuttavia, non vengono riportati dati anagrafici e risultati disaggregati per sesso. Viene solo indicato nei criteri di inclusione/esclusione relativi alle caratteristiche del paziente-donatore, che le donne in gravidanza sono escluse (16).

Tuttavia, alcune recenti evidenze hanno dimostrato che CCP può essere efficace se trasfuso nelle prime fasi del decorso della malattia. Nel trial di Libster et al. condotto su 160 pazienti, dei quali il 62% femmine ed età media 77 anni, è stato somministrato CCP vs. placebo meno di 72 ore dopo l'insorgenza dei sintomi in soggetti anziani, riscontrando una riduzione della progressione della malattia (23). Un'analisi di una coorte di 3082 pazienti (61% maschi vs 38.9% femmine) basata su un registro nazionale degli Stati Uniti ha rilevato che la somministrazione di CCP entro 3 giorni dalla diagnosi di COVID-19 nei/nelle pazienti non ventilati conferiva un beneficio maggiore rispetto a coloro che ricevevano CCP più tardivamente durante la degenza ospedaliera (17). Inoltre, gli stessi studi hanno anche dimostrato che l'efficacia di CCP è correlata alla quantità di anticorpi all'interno di un'unità di plasma, in quanto CCP ad alto titolo ha un'efficacia molto superiore a CCP a basso titolo nel ridurre la progressione e la mortalità del COVID-19 (18).

In entrambi gli studi i risultati si sono focalizzati sul livello di efficacia della terapia nel campione reclutato senza distinguere i dati ottenuti in base al sesso.

Messaggi in punti: sintesi delle evidenze

- Non esistono, ad oggi, terapie farmacologiche e di supporto che si siano dimostrate efficaci per la cura dell'infezione da COVID-19 e tutte le terapie che sono attualmente in fase di sperimentazione o concluse non sembrano prendere in considerazione, nelle analisi dei dati, la distinzione in base al sesso.
- I farmaci più utilizzati, nei casi ospedalizzati, sono quelli antivirali, i corticosteroidi e l'eparina. Nei casi domiciliari le linee guida AIFA, consigliano l'utilizzo del paracetamolo o FANS e sconsigliano l'uso di antibiotici. Le indicazioni fornite si basano sulla gravità dei sintomi della malattia e sulla popolazione in generale, senza porre distinzioni di genere.
- Studi condotti con l'utilizzo di anticorpi monoclonali (Bamlanivimab, Etesevimab, Casirivimab, Imdevimab), che agiscono contro il COVID-



19, legandosi a particolari siti della proteina spike di SARS-CoV-2, hanno dimostrato che la combinazione del trattamento risulta essere più efficace nella riduzione dei sintomi nei/nelle pazienti non ospedalizzati/e o con sintomi lievi/moderati rispetto alla monoterapia. Negli studi fin qui condotti non vengono riportati risultati disaggregati per sesso, si può solo evidenziare che nella fase di reclutamento il genere maschile è più rappresentato. Infatti, la percentuale di soggetti maschi inclusi nei diversi studi risulta essere più elevata.

Quesiti aperti: prospettive

- Continuare le ricerche e gli studi sperimentali con lo scopo di trovare un farmaco efficace e specifico per il COVID-19 ponendo attenzione anche alla risposta ai farmaci in base al genere, tenendo in considerazione che uomini e donne possono differire nella risposta allo stesso farmaco.
- In relazione ai trattamenti con antinfiammatori, porre, inoltre, l'attenzione alla diversa risposta immunitaria che potrebbe spiegare la diversa risposta al trattamento farmacologico fra uomini e donne.
- Proporre studi che includano la fascia adolescenziale e le donne in stato di gravidanza e nel post partum, per valutare quali possano essere i possibili effetti della terapia farmacologica su queste popolazioni considerate in un periodo vulnerabile della loro esistenza.
- Le sperimentazioni sui farmaci COVID-19 devono includere analisi specifiche per sesso, tenendo presente che gli effetti collaterali dei farmaci somministrati possono essere differenti per maschi e femmine.
- Tenere in considerazione le nuove varianti SARS-CoV-2 in relazione alla risposta al trattamento farmacologico, distinta per genere, e valutare se le stesse procedure attuate per il ceppo parentale risultino efficaci anche per le nuove infezioni.
- Le poche evidenze disponibili relative all'utilizzo della terapia con plasma e lo stesso studio TSUNAMI che ha documentato una tendenza a favore del CCP nei soggetti con insufficienza respiratoria meno grave, suggeriscono l'opportunità di studiare



ulteriormente il potenziale ruolo terapeutico del plasma in soggetti con COVID-19 da lieve a moderata e nelle primissime fasi della malattia cercando di andare ad indagare le possibili differenze di risposta della terapia considerando anche le distinzioni maschi/femmine.

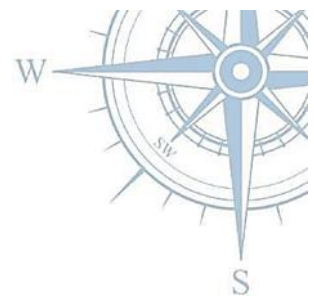


Bibliografia

1. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. The RECOVERY Collaborative Group. The New England Journal of medicine, February 2021, Volume 384, Issue 8, 693-704
2. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linee guida trattamento con eparina: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
4. Cristina Mussini, Marco Falcone, Silvia Nozza, Caterina Sagnelli, Roberto Parrella, Marianna Meschiari, Nicola Petrosillo, Claudio Mastroianni, Antonio Cascio, Chiara Iaria, Massimo Galli, Antonio Chirianni, Evangelista Sagnelli, Carmelo Iacobello et al. Therapeutic strategies for severe COVID-19: a position paper from the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT). Clinical Microbiology and Infection, Elsevier. 2021; 27:3, 389-395.
5. Repurposed antiviral drugs for COVID-19- interim WHO Solidarity Trial Results. WHO solidarity trial consortium. 2021; 354:6, 497-511.
6. Vannucchi, A.M., Sordi, B., Morettini, A. et al. Compassionate use of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID-19: a prospective observational study. Leukemia 2021; **35**: 1121–1133.
7. Yang, L., Gou, J., Gao, J. *et al.* Immune characteristics of severe and critical COVID-19 patients. Sig Transduct Target Ther **5**, 179 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00296->
8. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schragger H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Vinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobni ZD, Bolster MB, Kohler M,



- D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33085857; PMCID: PMC7646626.
9. Salvarani Carlo, Costantini Massimo. Studio randomizzato multicentrico in aperto sull'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab in pazienti affetti da polmonite da COVID-19. (www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/studio_RE_Toci_17.06.2020.pdf)
 10. Ministero della salute. DECRETO 6 Febbraio 2021 Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19. (21A00788) (GU Serie Generale n.32 del 08-02-2021).
 11. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Uso degli anticorpi monoclonali per COVID-19 (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>)
 12. Roche: Media Release, 23/03/2021 (www.roche.it/it/media/comunicati-stampa---news/contentore-news/nuovi-dati-di-fase-iii-COVID-19.html)
 13. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Kumar P, Adams AC, Van Naarden J, Custer KL, Durante M, Oakley G, Schade AE, Holzer TR, Ebert PJ, Higgs RE, Kallewaard NL, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Shen L, Skovronsky DM. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Feb 16;325(7):632-644.
 14. Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, Vergidis P, Rizza SA, Bauer PR, Pickering BW, Razonable RR, Libertin CR, Burger CD, Orenstein R, Vargas HE, Palraj R, Dababneh AS, Chappell G, Chappell D, Ahmed O, Sakemura R, Durrant C, Kenderian SS, Badley AD. GM-CSF Neutralization With Lenzilumab in Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2020 Nov;95(11):2382-2394.
 15. Karthick Rajendran, Narayanasamy Krishnasamy, Jayanthi Rangarajan, Jeyalalitha Rathinam, Murugan Natarajan, Arunkumar Ramachandran. Convalescent plasma



- transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol*, 2020; 92(9):1475-1483.
16. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). TSUNAMI (<https://www.aifa.gov.it/en/-/COVID-19-studio-tsunami-il-plasma-non-riduce-il-rischio-di-peggiornamento-respiratorio-o-morte>) ultimo accesso 23 aprile 2021
17. Libster R et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe COVID-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):610-618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub 2021 Jan 6.
18. Joyner J M et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from COVID-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1015-1027. doi: 10.1056/NEJMoa2031893. Epub 2021 Jan 13.



1.4. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Prevenzione farmacologica primaria



Introduzione

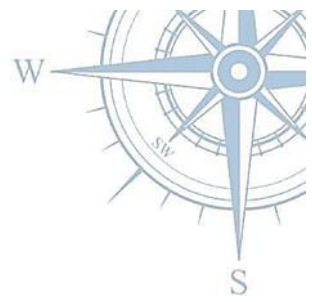
La prevenzione primaria vaccinale è sicuramente la migliore strategia contro l'infezione da SARS-CoV-2 alternativa al distanziamento sociale. Al 16/06/2021, gli studi clinici intrapresi a livello mondiale hanno portato: 3 vaccini approvati da parte di FDA, 4 vaccini approvati da parte di EMA e 4 vaccini approvati da AIFA. Diciassette vaccini sono stati approvati da almeno un paese nel mondo (Tab.1) (1): 3 vaccini a mRNA, 5 vaccini a vettore virale, 7 vaccini inattivati e 2 vaccini a subunità proteica.

Solamente i 2 vaccini a mRNA: BNT162b2-BioNTech/Pfizer e mRNA-1273-Moderna, e i 2 vaccini basati su vettori non replicativi AZD1222(ChAdOx1-S)-Oxford/AstraZeneca e Ad26-COV2.S-Johnson&Johnson/Janssen, basati su vettori di adenovirus, sono stati approvati da EMA ed AIFA.

Tabella 1. Vaccini approvati in almeno un paese nel mondo al 14/06/2021.

Vaccino	Numero dosi	Sponsor	Fase	ID trial*
Vaccini a RNA				
BNT162b2	2 (gg 0, 21) IM	Pfizer BioNTech	IV	NCT04760132
mRNA-1273	2 (gg 0, 28) IM	Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	IV	NCT04760132
TAK-919	2 (gg 0, 28) IM	Takeda	I/II	NCT04677660
Vaccini con vettore virale non replicativo				
AZD1222(ChAdOx1-S)	1-2 (gg 0 - 0, 28) IM	AstraZeneca/University of Oxford	IV	NCT04760132
Ad5-nCoV	1 IM	Cansino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	III	NCT04526990; NCT04540419
Gem-COVID-Vac Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	2 (gg 0, 21) IM	Gemalaya Research Institute; Health Ministry of the Russian Federation	III	NCT04530396; NCT04564716; NCT04741061; NCT04666613; NCT04642339; NCT04640233
Ad26.COV2.S	1-2 (gg 0 - 0, 56) IM	Johnson&Johnson/Janssen Pharmaceutical	III	NCT04505722; NCT04614948; PHRR210125-003270
Covishield	2 (gg 0, 28) IM	Serum Institute of India	II/III	CTRU/2020/08/027170
Vaccini con virus inattivato				
CoronaVac; SARS-CoV-2 vaccine (inactivated)	2 (gg 0, 14) IM	Sinovac Research and Development Co., Ltd	IV	NCT04756830; NCT04747821; NCT04775069
Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	2 (gg 0, 21) IM	Sinopharm + China National Biotech Group Co + Wuhan Institute of Biological Products	III	ChiCTR2000034780; ChiCTR2000039000; NCT04510207; NCT04612972
BBIBP-CoR	2 (gg 0, 21) IM	Sinopharm + China National Biotech Group Co + Beijing Institute of Biological Products	III	NCT04560881; NCT04510207; ChiCTR20000034780; NCT04612972
Whole-Viron Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (BBV152)	2 (gg 0, 14) IM	Bharat Biotech International Limited	III	NCT04641481
KoviVac	2 (gg 0, 21) IM	Chumakov Center	II	502
QazVac	2 (gg 0, 21) IM	Kazakhstan RIBSP	III	NCT04691908
SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cells)	2 (gg 0, 28) IM	Minhal Biotechnology Co	III	NCT04852705
Vaccini a subunità proteica				
RBD-Dimer - Recombinant SARS-CoV-2 vaccine (CHO Cell)	2-3 (gg 0, 28 - 0, 28, 56) IM	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical + Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	III	NCT04646590
EpiVacCorona (EpiVacCorona vaccine based on peptide antigens for the prevention of COVID-19)	2 (gg 0, 21) IM	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"	III	NCT04780035

*L'ID trial indicato è relativo alla fase clinica più avanzata - Abb. Gg. giorni; IM: somministrazione intramuscolare





COVID-19 colpisce indistintamente l'intera popolazione, sebbene sia stato visto avere una variabilità di incidenza e gravità in base a diversi fattori, tra i quali il genere sembra giocare un ruolo importante (3). Gli studi epidemiologici hanno dimostrato, infatti, tassi più elevati di incidenza di patologia severa e mortalità nella popolazione maschile (4).

In data 16/06/2021 sono state effettuate sul territorio nazionale italiano, nei 2.691 principali punti di vaccinazione, 43.261.692 somministrazioni, 23.492.163 per le donne e 19.769.529 per gli uomini, con un totale di 14.467.292 persone vaccinate con entrambe le dosi (2) e dal quinto rapporto AIFA sulla farmacovigilanza in merito alle vaccinazioni COVID-19 emerge una differenza di genere nel tasso di segnalazione degli eventi avversi: 272 e 116 rispettivamente nelle donne e negli uomini ogni 100.000 somministrazioni di vaccino. Solamente nell'1% dei casi le segnalazioni non hanno riportato il sesso di appartenenza (5).

Nel disegno degli studi clinici registrativi per valutare la sicurezza e l'efficacia dei vaccini COVID-19 non è prevista, generalmente, tra gli obiettivi primari, l'analisi volta a definire differenze di genere, e i risultati della disaggregazione per sesso, ricavabili da questi studi, devono essere quindi considerati come un dato non definitivo e necessario di ulteriori validazioni.

È noto come la risposta ai vaccini presenti variazioni interindividuali legate all'età, alle comorbilità e al sesso (6). Riguardo al genere, studi condotti per altre tipologie di vaccini, come ad esempio il vaccino per l'influenza, la febbre gialla e la epatite, sembrano indicare come le donne possano essere più immunoreattive e presentare una risposta umorale ai vaccini più intensa rispetto al sesso maschile (7). Anche le reazioni avverse alle vaccinazioni sembrano essere più frequenti e spesso più gravi nel sesso femminile (6-8).

Particolare attenzione è stata posta recentemente ai possibili effetti differenziali nell'efficacia e sicurezza dei vaccini COVID-19 in funzione delle differenze di genere a livello biologico, genetico, ormonale ed immunitario a cui possono essere anche imputate le differenze di incidenza e severità di COVID-19 fra maschi e femmine (9-11).

In questa analisi volta a definire specificità di genere legate all'efficacia e alla sicurezza dei vaccini COVID-19 sono stati valutati gli studi clinici sui vaccini per COVID-19 registrati nel WHO e integrato con le informazioni disponibili sul sito COVID-19 Vaccine Tracker aggiornato al 16 giugno 2021 (1, 12).



Evidenze

I dati attualmente disponibili sull'efficacia disaggregati per sesso riguardano solo 4 vaccini COVID-19: BNT162b2-BioNTech/Pfizer, mRNA-1273-Moderna, Sputnik V-Gamaleja e Ad26.COV2-S-Johnson&Johnson/Janssen (13-16) (Tab.2).

Tabella 2. Vaccini con dati attualmente disponibili sull'efficacia disaggregati per sesso

Sponsor	Approvazione	NCT	Fase studio	Disegno dello studio	Schedula	Popolazione tot (M/F)	Placebo n/N	Vaccino n/N	EFFICACIA	
									Efficacia % (CI 95%) totale	Efficacia % (CI 95%)
Pfizer/BioNTech	Autorizzato EMA 21/12/2020 recepto AIFA	NCT04368728	II/III	RCT 1:1, in cieco	2 dosi (gg 0,21) IM	37706 (19075/18631)	Tot: 162/18846 M: 81/9436 F: 81/9410	Tot: 8/18860 M: 3/9639 F: 5/9221	Tot: 95,0 (90,0 - 97,9) M: 96,4% (88,9 - 99,3) F: 93,7% (84,7 - 98,0)	
Moderna	Autorizzato EMA 06/01/2021 recepto AIFA	NCT04470427	III	RCT 1:1, in cieco	2 dosi (gg 0,28) IM	30351 (15985/14366)	Tot: 185/14073 M: 87/7462 F: 98/6611	Tot: 11/14134 M: 4/7366 F: 7/6768	Tot: 94,1% (89,3 - 96,8)M: 95,4% (87,4 - 98,3) F: 93,1% (85,2 - 96,8)	
Gamaleja	Rolling review EMA 04/03/2021	NCT04530396	III	RCT 3:1, doppio- cieco	2 dosi (gg 0,21) IM	19866 (12158/7708)	Tot: 62/4902 M: 39/3015 F: 23/1887	Tot: 16/14964 M: 7/9143 F: 9/5821	Tot: 91,6% (85,6 - 95,2) M: 94,2% (87,2 - 97,4) F: 87,5% (73,4 - 94,2)	
Johnson & Johnson/Janssen	Autorizzato EMA 11/03/2021	NCT04505722	III	RCT 1:1, doppio- cieco	1 dose IM	39321 (21834/17479)	Tot: 193/19178s M: 176/10649 F: 148/8525	Tot: 66/19306s M: 34/10764 F: 59/8538	Tot: 66,1% (55,0 - 74,8) M: 69,8% (58,9 - 78,2) F: 60,3% (46,0 - 71,2)	

I dati di efficacia riguardanti il vaccino Johnson&Johnson/Janssen sono riportati come Per-Protocol Set con l'insorgenza di COVID-19 da moderato a severo critico almeno 28 giorni dopo la vaccinazione (i dati di efficacia disaggregate per sesso includono i casi non confermati centralmente, mentre l'efficacia per tutta la popolazione include solo i casi confermati centralmente).
Abb: Gg: giorni; IM: somministrazione intramuscolare; n: casi; N: casi totali; M: maschi; F: femmine; RCT: randomized clinical trial





Il vaccino **BNT162b2**, sviluppato da Pfizer-BioNTech, è stato approvato in 88 paesi (13). La sua efficacia e sicurezza sono state testate in uno studio randomizzato di fase III che ha arruolato 43.448 volontari sani di cui il 49,4% era di sesso femminile. L'efficacia è stata del 95% (CI 95%, 90.3 – 97.6) con 8 casi di malattia nel braccio del vaccino e 162 casi in quello del placebo. Stratificando per sesso si osserva una tendenza non significativa all'aumento di efficacia fra i maschi (96.4%, CI 95%: 88.9 – 99.3) rispetto alle femmine (93.7 %, CI 95%: 84.7 – 98.0). Anche la stratificazione per fasce di età, etnia, razza e co-morbidità non ha fatto emergere differenze significative di efficacia. Il vaccino si è dimostrato sicuro: 21% di effetti avversi nel braccio del vaccino e 5% nel braccio placebo.

Il vaccino **mRNA-1273** sviluppato dall'azienda Moderna, è stato autorizzato in 53 paesi (14). Lo studio di fase III ha arruolato 30.420 volontari, randomizzati 1:1, il 47.3% erano soggetti femminili. Il vaccino ha dimostrato il 94.1% di efficacia ed è stato ben tollerato. La stratificazione per età (tra i 18 e 65 anni e ≥ 65 anni), rischio di COVID-19 grave, razza ed etnia non ha evidenziato differenze significative di efficacia. Anche la stratificazione per sesso non ha fornito differenze di efficacia: 4 su 7.366 soggetti di sesso maschile e 7 su 6.768 soggetti di sesso femminile hanno sviluppato la patologia nel braccio di studio, mentre 87 su 7.462 soggetti di sesso maschile e 98 su 6.611 soggetti di sesso femminile hanno sviluppato il COVID-19 nel gruppo trattato con placebo (14).

Gam-COVID-Vac, è stato sviluppato in Russia da Gamaleja e approvato in 68 paesi. Lo studio di fase III ha valutato efficacia, immunogenicità ed il profilo di sicurezza in una popolazione di 21.977 soggetti randomizzati omogeneamente per sesso ed età (15). Dall'interim analisi pubblicata, l'efficacia è stata del 91.6% ed è risultata essere maggiore nei soggetti di sesso maschile rispetto al femminile. Per quanto concerne il dato disaggregato per sesso, l'efficacia riportata è stata dell'87,5 % nelle donne (9 su 5.821 casi COVID-19 nel gruppo di vaccino e 23 su 1.887 nel gruppo placebo) e del 94.2% negli uomini (7 su 9.143 casi nel gruppo di vaccino e 39 su 3.015 nel gruppo placebo). Nessuna differenza di genere è riportata per la risposta umorale intesa come livelli di anticorpi neutralizzanti. Il vaccino ha presentato un buon profilo di sicurezza senza differenze genere-relate (15).

AZD1222(ChAdOx1-S), è stato sviluppato da Oxford/AstraZeneca e approvato in 110 paesi (17,18). Dati di efficacia sono stati valutati nella pooled analisi per i trials COV002



(NCT04400838) di fase II/III e COV003 (ISRCTN89951424) di fase III tuttavia non vengono ancora riportati i dati disaggregati per sesso, non essendo ancora stati raggiunti i 5 casi positivi in entrambi i gruppi previsti dal protocollo (18,19). Lo studio di fase I/II, non ha evidenziato differenze di genere nell'intensità della risposta anticorpale o cellulare nel corso del monitoraggio (0, 7, 14, 28, 56 giorni dalla vaccinazione) (20,21). A seguito del verificarsi di eventi tromboembolici post-vaccinazione, in data 24/03/2021, il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'EMA ha pubblicato il report relativo. Sono stati segnalati 269 casi (224 nel Regno Unito) di cui 45 fatali, e il 60% delle segnalazioni è stato riportato nella popolazione femminile (22). Una prevalenza nella popolazione femminile di età inferiore ai 55 anni è stata anche riportata relativamente ad eventi rari a seguito della valutazione di 7 casi di coagulazione intravascolare disseminata e 18 di trombosi cerebrale dei seni venosi associati a trombocitopenia (CVST) (23).

Ad26-COV2.S, è stato finanziato da Johnson&Johnson/Janssen e approvato in 49 paesi. Lo studio di fase III ha dimostrato efficacia e sicurezza del vaccino (16). In particolare, l'efficacia è stata misurata in 39.321 soggetti sani: 21.834 maschi (55.5%) e 17.479 femmine (44.5%) (16). L'efficacia misurata come insorgenza di COVID-19 (moderato e severo/critico) dal 28° giorno dalla vaccinazione, è stata del 60,3% nelle donne (59 su 8.538 casi COVID-19 nel gruppo di vaccino e 148 su 8.525 nel gruppo placebo) e del 69,8% negli uomini (54 su 10.764 casi nel gruppo di vaccino e 176 su 10.649 nel gruppo placebo).

Il quinto rapporto AIFA di farmacovigilanza conferma i dati di sicurezza dei vaccini approvati da EMA. Complessivamente, le segnalazioni di eventi avversi gravi e correlabili alla vaccinazione sono state: 7 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di vaccino BNT162b2-BioNTech/Pfizer, 3 ogni 100.000 dosi di mRNA-1273-Moderna, 13 ogni 100.000 dosi somministrate di vaccino AZD1222(ChAdOx1-S)-Oxford/AstraZeneca , e 3 segnalazioni relative al vaccino Ad26-COV2.S-Johnson&Johnson/Janssen (5). Il tasso di segnalazione delle reazioni gravi sta diminuendo nel tempo come evidenziato dal quinto rapporto AIFA mantenendo una percentuale più elevata di segnalazioni gravi in donne rispetto agli uomini.

Al 12/06/21, i dati di sicurezza disaggregati per sesso pubblicati da EUDRAvigilance relativamente ai vaccini approvati da EMA e AIFA, mostrano reazioni avverse sospette nel 68.2-74.5% delle femmine e 23.9-30.1% dei maschi. In particolare: per il vaccino BNT162b2-



BioNTech/Pfizer nel 74.5% e 23.9%; per il vaccino mRNA-1273-Moderna nel 70.9% e 28.4%; per il vaccino AZD1222(ChAdOx1-S)-Oxford/AstraZeneca nel 72.5% e 25.0% e per il vaccino Ad26-COV2.S-Johnson&Johnson/Janssen nel 68.2% e 30.1%, rispettivamente per femmine e maschi (24).

Rari casi di eventi trombotici (trombosi del seno venoso cerebrale) con trombocitopenia sono stati riportati dalle agenzie di farmacovigilanza a seguito della somministrazione dei vaccini AZD1222(ChAdOx1-S)-Oxford/AstraZeneca e Ad26-COV2.S-Johnson&Johnson/Janssen. La maggior parte di queste reazioni avverse è stata riscontrata per entrambi i vaccini in donne con età inferiore a 60 anni. In seguito a queste segnalazioni e al verificarsi di eventi mortali l'AIFA ha raccomandato l'uso di questi due vaccini in soggetti con età superiore ai 60 anni e la possibilità di completare la seconda dose con un ciclo vaccinale misto, cioè con un altro vaccino COVID-19, in soggetti con età inferiore ai 60 anni che abbiano effettuato una prima dose di vaccino AZD1222(ChAdOx1-S)-Oxford/AstraZeneca.

Le reazioni allergiche riportate dal Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Statunitense mostra una forte predominanza femminile nelle reazioni anafilattiche dai vaccini BNT162b2-BioNTech/Pfizer e mRNA-1273-Moderna con il 90% e il 100% di casi femminili, rispettivamente (25,26). Le segnalazioni di eventi avversi di anafilassi dopo vaccinazione hanno riguardato maggiormente la popolazione femminile (92% delle segnalazioni) (5). Il tasso di segnalazioni decessi è di 1.0 su 32.429.611 dosi somministrate al 26/05/2021 (5).

Alcuni vaccini non ancora approvati da FDA e EMA, ma approvati da altri enti regolatori possono fornire ulteriori informazioni sull'effetto del sesso. In particolare, dati disaggregati per sesso sono ricavabili dai seguenti vaccini COVID-19:

Covaxin (BBV152), finanziato da Bharat Biotech, è approvato in 9 paesi. Il dato disaggregato per sesso attualmente disponibile è relativo al tasso di sierconversione e *geometric mean titre* (GMT) che risulta simile tra i due sessi (27).

RBD-Dimer è finanziato da Anhui Zhilei Longcom e approvato in 2 paesi. I dati disaggregati per sesso vengono riportati nello studio di fase I/II solamente per gli 8 eventi avversi gravi sviluppati (3 maschi e 5 femmine) (28).

CoronaVac, finanziato dalla Sinovac, è approvato in 29 paesi. Nello studio di fase I/II viene riportata l'analisi che considera il diverso tasso di sierconversione degli anticorpi



neutralizzanti a 28 giorni dalla seconda dose in maschi e femmine che non evidenzia differenze statisticamente significative tra i due gruppi (29).

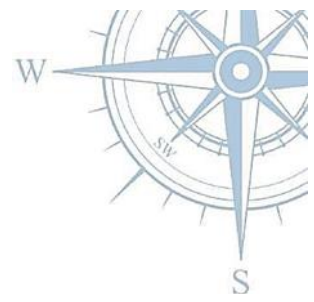
Ad5-nCoV, è stato finanziato dalla CanSino ed è approvato in 5 paesi. I dati disaggregati per sesso relativi al tasso di sieroconversione sono risultati di 24.38% nei maschi e 37.57% nelle femmine (30).

In conclusione, l'efficacia e la sicurezza dei vaccini COVID-19 legata al genere trova presupposti teorici derivati dalle diversità biologiche, immunologiche ed ormonali. Anche le differenze di genere socioculturali possono determinare variazioni nell'efficacia e sicurezza dei vaccini COVID-19, soprattutto nelle persone anziane, fragili e non autosufficienti che non sempre hanno gli strumenti per accedere ai servizi vaccinali offerti e non sempre possono seguire tutti i percorsi previsti per la sicurezza e l'efficacia dei vaccini stessi (9).

L'attenzione alle diversità di genere nella risposta ai vaccini COVID-19, come per altri vaccini e farmaci, dovrebbe costituire elemento importante nelle deliberazioni all'immissione in commercio delle agenzie regolatorie, e dovrebbero essere incentivate progettualità no profit volte a fornire risposte scientificamente validate nella definizione delle diversità di genere (31). Restano infine da definire specificità di genere legate alla durata della copertura vaccinale, alla persistenza degli anticorpi neutralizzanti, all'efficacia dei vaccini per le varianti SARS-CoV-2 e all'impiego di vaccini COVID-19 in corso di terapia farmacologica ed in particolare per l'assunzione di principi attivi genere specifici come la pillola anticoncezionale.

Messaggio in punti: sintesi evidenze

- Una piccola percentuale degli studi clinici prevede nel loro disegno di studio l'analisi differenziale, legata al genere, per l'efficacia e la sicurezza dei vaccini COVID-19. Tuttavia, questi dati non sono sempre disponibili e l'estrapolazione di dati disaggregati per sesso in studi non specificamente disegnati deve essere considerata in termini prudenziali.
- Ad oggi, eventi tromboembolici a seguito della somministrazione del vaccino AZD1222(ChAdOx1-S)-Oxford/AstraZeneca sono stati riportati con una prevalenza nella popolazione femminile di età inferiore ai 60 anni. Le recenti indicazioni AIFA specificano di non utilizzare questo tipo di vaccino nei soggetti con età inferiore ai 60



anni e la possibilità di utilizzare un altro tipo di vaccino per la seconda dose nei soggetti che hanno ricevuto la prima dose del vaccino AZD1222(ChAdOx1-S)-Oxford/AstraZeneca.

Quesiti aperti: prospettive

- L'efficacia e la sicurezza dei vaccini COVID-19 legata al genere dovrebbero essere considerate per l'immissione in commercio dei vaccini ed indicate nel foglietto illustrativo.
- L'uso in gravidanza dei vaccini COVID-19 deve essere verificato in quanto criterio di esclusione negli studi registrativi.
- La persistenza della carica anticorpale post vaccino legata alla differenza di genere deve essere ancora chiarita.
- Le corrette schedule di vaccinazione post infezione SARS-CoV-2 devono considerare variazioni del titolo anticorpale genere-relate.
- L'uso concomitante della pillola anticoncezionale, di terapia ormonali sostitutive e di terapie anti-estrogeniche in corso di vaccinazione, necessita di valutazione da parte degli organi regolatori anche in relazione alla tipologia di eventi avversi finora osservati ed in particolare alle trombosi.



Bibliografia

1. Vaccines – COVID19 Vaccine Tracker Available online: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/> (accessed on 16 June 2021).
2. Governo Italiano - Report Vaccini Anti Covid-19 Available online: <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/> (accessed on 16 June 2021).
3. Sanità, E.-I.S. di EpiCentro Available online: <https://www.epicentro.iss.it/> (accessed on 18 March 2021).
4. Serge, R.; Vandromme, J.; Charlotte, M. Are We Equal in Adversity? Does Covid-19 Affect Women and Men Differently? *Maturitas* **2020**, *138*, doi:10.1016/j.maturitas.2020.05.009.
5. Farmacovigilanza su vaccini COVID-19 Available online: <https://aifa.gov.it/farmacovigilanza-vaccini-covid-19> (accessed on 16 June 2021).
6. Fathi, A.; Addo, M.M.; Dahlke, C. Sex Differences in Immunity: Implications for the Development of Novel Vaccines Against Emerging Pathogens. *Front Immunol* **2021**, *11*, doi:10.3389/fimmu.2020.601170.
7. Flanagan, K.L.; Fink, A.L.; Plebanski, M.; Klein, S.L. Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination over the Life Course. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2017, *33*, 577–599, doi:10.1146/annurev-cellbio-100616-060718.
8. Klein, S.L.; Marriott, I.; Fish, E.N. Sex-Based Differences in Immune Function and Responses to Vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015, *109*, 9–15, doi:10.1093/trstmh/tru167.
9. McCartney, P.R. Sex-Based Vaccine Response in the Context of COVID-19. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2020, *49*, 405–408, doi:10.1016/j.jogn.2020.08.001.
10. Takahashi, T.; Ellingson, M.K.; Wong, P.; Israelow, B.; Lucas, C.; Klein, J.; Silva, J.; Mao, T.; Oh, J.E.; Tokuyama, M.; et al. Sex Differences in Immune Responses That Underlie COVID-19 Disease Outcomes. *Nature* 2020, *588*, 315–320, doi:10.1038/s41586-020-2700-3.



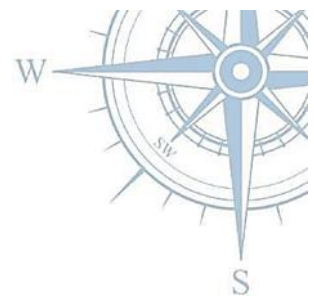
11. Suba, Z. Prevention and Therapy of COVID-19 via Exogenous Estrogen Treatment for Both Male and Female Patients: Prevention and Therapy of COVID-19. *J Pharm Pharm Sci* 2020, 23, 75–85, doi:10.18433/jpps31069.
12. COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accessed on 16 June 2021).
13. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Pérez Marc, G.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020, 383, 2603–2615, doi:10.1056/NEJMoa2034577.
14. Baden, L.R.; Sahly, H.M.E.; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemert, D.; Spector, S.A.; Roupheal, N.; Creech, C.B.; et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020, doi:10.1056/NEJMoa2035389.
15. Logunov, D.Y.; Dolzhikova, I.V.; Shcheblyakov, D.V.; Tukhvatulin, A.I.; Zubkova, O.V.; Dzharullaeva, A.S.; Kovyrshina, A.V.; Lubenets, N.L.; Grousova, D.M.; Erokhova, A.S.; et al. Safety and Efficacy of an rAd26 and rAd5 Vector-Based Heterologous Prime-Boost COVID-19 Vaccine: An Interim Analysis of a Randomised Controlled Phase 3 Trial in Russia. *Lancet* 2021, 397, 671–681, doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
16. Sadoff, J.; Gray, G.; Vandebosch, A.; Cárdenas, V.; Shukarev, G.; Grinsztejn, B.; Goepfert, P.A.; Truyers, C.; Fennema, H.; Spiessens, B.; et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021, 0, null, doi:10.1056/NEJMoa2101544.
17. Folegatti, P.M.; Ewer, K.J.; Aley, P.K.; Angus, B.; Becker, S.; Belij-Rammerstorfer, S.; Bellamy, D.; Bibi, S.; Bittaye, M.; Clutterbuck, E.A.; et al. Safety and Immunogenicity of the ChAdOx1 NCoV-19 Vaccine against SARS-CoV-2: A Preliminary Report of a Phase 1/2, Single-Blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2020, 396, 467–478, doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4.



18. Voysey, M.; Clemens, S.A.C.; Madhi, S.A.; Weckx, L.Y.; Folegatti, P.M.; Aley, P.K.; Angus, B.; Baillie, V.L.; Barnabas, S.L.; Bhorat, Q.E.; et al. Safety and Efficacy of the ChAdOx1 NCoV-19 Vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An Interim Analysis of Four Randomised Controlled Trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2020, doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
19. Ramasamy, M.N.; Minassian, A.M.; Ewer, K.J.; Flaxman, A.L.; Folegatti, P.M.; Owens, D.R.; Voysey, M.; Aley, P.K.; Angus, B.; Babbage, G.; et al. Safety and Immunogenicity of ChAdOx1 NCoV-19 Vaccine Administered in a Prime-Boost Regimen in Young and Old Adults (COV002): A Single-Blind, Randomised, Controlled, Phase 2/3 Trial. *Lancet* 2021, 396, 1979–1993, doi:10.1016/S0140-6736(20)32466-1.
20. Barrett, J.R.; Belij-Rammerstorfer, S.; Dold, C.; Ewer, K.J.; Folegatti, P.M.; Gilbride, C.; Halkerston, R.; Hill, J.; Jenkin, D.; Stockdale, L.; et al. Phase 1/2 Trial of SARS-CoV-2 Vaccine ChAdOx1 NCoV-19 with a Booster Dose Induces Multifunctional Antibody Responses. *Nat Med* 2021, 27, 279–288, doi:10.1038/s41591-020-01179-4.
21. Ewer, K.J.; Barrett, J.R.; Belij-Rammerstorfer, S.; Sharpe, H.; Makinson, R.; Morter, R.; Flaxman, A.; Wright, D.; Bellamy, D.; Bittaye, M.; et al. T Cell and Antibody Responses Induced by a Single Dose of ChAdOx1 NCoV-19 (AZD1222) Vaccine in a Phase 1/2 Clinical Trial. *Nature Medicine* 2021, 27, 270–278, doi:10.1038/s41591-020-01194-5.
22. PINHO, A.C. COVID-19 Vaccine AstraZeneca – Update on Ongoing Evaluation of Blood Clot Cases Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-update-ongoing-evaluation-blood-clot-cases> (accessed on 8 April 2021).
23. PINHO, A.C. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Benefits Still Outweigh the Risks despite Possible Link to Rare Blood Clots with Low Platelets Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots> (accessed on 8 April 2021).
24. European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports - Search Available online: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html# (accessed on 17 June 2021).



25. CDCMMWR Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021, 70, doi:10.15585/mmwr.mm7002e1.
26. CDCMMWR Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021, 70, doi:10.15585/mmwr.mm7004e1.
27. Ella, R.; Reddy, S.; Jogdand, H.; Sarangi, V.; Ganneru, B.; Prasad, S.; Das, D.; Raju, D.; Praturi, U.; Sapkal, G.; et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine, BBV152: Interim Results from a Double-Blind, Randomised, Multicentre, Phase 2 Trial, and 3-Month Follow-up of a Double-Blind, Randomised Phase 1 Trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2021, doi:10.1016/S1473-3099(21)00070-0.
28. Yang, S.; Li, Y.; Dai, L.; Wang, J.; He, P.; Li, C.; Fang, X.; Wang, C.; Zhao, X.; Huang, E.; et al. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Tandem-Repeat Dimeric RBD-Based Protein Subunit Vaccine (ZF2001) against COVID-19 in Adults: Two Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 and 2 Trials. *Lancet Infect Dis* 2021, doi:10.1016/S1473-3099(21)00127-4.
29. Zhang, Y.; Zeng, G.; Pan, H.; Li, C.; Hu, Y.; Chu, K.; Han, W.; Chen, Z.; Tang, R.; Yin, W.; et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 Years: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1/2 Clinical Trial. *Lancet Infect Dis* 2021, 21, 181–192, doi:10.1016/S1473-3099(20)30843-4.
30. Zhu, F.-C.; Guan, X.-H.; Li, Y.-H.; Huang, J.-Y.; Jiang, T.; Hou, L.-H.; Li, J.-X.; Yang, B.-F.; Wang, L.; Wang, W.-J.; et al. Immunogenicity and Safety of a Recombinant Adenovirus Type-5-Vectored COVID-19 Vaccine in Healthy Adults Aged 18 Years or Older: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet* 2020, 396, 479–488, doi:10.1016/S0140-6736(20)31605-6.
31. Vijayasingham, L.; Bischof, E.; Wolfe, J. Sex-Disaggregated Data in COVID-19 Vaccine Trials. *The Lancet* 2021, 397, 966–967, doi:10.1016/S0140-6736(21)00384-6.



1.5. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Prognosi



Introduzione

La pandemia da COVID-19 si sviluppa in diversi quadri clinici con decorso e, di conseguenza, una differente prognosi. La capacità di stabilire con sicurezza e precisione la prognosi dell'infezione da COVID-19 risulta limitata dalla continua evoluzione dell'epidemia e da specifici fattori di rischio, come: l'età (età media dei decessi: donne 85 anni e uomini 80 anni), il sesso (i maschi hanno prognosi peggiore delle femmine), la vulnerabilità e le forme di comorbidità (prognosi peggiore per gli uomini con malattie croniche e ipertensione e per le donne con insufficienza cardiaca). Inoltre, sono pochi gli studi relativi agli interventi prognostici e i dati su cui è possibile fare previsioni sono principalmente quelli legati ai decessi.

Per agevolare quindi il lavoro dei sanitari in relazione alla prima diagnosi e alla decisione del processo di cura più adeguata, alcuni studi hanno proposto degli strumenti efficaci che riescono a predire, basandosi su specifiche variabili, la prognosi dei/delle pazienti affetti da COVID-19, indicando anche un preavviso sui possibili peggioramenti.

Evidenze

L'andamento dell'infezione può essere raggruppato in tre fasi in base alla sintomatologia e alla gravità. Nella prima fase di malattia, casi lievi, dove i sintomi sono simili a quelli influenzali e non richiedono ospedalizzazione, la malattia può regredire spontaneamente o con uso di farmaci, la prognosi è buona e il decorso benigno (1). Nella seconda fase, il/la paziente può sviluppare una polmonite interstiziale, a causa dell'infezione, i sintomi respiratori possono essere anche gravi e spesso è necessario il ricovero. In questo caso la prognosi è variabile e dipende dalle cure somministrate e dal tipo di paziente (1). In una percentuale più bassa, la malattia evolve in una terza fase che implica un processo vascolare infiammatorio sistemico che conduce a un quadro di vasculopatia arteriosa o venosa con stato di iper-coagulazione, trombosi dei piccoli vasi e evoluzione verso lesioni polmonari o extra-polmonari. In questi casi, la prognosi può essere critica, arrivando anche al decesso del/della paziente, anche in soggetti meno anziani e senza patologie associate (2;3).



L'andamento della malattia e la possibile prognosi è influenzata da diversi fattori di rischio: quali l'età del/della paziente, il genere, le comorbidità con altre patologie e la vulnerabilità individuale.

In relazione al genere, in particolare, i dati Istat (aggiornati al 28 Aprile 2021) su una popolazione italiana di 118.592 pazienti deceduti/e confermano che una percentuale più bassa, il 43.6%, delle donne sono decedute per aver contratto infezione SARS-CoV-2 e che hanno un'età più alta rispetto agli uomini (età media donne 85 anni e uomini 80 anni). Analizzando le cartelle cliniche di 7199 pazienti deceduti/e si è potuto inoltre osservare che il 70% delle donne decedute avevano 3 o più patologie in comorbidità contro il 64.4% degli uomini. Le più comuni patologie preesistenti sono suddivise per genere (donne vs uomini): ipertensione arteriosa (68% vs 64%), demenza (31% vs 17%), cardiopatia ischemica (23% vs 31%), diabete (27.5 % vs 30.8%), fibrillazione atriale (25% vs 23%), scompenso cardiaco (17% vs 14%), ictus (12% vs 10%), insufficienza renale cronica (19% vs 22%), BPCO (13.9 % vs 19.3%) e insufficienza respiratoria (7.2 % vs 6.4%). In relazione all'obesità non ci sono differenze di genere (4).

Gli stessi risultati sono confermati da uno studio italiano che evidenzia come gli uomini sono più a rischio di prognosi peggiore rispetto alle donne. Nello studio che ha analizzato le informazioni di 2378 pazienti (dei quali 37.4% donne di età media 68 anni) affetti/e da COVID-19, ricoverati in 26 ospedali, gli autori hanno evidenziato che, fra i 395 pazienti (16.6%) per cui è stato necessario il ricovero in terapia intensiva, gli uomini erano presenti in percentuale maggiore (74%), con una maggiore prevalenza di comorbidità. Nel modello di regressione studiato, i fattori principali predittori di ricovero in terapia intensiva erano il sesso maschile e la presenza di obesità, malattia renale cronica e ipertensione. Analizzando i risultati in modo specifico per il genere: obesità, malattie renali croniche e ipertensione risultavano essere associate a un più alto tasso di ricovero tra gli uomini; mentre nelle donne erano obesità e insufficienza cardiaca (5).

In uno studio, che ha coinvolto più di 1.564 pazienti (dei quali il 42.3% femmine ed età media 74 anni), condotto tra Italia e Regno Unito si è giunti alla conclusione che la prognosi a breve termine dei/delle pazienti ricoverati/e in ospedale per polmonite da COVID-19 è legata in maniera significativa alla fragilità individuale, e non tanto all'età o alla presenza di comorbidità croniche come documentato da studi precedenti. In questo studio il grado di fragilità è stato valutato attraverso l'utilizzo di una scala, la Clinical Frailty Scale, in cui tanto più il punteggio è



elevato tanto più è maggiore il rischio che il/la paziente muoia in ospedale. In particolare si è riscontrato che il rischio di morte aumenta di quasi due volte in caso di fragilità moderata e di oltre due volte in caso di fragilità grave rispetto all'assenza di questa condizione. Nello studio si evidenzia che non ci sono differenze di sesso in termini di sopravvivenza a parità delle seguenti variabili (età, fumo, diabete, proteina C reattiva, ipertensione, disfunzioni renali e coronariche) (6).

Risultati contrastanti si sono riscontrati in uno studio osservazionale condotto in Gran Bretagna in 260 ospedali. Questo studio ha proposto un modello in grado di produrre uno score (4C Mortality Score) utile per prevedere la prognosi. Lo studio è stato fatto su una coorte di 35.463 adulti (di cui il 41.7% di sesso femminile e età media di 73 anni), con tasso di mortalità al 32.2%, e validato su una coorte di 22.361 adulti, con tasso di mortalità al 30.1%.

Sono state considerate, alla prima valutazione, otto variabili: età, sesso, numero di comorbidità, frequenza respiratoria, saturazione periferica di ossigeno, livello di coscienza, livelli di urea e di proteina C-reattiva. Lo score ha suddiviso la popolazione in quattro livelli di rischio: 0-3, rischio di mortalità basso, all'1.2%; 4-8, rischio intermedio e mortalità al 9.9%; 9-14, rischio alto con mortalità al 31.4%; 15-21, rischio molto alto con mortalità al 61.5%. Prendendo in esame la variabile sesso, i maschi presentavano un rischio più alto di mortalità rispetto alle femmine a parità delle altre variabili prese in considerazione. (7).

Un altro studio si è concentrato su alcuni biomarcatori (LDH, hs-PCR e linfociti) che svolgono un'attività fondamentale in relazione al danno polmonare e allo stato infiammatorio e che potrebbero avere un ruolo predittivo sulla mortalità da COVID-19. Dallo studio, condotto su 458 pazienti, dei quali 40.3% femmine e con età media di 58 anni, emerge che i livelli elevati di LDH, da soli, sembrano svolgere un ruolo cruciale nel distinguere la maggioranza dei casi che richiedono cure mediche immediate. Il modello riesce a identificare anticipatamente i/pazienti con COVID-19, una decina di giorni prima rispetto alle valutazioni standard, ed è in grado di fornire un preavviso, di qualche giorno, sul possibile peggioramento clinico del/della paziente. Non vengono però menzionati risultati disaggregati per sesso (8).

In questo periodo, fine ad Aprile 2021, sono state classificate diverse varianti (inglese, sudafricana, indiana e brasiliana) che sembrano essere più contagiose, soprattutto nella popolazione più giovane, e di veloce diffusione. Attualmente non vi sono evidenze scientifiche



che queste varianti provochino sintomi più gravi o letali e il decorso e la prognosi sembrano essere simili a quelle dei ceppi non variati (9). Le informazioni fin ora raccolte non riportano nessuna evidenza su una possibile distinzione di genere in relazione alla diffusione di queste nuove varianti.

Messaggio in punti: sintesi delle evidenze

- La malattia evolve in tre fasi (lieve, moderata e grave) con sintomi e decorsi differenti. La prognosi da infezione COVID-19 è influenzata da specifici fattori di rischio: età, genere, patologie in comorbidità e vulnerabilità.
- Le patologie in comorbidità più comuni che causano un aggravarsi della prognosi nei/nelle pazienti affetti da COVID-19 sono obesità, malattie croniche e ipertensione negli uomini e obesità e insufficienza cardiaca nelle donne.
- Gli uomini hanno una prognosi peggiore rispetto alle donne e nei pazienti ospedalizzati hanno un maggiore rischio di ricoveri in terapia intensiva.
- Gli studi sui modelli predittivi in relazione all'andamento della sintomatologia e alla prognosi riportano dati contrastanti in relazione al sesso come variabile predittiva.

Quesiti aperti: prospettive

- Implementare gli studi legati alle differenze di genere in relazione al decorso della malattia e della possibile prognosi.
- Avviare studi che analizzino adeguatamente le differenze relative alle comorbidità nei/nelle pazienti COVID-19 ospedalizzati/e, prestando attenzione anche alle forme lievi.
- Per agevolare le previsioni relative all'andamento della patologia e della prognosi, sarebbe utile concentrarsi in modo più specifico sulle differenze di genere e in particolare oltre che alle variabili demografiche e cliniche, porre maggiore attenzione alle differenze di comportamento di genere legate allo stile di vita (es. dieta, sport), al lavoro svolto e sul diverso impatto che la pandemia e il lockdown hanno avuto sui fattori sociali.



- Studiare l'evoluzione delle nuove varianti COVID-19, in relazione alla manifestazione dei sintomi, al decorso e alla prognosi ponendo l'attenzione sulle differenze di genere.



Bibliografia

1. COVID-19: le fasi della malattia, la reazione infiammatoria dell'organismo e la trombosi. Direzione medico scientifica, Italfarmaco.
2. Simona Pierini, Eufemia Incampo, Daniela Bokor, Viola Dadone, Maurizio Ornaghi, Fabio Zanini, Francesco Gentile, Sandro Mancarella. La coagulopatia nel COVID-19: basi fisiopatologiche. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2020; 21 (7).
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417- 1418.
4. ISS: Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Dati al 28 aprile 2021.
5. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Carugo S, Fallo F, et al. (2020) Gender differences in predictors of intensive care units admission among COVID-19 patients: The results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *PLOS ONE* 15(10).
6. Hewitt, Jonathan Davey, Charlotte et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *The Lancet Public Health* 2020; 5 (8): e444 - e451.
7. Knight S R, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake T M et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score *BMJ* 2020; 370.
8. Yan, L., Zhang, HT., Goncalves, J. et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell* 2020; 2: 283–288.
9. Sito del Ministero della Salute
https://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?lingua=italiano&id=250



1.6. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Il/La paziente pediatrico/a, la gravidanza e l'infezione da COVID-19



Introduzione

Numerosi studi nei mesi passati hanno evidenziato che, a differenza degli adulti, i/le bambini/e con COVID-19 dimostrano sintomi più lievi e risultati clinici migliori (1). Tuttavia, sebbene le manifestazioni di questa patologia siano generalmente più lievi nei/le bambini/e che negli adulti, una piccola percentuale di bambini/e richiede il ricovero in ospedale e in terapia intensiva.

Le ragioni ipotizzate sono le seguenti: (a) i/le bambini/e hanno una varietà di cellule T della memoria specifiche sia per virus a cui vengono frequentemente esposti sia per una varietà di virus dell'infanzia, e potrebbe esserci stata una reazione incrociata dopo l'infezione del virus SARS-CoV-2; (b) le vaccinazioni dell'infanzia aiutano l'organismo a formare risposte immunitarie protettive; (c) il sistema immunitario dei/le bambini/e è ancora in via di sviluppo e una difesa immunitaria inadeguata può prevenire un danno eccessivo legato al sistema immunitario dell'ospite (2).

Va ricordato, infine, che, a causa di molti casi asintomatici, la sottodiagnosi di casi clinicamente silenti o lievi (che si verificano tipicamente nella giovane età), e la reale disponibilità di strategie mirate degli attuali metodi di test, vi è ancora incertezza sull'effettiva portata della malattia in bambini/e e in adolescenti (3).

Pertanto, prevenire e trovare un trattamento appropriato per i/le bambini/e è importante quanto per gli adulti.

Evidenze

Recenti studi hanno messo in luce che tra i pazienti COVID-19 di età inferiore a 18 anni, i/le bambini/e di età inferiore a un anno sembrano essere maggiormente a rischio della forma grave della malattia (4) (5) e un nuovo studio ha dimostrato che anche i/le bambini/e di età < 10 anni possono presentare la stessa probabilità di sviluppare la malattia come gli adulti (6). Un lavoro in Cina ha esaminato 1391 bambini/e con un'età media di 6,7 anni con 171 con una diagnosi di COVID-19, di questi 171, 3 bambini/e sono stati ricoverati in terapia intensiva e hanno avuto bisogno di una ventilazione meccanica, 1 bambino è morto per intussuscezione, 21 bambini/e sono rimasti in condizioni stabili ma ricoverati e 149 casi sono stati dimessi (7).



In numerosi lavori recenti, gli/le specialisti/e pediatri hanno riferito che alcuni/e bambini/e a cui era stato diagnosticato il COVID-19 presentavano anche la classica malattia di Kawasaki o una malattia Kawasaki-like cioè una sindrome infiammatoria multisistemica temporaneamente associata al virus SARS-CoV-2, nota anche come sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C). Questa patologia si presenta con particolari caratteristiche come: età all'esordio di più di 7 anni, una percentuale maggiore di bambini/e colpiti di origine africana o ispanica, un diffuso coinvolgimento cardiovascolare che suggerisce una malattia generalizzata immuno-mediata (8).

I risultati ottenuti dall'analisi di questi/e bambini/e suggerisce la necessità di ulteriori indagini sulle manifestazioni cliniche del COVID-19 pediatrico e la sua potenziale associazione con la Malattia di Kawasaki (9) (10).

Gli studi non hanno compreso una analisi volta alle differenze di genere nei/nelle pazienti pediatrici/che.

Il neonato: gravidanza e trasmissione verticale di COVID-19

Lo stato delle conoscenze sulle implicazioni della pandemia COVID-19 per la salute materno-infantile è in evoluzione continua in tutto il mondo. Le donne in gravidanza ed i/le neonati/e vengono classificati ad alto rischio durante la pandemia COVID-19 (11).

Dall'inizio dello stato pandemico, è apparso prioritario definire criteri condivisi per la gestione della gestante affetta da COVID-19 sia nel corso di tutta la gravidanza che al momento del ricovero ospedaliero per l'espletamento del parto al fine di screenare il rischio di infezione, minimizzare il rischio di sviluppare la malattia nel corso della degenza, gestire nel modo più sicuro possibile il momento del parto e prendersi cura delle pazienti severamente malate durante la gestazione e dopo il parto (12).

La presentazione clinica ed i fattori di rischio per uno stato severo di malattia nel corso della gestazione sono simili a quelli delle donne in età riproduttiva non in gravidanza, ma una recente meta-analisi ha riportato che in gravidanza la febbre ed i dolori muscolari sono meno frequenti (13).

Tuttavia, studi di sorveglianza e ampi di coorte suggeriscono che la gravidanza è associata ad un rischio più elevato di ospedalizzazione in terapia intensiva (Figura1),



ventilazione polmonare invasiva e decesso, quest'ultimo però molto basso in termini di rischio assoluto (14).

Le gravidanze complicate da infezione SARS-CoV-2 si associano ad una probabilità più elevata di andar incontro a taglio cesareo e parto pretermine con talune disparità a seconda di casistiche provenienti da Paesi a differente tasso di sviluppo (15).

Sono le donne gravide al terzo trimestre ad aver più bisogno della terapia intensiva rispetto alle donne non gravide, ma non è chiaro se questo fatto è legato ad una più bassa soglia di intervento in gravidanza o ad una manifestazione della infezione SARS-CoV-2 più severa (16).

La trasmissione intrauterina può verificarsi, ma il rischio di complicanze severe per i neonati sembra minimo sulla base di una recente meta-analisi (17).

I dati sulla trasmissione verticale sono controversi e le casistiche più ampie si basano su dati raccolti in gestanti prevalentemente al terzo trimestre e non sembrano documentare una chiara infezione placentare ed un passaggio transplacentare efficiente di anticorpi anti-SARS-CoV-2 (18).

Dati disponibili su placentate provenienti da una diade madre-neonato infetta dimostrano la co-occorrenza di una intervillosite istiocitica cronica associata a necrosi del trofoblasto, un indice di rischio di infezione placentare da SARS-CoV-2 e di passaggio transplacentare (19).

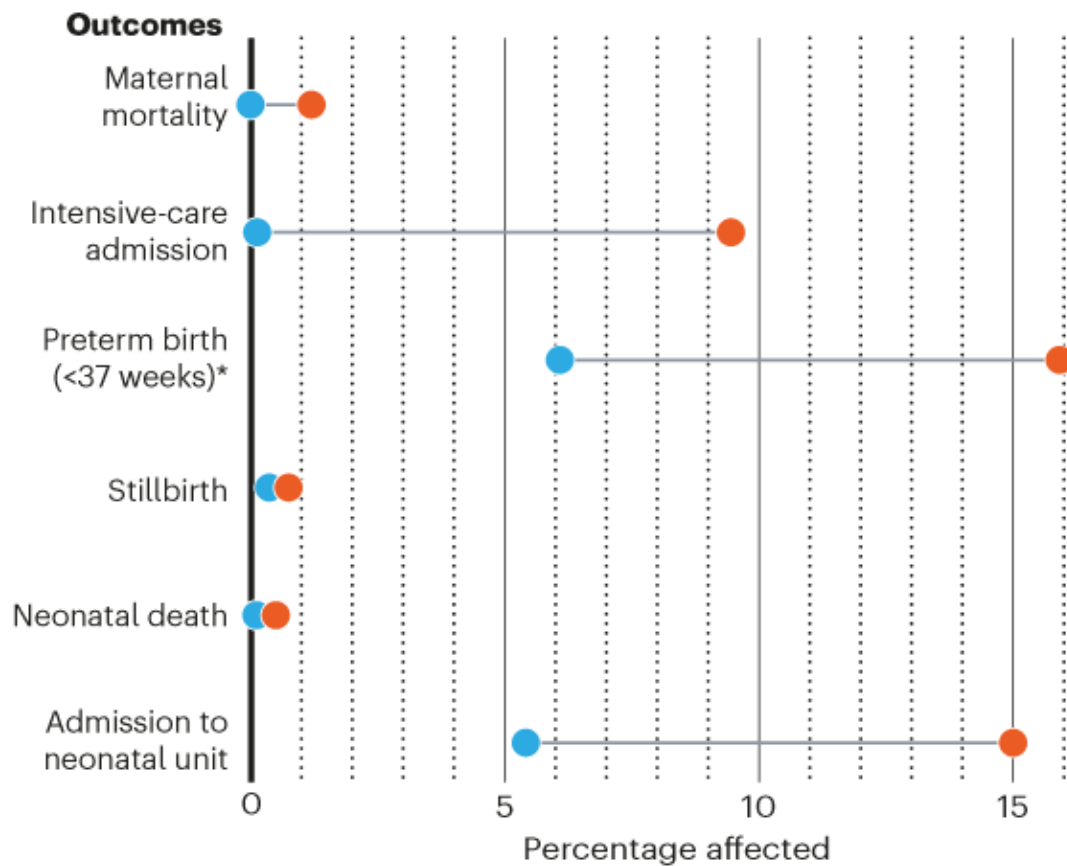
Un documento prodotto da un gruppo rappresentativo di neonatologi in Italia sottolinea l'importanza di linee guida per la corretta gestione neonatale, nell'ottica di favorire la diade madre-bambino e l'allattamento con latte materno, anche in caso di separazione conseguente all'infezione SARS-CoV-2 (20).



COVID RISKS IN PREGNANCY

Pregnant women who contract COVID-19 are more likely to need intensive treatment than are those without the infection, according to an analysis of 77 clinical studies. Their babies are more likely to be born preterm, although the risk of death was low in babies born to both groups.

- Pregnant women with COVID-19
Sample size: 427
- Pregnant women without COVID-19
Sample size: 694



*Sample sizes: 44 pregnant women with COVID-19;
295 pregnant women without COVID-19

©nature

Figura 1. Subbaraman N. Pregnancy and COVID: what the data say. Nature. 2021 Mar;591(7849):193-195. doi: 10.1038/d41586-021-00578-y.



Donne in gravidanza e Vaccini

La maggior parte delle donne in gravidanza che hanno ricevuto il vaccino mRNA COVID-19 (Pfizer / BioNTech e Moderna / NIH) nel 3° trimestre hanno trasferito attraverso la placenta gli anticorpi IgG al neonato. Il rapporto di trasferimento IgG medio osservato ha dimostrato un livello di anticorpi del neonato circa uguale al livello materno. Questo è leggermente inferiore a quello che è stato riportato nella vaccinazione contro la pertosse (23).

Da quando sono stati distribuiti i vaccini anti COVID-19, si è sollevato un dibattito sull'opportunità di vaccinare anche le donne incinte. Purtroppo, fino a poco tempo fa, dati clinici a supporto dell'efficacia e della sicurezza dei vaccini COVID-19 nelle donne in gravidanza e in allattamento erano molto limitati, a causa dell'esclusione delle donne in gravidanza dai trial pre-registrativi. Per tale motivo, finora nessuna raccomandazione chiara sui vaccini COVID-19 in gravidanza e allattamento è stata rilasciata.

Seppure l'argomento è ancora dibattuto, recenti dati pubblicati mettono in luce, in realtà, l'opportunità di utilizzare i vaccini COVID-19 anche in donne in gravidanza. Uno studio di coorte prospettico (24) ha, infatti, dimostrato che in 131 donne arruolate (84 in gravidanza, 31 in allattamento, and 16 non in gravidanza come controlli) i vaccini a RNA messaggero sono in grado di generare una robusta immunità umorale nelle donne in gravidanza e in allattamento, con immunogenicità e reattogenicità simile a quella osservata nelle donne non gravide. L'immunità veniva trasferita ai neonati attraverso la placenta e il latte materno.

In un altro studio prospettico su una coorte di donne gravide che hanno ricevuto i vaccini COVID-19 è risultato che la maggior parte delle donne incinte che avevano ricevuto un vaccino a mRNA COVID-19 durante il terzo trimestre ha trasferito attraverso la placenta le IgG al neonato. Inoltre, il rapporto medio di trasferimento di IgG ha dimostrato che i livelli di anticorpi del neonato erano praticamente uguali a quelli materni (25).

L'*European Board & College of Obstetrics and Gynaecology* (EBCOG) riconosce che ci sono prove limitate sulla sicurezza a lungo termine della vaccinazione COVID-19 durante la gravidanza e che esiste la necessità di dati più robusti prima che possa essere consigliato a tutte le donne in gravidanza. Tuttavia, la possibilità di potersi vaccinare dovrebbe essere offerta a tutte le donne in gravidanza, dopo essere state adeguatamente informate dei benefici e dei rischi. L'EBCOG esorta le autorità sanitarie e i governi a rendere disponibili tutti i vaccini per le donne



in gravidanza che desiderano farlo. Nelle donne con comorbilità e in quelle a rischio più elevato di esposizione alla malattia, l'EBCOG ritiene che i benefici superino i rischi prevedibili, e quindi la vaccinazione dovrebbe essere raccomandata (26). L'EBCOG sostiene che la vaccinazione COVID-19 dovrebbe essere raccomandata anche a tutte le donne che allattano, in assenza di una specifica controindicazione.

Gestione della paziente in gravidanza affetta da Covid 19 e Farmaci anti COVID-19

In uno studio su 748 donne in gravidanza con infezione confermata da COVID-19, 35 sono state ricoverate in ospedale a causa di sintomi moderati di polmonite COVID-19 (età gestazionale mediana di 29 settimane). Nessuna donna è deceduta. Diciassette pazienti hanno ricevuto il farmaco remdesivir entro 48 ore dal ricovero: 15 sono rimaste con sintomi moderati e 2 (che hanno ricevuto anche glucocorticoidi) hanno sviluppato un quadro critico da COVID-19 all'inizio del trattamento con remdesivir; tutte le 17 donne in questo gruppo hanno raggiunto un recupero clinico. Sette donne hanno ricevuto il farmaco remdesivir 48 ore dopo il ricovero e dopo aver iniziato il trattamento con glucocorticoidi \pm antibiotici. Tutte le donne hanno avuto bisogno di un supplemento di ossigeno. Mentre 11 donne sono state trattate con antibiotici \pm glucocorticoidi, ma non con il remdesivir.

Episodi di *oligoidramnios* accidentale sono stati osservati in 3 su 24 (12.5%) delle donne entro 5 giorni dal completamento del trattamento con remdesivir. Inoltre, è stato riscontrato un aumento delle transaminasi nelle donne trattate con remdesivir (28).

Gestione del paziente pediatrico affetto da COVID 19 e Farmaci anti COVID-19 in Pediatria

L'Organizzazione Mondiale della Sanità non ha raccomandato alcun trattamento specifico per i/le bambini/e fino a quando non saranno disponibili i risultati degli studi clinici in corso (5).



Non esistono ancora dati di studi clinici randomizzati conclusi per il trattamento dei pochi/e bambini/e che presentano un COVID-19 che può mettere in pericolo di vita, con polmonite grave, sepsi e shock settico.

Un farmaco antivirale relativamente nuovo in fase di sperimentazione negli adulti con COVID-19 è il remdesivir che ora sta venendo testato anche nei/nelle pazienti pediatriche.

Per quanto riguarda altri farmaci, alcuni studi riportano un ruolo potenzialmente utile di alcuni immunomodulatori per evitare la tempesta citochinica in atto, come l'anakinra (IL-1blockade) e l'antagonista del recettore dell'interleuchina (IL)-6, tocilizumab. Tuttavia, i dati nei pazienti pediatriche, ad oggi, rimangono scarsi (29).

I dati sui bambini/e affetti/e da COVID-19 in condizioni immunocompromesse sono scarsi (30). Antiga, et al. (31) hanno descritto che i/le bambini/le immunocompromessi/e non risultano a maggior rischio della forma grave di COVID-19, probabilmente a causa del fatto che il principale fattore di danno polmonare può essere legato ad una risposta immunitaria innata normalmente funzionante, condizione assente nei/nelle pazienti immunocompromessi/e.

I dati attuali non hanno compreso un'analisi disaggregata per genere nei/nelle pazienti pediatriche.

Conseguenze del COVID-19 su bambini/e e donne in gravidanza in epoca di *lockdown* prolungato

Degno di nota è uno studio pubblicato recentemente da *Journal of Pediatrics*, nel quale un gruppo di ricercatori e ricercatrici italiani/e ha messo in luce (32) (33) un aumento significativo dei casi di pubertà precoce in ragazze durante il primo periodo di pandemia COVID-19 rispetto agli anni precedenti, legato con ogni probabilità agli evidenti cambiamenti nella vita di tutti i giorni, come la chiusura delle scuole e l'interruzione dell'attività sportiva.

Infine, la pandemia COVID-19 sembra aver comportato anche in gravidanza un tasso elevato di depressione (25.6%) e di ansia (30.5%), quest'ultima più prevalente negli studi condotti nel proseguo della pandemia (21).



Uno studio olandese non ha evidenziato un tasso più elevato di depressione nel corso della gestazione e *post partum*, ma ha messo in evidenza una maggior percezione dello stress in gravidanza nel corso della pandemia COVID-19 (22).

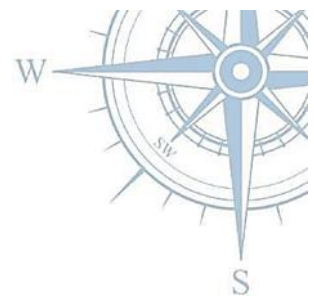
Trials clinici e pazienti pediatrici/che e donne in gravidanza

Sarebbe molto importante che le sperimentazioni cliniche aperte ai soggetti adulti includessero anche i/le pazienti pediatrici/che; tuttavia, praticamente la quasi totalità degli studi oggi aperti per combattere il SARS-CoV-2 tra i criteri di inclusione annovera l'età > a 18 anni.

In Italia non sono aperte sperimentazioni cliniche in donne in gravidanza. Esistono tuttavia numerosi studi *ongoing* nel mondo che valutano l'efficacia e la sicurezza dei vaccini COVID-19 in questa categoria di pazienti (27).

Messaggio in punti: sintesi delle evidenze

- Sarebbe necessario stimare la reale gravità dell'infezione da COVID-19 nei/nelle bambini/e più piccoli/e ed il reale potenziale infettivo dei/le bambini/e asintomatici/che;
- Le gravidanze complicate da infezione SARS-CoV-2 possono essere associate ad un rischio più elevato di ospedalizzazione in terapia intensiva e ad una probabilità più elevata di andar incontro a taglio cesareo e parto pretermine;
- l'incidenza e gravità della sindrome infiammatoria multisistemica e le differenze di presentazione nei/nelle bambini/e rimane un nodo cruciale da studiare nella/nel paziente pediatrico/a;
- Rimangono aperte la questione sulla gestione dei farmaci anti COVID-19 in pazienti pediatrici/che che tengano in considerazione le variabili di sesso ed in donne in gravidanza e la questione sulle sperimentazioni cliniche aperte in Italia che non tengono conto di queste categorie di pazienti vulnerabili;
- Sono state osservate delle ripercussioni del *lockdown* sulla vita di bambini/e e adolescenti e sulle donne in gravidanza ma non ci sono dati relativi alle differenze di sesso/genere.



Quesiti aperti: prospettive

Pediatrie

- Il *lockdown* imposto ha portato ad un cambio radicale di vita nei soggetti adulti, ma anche negli/nelle adolescenti e nei/lle bambini/e. Di rilievo è il fatto che alcuni studi hanno dimostrato che il periodo di chiusura forzata è stato correlato ad un aumento dell'impatto di fattori che possono interferire con i tempi e il ritmo della pubertà causando una pubertà precoce nelle bambine.
- È stata segnalata, inoltre, un'aumentata incidenza di depressione, ansia e stress a vari livelli negli adulti, e anche se dati completi tra bambini/e e adolescenti sono scarsi, è probabile che i/le bambini/e abbiano avuto reazioni psicologiche simili che vanno approfonditamente indagate in ottica di genere.

In Gravidanza

- Il confronto dell'efficienza nella trasmissione degli anticorpi dalla madre al feto nel primo, secondo e terzo trimestre rappresenta un'area importante per studi futuri. Vi è un'urgente necessità di un ulteriore monitoraggio degli esiti delle donne con infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza e dopo il parto.
- Sono necessari dati rigorosi di alta qualità per accertare meglio i rischi in gravidanza e per informare la gestione prenatale e ostetrica e per valutare la somministrazione dei vaccini COVID-19 in queste pazienti.



Bibliografia

1. N. Rezaei, COVID-19 affects healthy pediatricians more than pediatric patients, *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2020 Sep;41(9):1106-1107.
2. Meng-Yao Zhou,a,1 Xiao-Li Xie,a,1, Yong-Gang Peng,b Meng-Jun Wu,c Xiao-Zhi Deng,a Ying Wu,d Li-Jing Xiong,a and Li-Hong Shanga, From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19, *Int J Infect Dis.* 2020 Jul; 96: 710–714.
3. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 1079–87.
4. Y. Dong, X. Mo, Y. Hu, X. Qi, F. Jiang, Z. Jiang, et al., Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China, *Pediatrics* (2020).
5. S Balasubramanian, Neha Mohan Rao, Anu Goenka, Marion Roderick, Athimalaipet V Ramanan, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children - What We Know So Far and What We Do Not Indian *Pediatr* 2020 May 15;57(5):435-442.
6. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study, *Lancet Infect Dis* 2020 Aug;20(8):911-919.
7. X. Lu, L. Zhang, H. Du, J. Zhang, Y.Y. Li, J. Qu, et al., SARS-CoV-2 Infection in Children, *N. Engl. J. Med* (2020).
8. Li Jiang, Kun Tang, Mike Levin, Omar Irfan, Shaun K Morris, Karen Wilson, Jonathan D Klein, Zulfiqar A Bhutta, COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents, *Lancet Infect Dis* 2020 Nov; 20(11):e276-e288.
9. V.G. Jones, M. Mills, D. Suarez, C.A. Hogan, D. Yeh, J.B. Segal, et al., COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hospital, Pediatrics hpeds* (2020) 2020–10123.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. 2020.



- <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystemsindrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment> (accessed July 16, 2020).
11. Joseph NT, Rasmussen SA, Jamieson DJ. The effects of COVID-19 on pregnancy and implications for reproductive medicine. *Fertil Steril*. 2021 Apr;115(4):824-830. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.032. Epub 2021 Jan 1.
 12. Boelig RC, Manuck T, Oliver EA, Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, Berghella V. Labor and delivery guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 May;2(2):100110. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100110.
 13. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, Debenham L, Llavall AC, Dixit A, Zhou D, Balaji R, Lee SI, Qiu X, Yuan M, Coomar D, van Wely M, van Leeuwen E, Kostova E, Kunst H, Khalil A, Tiberi S, Brizuela V, Broutet N, Kara E, Kim CR, Thorson A, Oladapo OT, Mofenson L, Zamora J, Thangaratinam S; for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320
 14. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, Solomon SD. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 15:e209241. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.9241.
 15. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratinam S, Le Doare K, Ladhani S, von Dadelszen P, Magee L, Khalil A. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021 Mar 31:S2214-109X(21)00079-6. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00079-6)
 16. Elsaddig M, Khalil A. Effects of the COVID pandemic on pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Mar 18:S1521-6934(21)00043-2. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.03.004.
 17. Huntley BJF, Mulder IA, Di Mascio D, Vintzileos WS, Vintzileos AM, Berghella V, Chauhan SP. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals With and Without Severe



- Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021 Apr 1;137(4):585-596. doi: 10.1097/AOG.0000000000004320.
18. Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, Gray KJ, Bordt EA, Shook LL, Yonker LM, Fasano A, Diouf K, Croul N, Devane S, Yockey LJ, Lima R, Shui J, Matute JD, Lerou PH, Akinwunmi BO, Schmidt A, Feldman J, Hauser BM, Caradonna TM, De la Flor D, D'Avino P, Regan J, Corry H, Coxen K, Fajnzylber J, Pepin D, Seaman MS, Barouch DH, Walker BD, Yu XG, Kaimal AJ, Roberts DJ, Alter G. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020 Dec 1;3(12):e2030455. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455.
 19. Schwartz DA, Morotti D. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. *Viruses.* 2020 Nov 15;12(11):1308. doi: 10.3390/v12111308).
 20. Cavicchiolo ME, Trevisanuto D, Priante E, Moschino L, Mosca F, Baraldi E. Italian neonatologists and SARS-CoV-2: lessons learned to face coming new waves. *Pediatr Res.* 2021 Apr 7:1–9. doi: 10.1038/s41390-021-01477-8. Epub ahead of print).
 21. Tomfohr-Madsen LM, Racine N, Giesbrecht GF, Lebel C, Madigan S. Depression and anxiety in pregnancy during COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2021 Apr 1;300:113912. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113912.
 22. Boekhorst MGBM, Muskens L, Hulsbosch LP, Van Deun K, Bergink V, Pop VJM, van den Heuvel MI. The COVID-19 outbreak increases maternal stress during pregnancy, but not the risk for postpartum depression. *Arch Womens Ment Health.* 2021 Apr 8:1–7. doi: 10.1007/s00737-021-01104-9.
 23. Mithal LB, Otero S, Shanes ED, Goldstein JA, Miller ES. Cord Blood Antibodies following Maternal COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Apr 1:S0002-9378(21)00215-5. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.035. Epub ahead of print. PMID: 33812808; PMCID: PMC8012273.



24. Gray KJ, Bordt EA, Deriso CAE, Akinwunmi B, Young N, Medina Baez A, Shook LL, Cvrk D, James K, De Guzman R, Diouf SBK, Goldfarb I, Bebell LM, Yonker LM, Fasano A, Rabi SA, Elovitz MA, Alter G, Edlow AG, Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study, *Am J Obstet Gynecol* 2021 Mar 26;S0002-9378(21)00187-3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023. Online ahead of print.
25. Mithal LB, Otero S, Shanes ES, Goldstein JA, Miller ES, Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*, 2021 Apr 1;S0002-9378(21)00215-5. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.035. Online ahead of print.
26. Martins I, Frank Louwen F, Ayres-de- Camposa D, Mahmood T, EBCOG position statement on COVID-19 vaccination for pregnant and breastfeeding women, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.021>, in press.
27. Rasmussen SA, et al Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know, *Obstet Gynecol*. 2021. PMID: 33370015
28. Nasrallah S, Nguyen AQ, Hitchings L, Wang JQ, Hamade S, Maxwell GL, Khoury A, Gomez LM. Pharmacological treatment in pregnant women with moderate symptoms of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Mar 26;1-8. doi: 10.1080/14767058.2021.1903426.
29. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, Gabrovská N, Velizarova S, Prunk P, Osterman V, Krivec U, Lo Vecchio A, Shingadia D, Soriano-Arandes A, Melendo S, Lanari M, Pierantoni L, Wagner N, L'Huillier AG, Heininger U, Ritz N, Bandi S, Krajcar N, Roglić S, Santos M, Christiaens C, Creuven M, Buonsenso D, Welch SB, Bogyi M, Brinkmann F, Tebruegge M; ptbnet COVID-19 Study Group, COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study, *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
30. Landman A, Feetham L, Stuckey D. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335–7.



31. Antiga LD. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. AASLD.2020 Mar 20.
32. Verzani et al. Italian “Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center” letter to Editor Journal of Pediatrics (2021) 47:52 <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01015-6>.
33. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. Ital J Pediatr. 2020;46(1):165. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00931-3>
34. Spinelli M, Lionetti F, Pastore M, Fasolo M. Parents' stress and Children's psychological problems in families facing the COVID-19 outbreak in Italy. Front Psychol. 2020;11:1713. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01713>.



1.7. La patologia COVID-19 correlata con il genere.

Gli operatori e le operatrici sanitari/e



Introduzione

Nel pieno di una crisi pandemica senza precedenti, tutto il personale sanitario si è ritrovato sotto pressione, non solo nell'affrontare le difficili sfide nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, ma anche nel proseguire e garantire la continuità assistenziale dei pazienti non COVID. Senza contare le responsabilità personali, tra cui il prendersi cura dei familiari e di sé stessi. In questo contesto, le donne lavoratrici, che, generalmente, in ambito sanitario sono la maggioranza, sono quelle che hanno pagato il prezzo più alto in termini di salute psicologica.

Evidenze

Le conseguenze psicologiche e fisiche sul personale sanitario coinvolto nella pandemia COVID-19, inclusi il *burnout*, lo stress psicologico, la depressione e la scarsa qualità del sonno, sono sempre più evidenti e, per questo, sono divenute oggetto di ricerche e pubblicazioni scientifiche (1); tuttavia, ancora una volta, solo alcuni studi hanno messo in evidenza differenze di genere su questo aspetto.

Interessante è lo studio di Zhu e collaboratori (2), che ha valutato l'impatto psicologico del COVID-19 su un ampio numero di operatori/trici sanitari/e (n= 5.062), rilevando come le donne, alla pari del personale con anamnesi di disturbi mentali o con familiari che abbiano contratto l'infezione stessa, siano più vulnerabili e maggiormente esposte a sviluppare stress, ansia e depressione correlati alla situazione pandemica. Già nello studio di Lai e collaboratori (3), che aveva preso in esame la presenza di depressione, ansia, insonnia e distress in 1257 operatori/trici sanitari/e (il 76.7%, donne, infermiere, di età compresa tra i 20 e i 40 anni, sposate), il sesso femminile era risultato predittivo di un maggior rischio di sviluppare stress psicologico. Le donne lavoratrici, coinvolte in questo studio e in prima linea nella gestione della pandemia, avevano ottenuto punteggi più alti in tutte le scale di valutazione per depressione, ansia e insonnia. Uno studio italiano, condotto in Lombardia, ha confermato come il personale sanitario presenti una frequenza più elevata di sintomi psichiatrici e alterazioni del sonno rispetto alla popolazione generale, e che il sesso femminile, la giovane età e il lavorare a stretto contatto con pazienti affetti da COVID-19 costituivano fattori di rischio (4).



Un altro studio, condotto tra lo staff sanitario di diversi ospedali della provincia cinese di Hubei, che ha analizzato i disturbi del sonno sviluppati dai lavoratori/trici impegnati/e nei reparti COVID, ha evidenziato una peggiore qualità del sonno nelle donne rispetto agli uomini (5).

Secondo la revisione di Barello e collaboratori (6), gli operatori/trici sanitari/e mostrano alti livelli di stress, ansia e depressione. Nella *review* non vi sono dati in merito alle differenze di genere tra gli operatori/trici, né viene sviluppata una riflessione in tal senso, in quanto sono prese in esame altre variabili sociodemografiche.

Un'altra revisione sistematica, che ha incluso 11 studi, ha valutato la prevalenza di ansia (24.1% -67,6%), depressione (12.1%- 55.9%) e stress (29.8% -62.9%), confermando come le categorie più a rischio fossero le donne, il personale infermieristico, i giovani e il personale impiegato in prima linea e in aree con elevato numero di contagi (7). In analogia con tali risultati, una revisione (8) ha posto l'attenzione su tutte le precedenti epidemie confermando l'alta prevalenza di sintomi depressivi, insonnia, ansia grave e sintomi da disturbo post-traumatico da stress tra gli operatori/trici sanitari/e. In una elevata percentuale di soggetti i sintomi sono perdurati fino a tre anni. Alcuni fattori associati a malessere psichico sembrano essere: lavorare in reparti d'isolamento per più di dodici ore al giorno, la quarantena, l'aver familiari o amici che abbiano contratto il virus e la scarsa qualità del sonno (9).

Lo studio di Buselli e collaboratori (10) ha confermato l'importanza della variabile del genere, come fattore di contesto implicato nella salute psicologica degli operatori/trici. Secondo gli autori, rispetto agli uomini, le donne mostrano livelli più elevati di stress post traumatico, associato a depressione e ansia. Merita una menzione un altro studio, in cui gli autori sostengono che il malessere psicologico è più presente negli operatori in prima linea e nei lavoratori e nelle lavoratrici migranti (11).

Il disagio psicologico può anche manifestarsi come *burn-out*, una sindrome psicosociale, ad alta prevalenza negli/le operatori/trici sanitari/e, che si verifica in risposta a situazioni stressanti nell'attività lavorativa. Uno studio spagnolo (12), condotto su 1015 medici internisti, ha evidenziato come la prevalenza di *burn-out*, definita come coesistenza di stanchezza emotiva, depersonalizzazione e bassa realizzazione personale, fosse del 40.1%. Oltre al rischio per il personale, il *burn-out* si associa a scarsa qualità nelle cure, errori sul lavoro, ridotta attenzione alle procedure di protezione e aumento del rischio di contagio.



Dallo studio di Firew et al (13) è emerso come, tra il personale sanitario, gli/le infermieri/e siano la figura maggiormente esposta al rischio di infezione da COVID-19, per il frequente contatto diretto con il/la paziente, in particolare se la formazione è inadeguata o l'accesso ai dispositivi di protezione individuale (DPI) limitato. Nello specifico gli/le ispanici/che, i/le latini/e e i/le caucasici/che, risultano essere a maggior rischio di infezione. Tale rischio potrebbe essere dovuto al fatto che i DPI, sono solitamente realizzati per l'utilizzo dell'operatore maschio caucasico medio, quando in realtà la maggioranza degli infermieri è di sesso femminile. Inoltre, è emerso che vivere temporaneamente in un luogo lontano dai propri conviventi comporta maggior rischio di ansia e *burn-out* (13).

Sulla base dei risultati fin qui riportati, si può concludere che le operatrici sanitarie, soprattutto le infermiere, sono sottoposte a uno stress lavoro-correlato considerevole, e che sono necessarie delle misure per prevenirlo.

Pertanto, è consigliabile che negli ospedali si provveda a offrire supporto psicologico agli/alle operatori/trici e ad avviare programmi, rivolti al personale infermieristico, basati sul *training* di strategie di *coping*.

Heath e collaboratori (14) mettono in evidenza l'importanza dei fattori protettivi, come l'aver cura di sé, fare attività fisica e un'adeguata igiene del sonno, accanto a modelli organizzativi efficaci per aumentare la resilienza, come interventi basati sulla *mindfulness*, sull'ascolto attivo, la musicoterapia, sullo sviluppo e rafforzamento delle abilità di "*problem solving*" e capacità introspettive (15,16). Tuttavia, lo studio di Procaccia ha dimostrato che gli uomini hanno ricevuto un maggior beneficio psicologico attraverso l'utilizzo dell'espressione narrativa dei sentimenti (paradigma di Pennebaker, 2004) mentre le donne hanno dichiarato la necessità di un maggiore sostegno sociale. La motivazione potrebbe essere legata al fatto che gli uomini tendono maggiormente a inibire l'espressione emotiva e, quando, invece, "costretti" a concentrarsi su emozioni e sentimenti, ne traggono più beneficio rispetto alle donne che sono invece più abituate ad esprimere e verbalizzare le emozioni (17).

L'importanza delle conoscenze sul corretto utilizzo di DPI e sulle misure di controllo delle infezioni può influire in maniera significativa sui livelli di ansia, come suggerito dai risultati dello studio di Tan et al. (18). In questo studio, effettuato sul personale ospedaliero (prevalentemente donne) durante la pandemia COVID-19, la prevalenza di ansia e stress era

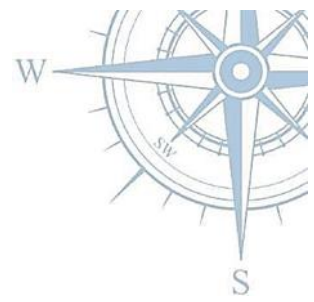


minore nel personale medico e infermieristico rispetto agli/alle altri/e operatori/trici del settore. Inoltre, la prevalenza di questi disturbi è risultata essere inferiore a quella emersa nella precedente epidemia da sindrome respiratoria acuta grave (SARS). Tutto ciò è potenzialmente correlabile alla maggiore preparazione mentale e all'applicazione di rigorose misure di controllo delle infezioni dopo la precedente esperienza con la SARS di Singapore

L'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), in occasione della giornata internazionale della donna dell'8 marzo, ha pubblicato il dossier sugli infortuni sul lavoro tra le donne, includente uno specifico approfondimento sul COVID-19. Il 70% dei contagi professionali riguardavano donne, mentre il dato sulla mortalità era invertito, visto che il 17.1% dei decessi riguardavano il sesso femminile. Nell'ambito degli/le operatori/trici sanitari/e, le professioni infermieristiche sono state le più colpite, seguite dalle operatrici socio-sanitarie. L'importanza della prevenzione sui luoghi di lavoro ha fatto sì che l'INAIL (19), in collaborazione con il Consiglio nazionale ordine degli psicologi (CNOP) (20), pubblicasse, sul proprio sito internet, delle indicazioni procedurali e degli strumenti utili per realizzare interventi individuali e di gruppo sul territorio, con l'obiettivo di contribuire alla gestione dello stress cronico e alla prevenzione del *burnout* di tutti/tutte gli/le operatori/trici sanitari/e coinvolti/e nell'emergenza pandemica. È stata attivata un'*equipe* di psicologi, per fornire un pacchetto di assistenza, anche da remoto, che comprende una scheda per il triage psicologico, utile per impostare un primo colloquio e dare poi la possibilità di monitorare nel tempo gli/le operatori/trici che si avvalgono di questo supporto.

Messaggio in punti: sintesi delle evidenze

- Gli studi ad oggi disponibili dimostrano come le donne operatrici sanitarie coinvolte nella gestione dell'infezione COVID-19 siano più a rischio di sviluppare stress psicofisico, inclusi ansia, depressione e cattiva qualità del sonno.
- Il fatto che ci siano ancora pochi studi di genere su questo aspetto non deve far abbassare la guardia sull'impatto negativo che la pandemia può avere sul benessere psicofisico delle operatrici sanitarie coinvolte in prima linea.



- Mancano ancora studi e ricerche in ottica di genere su quali interventi adottare per migliorare la salute psicologica e il benessere generale degli/le operatori/trici sanitari/e che devono affrontare la sfida del COVID-19.
- La possibilità di accedere in tempi brevi, e in maniera individualizzata, a strategie di supporto specialistico e mirato dovrebbe essere garantita al personale impegnato nella gestione del COVID-19.

Quesiti aperti: prospettive

- Sviluppare indicazioni procedurali e strumenti per la gestione dello stress cronico e per la prevenzione del burnout.
- Promuovere e mantenere il benessere psicofisico degli/le operatori/trici sanitari/e esposti/e al COVID-19, al fine anche di garantirne una adeguata performance professionale, ponendo, inoltre, particolare attenzione al sesso femminile, e soprattutto alle infermiere, coinvolte in prima linea nella pandemia.
- Monitorare, nel tempo, gli/le operatori/trici sanitari/e per verificare gli effetti a lungo termine della pandemia da COVID-19.
- Implementare la telemedicina in una varietà di contesti per limitare il rischio di esposizione alle infezioni.
- Sviluppare nuovi gruppi comunitari di operatori/trici sanitari/e per consentire connessioni e ridurre i sentimenti di isolamento.



Bibliografia

1. Shreffler, J., Petry, J., & Huecker, M. (2020). The Impact of COVID-19 on Healthcare Worker Wellness: A Scoping Review. *Western Journal of Emergency Medicine*. Aug 17;21(5):1059-1066
2. Zhu, Z., Xu, S., Wang, H., et al. (2020). COVID-19 in Wuhan: Sociodemographic Characteristics and Hospital Support Measures Associated with the Immediate Psychological Impact on Healthcare workers. *EClinicalMedicine*. Jun 24;24:100443.
3. Lai, J., Ma, S., Wang, Y., et al. (2020). Factors Associated with Mental Health Outcomes among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*. Mar 2;3(3):e203976
4. Demartini B., Nisticò V., D'Agostino A., et al. (2020) Early Psychiatric Impact of COVID-19 Pandemic on the General Population and Healthcare Workers in Italy: A Preliminary Study. *Frontiers in Psychiatry*. Dec 22;11:561345.
5. Qi, J., Xu, J., Li, B., et al. (2020). The Evaluation of Sleep Disturbances for Chinese Frontline Medical Workers under the Outbreak of COVID-19. *Sleep Medicine*, Aug; 72:1-4.
6. Barello, S., Falcó-Pegueroles, A., Rosa, D., et al. (2020). The Psychosocial Impact of Flu Influenza Pandemics on Healthcare Workers and Lessons Learnt for the COVID-19 Emergency: a Rapid Review. *International Journal of Public Health*. Sep;65(7):1205-1216
7. Vizheh M., Qorbani M., Arzaghi S.M., et al. (2020) The mental health of healthcare workers in the COVID-19 pandemic: A systematic review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. Oct 26;19(2):1-12.
8. Preti, E., Di Mattei, V., Perego, G., et al. (2020). The Psychological Impact of Epidemic and Pandemic Outbreaks on Healthcare Workers: Rapid Review of the Evidence. *Current psychiatry reports*. Jul 10;22(8):43
9. Luo, M., Guo, L., Yu, M., et al. (2020). The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - A systematic review and meta-analysis. *Psychiatryresearch*. Sep;291:113190

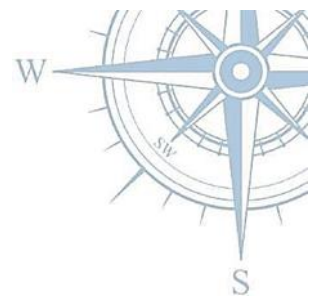


10. Buselli, R., Corsi, M., Baldanzi, S., et al. (2020). Professional Quality of Life and Mental Health Outcomes among Health Care Workers Exposed to Sars-Cov-2 (COVID-19). *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Aug 26;17(17):6180.
11. Giorgi, G., Lecca, L. I., Alessio, F., et al. (2020). COVID-19-Related Mental Health Effects in the Workplace: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Oct 27;17(21):7857.
12. Macía-Rodríguez C., Alejandre de Oña Á., Martín-Iglesias D., et al. (2021) Burn-out syndrome in Spanish internists during the COVID-19 outbreak and associated factors: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. Feb 11;11(2):e042966.
13. Firew T., Sano E.D., Lee J.W., et al. (2020) Protecting the front line: a cross-sectional survey analysis of the occupational factors contributing to healthcare workers' infection and psychological distress during the COVID-19 pandemic in the USA. *BMJ Open*. Oct 21;10(10):e042752.
14. Heath, C., Sommerfield, A., & von Ungern- Sternberg, B. S. (2020). Resilience Strategies to Manage Psychological Distress amongst Healthcare Workers during the COVID- 19 Pandemic: a Narrative Review. *Anaesthesia*. Oct;75(10):1364-1371.
15. Wu P.E., Styra R., & Gold W.L. (2020) Mitigating the Psychological Effects of COVID19 on Health Care Workers. *Canadian Medical Association Journal*. 192(17):459-460.
16. Liu S., Yang L., Zhang C., et al. (2020) Online Mental Health Services in China During The COVID19 Outbreak. *Lancet*. 7(4):19–21.
17. Procaccia R., Segre G., Tamanza G., et al. (2021) Benefits of Expressive Writing on Healthcare Workers' Psychological Adjustment During the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Psychology*. Feb 25;12:624176.
18. Tan B.Y.Q., Chew N.W.S., Lee G.K.H., et al. (2020) Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore. *Annals of Internal Medicine*. Aug 18;173(4):317-320.
19. Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro (INAIL). COVID-19 – Gestione dello stress e prevenzione del burnout. <https://www.inail.it/cs/internet/attivita/ricerca-e-tecnologia/area-salute-sul-lavoro/rischi->



psicosociali-e-tutela-dei-lavoratori-vulnerabili/COVID-19-gestione-stress-e-prevenzione-burnout.html

20. Consiglio nazionale ordine degli psicologi (CNOP). (2020) COVID-19 e gestione dello stress, al via l'iniziativa per il supporto psicologico del personale sanitario. <https://www.psy.it>.



2. La patologia COVID-19, la comorbilità e il genere

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili sulla epidemiologia, le basi biologiche, l'approccio terapeutico, la risposta ai farmaci e la prognosi dell'infezione da SARS-CoV-2 in un'ottica di genere, il gruppo di lavoro ha ritenuto importante focalizzare l'attenzione sulla correlazione tra la patologia COVID-19 e il genere, in condizioni di fragilità e comorbilità che, per prevalenza, gravità o per caratteristiche legate ai meccanismi di ingresso e replicazione del virus, hanno ulteriormente aggravato la diffusione e la prognosi di COVID-19.

Le informazioni disponibili sull'andamento dell'infezione, sulle sue forme di diversa severità clinica e sullo scenario dei fattori di rischio sono ancora quotidianamente in evoluzione nelle varie regioni del mondo e difficilmente inquadrabili in maniera approfondita in rapporto al genere. Tuttavia, l'epidemiologia ha evidenziato alcuni fattori di rischio tra cui l'età (80 anni età media soggetti deceduti), il genere (gli uomini sono la classe più colpita) e varie forme di comorbilità che hanno determinato incidenze e prognosi molto diverse tra loro.

Nei successivi capitoli l'attenzione è stata quindi posta in particolare sull'impatto patogenetico dell'infezione da SARS-CoV-2 e l'evoluzione della patologia COVID-19 in categorie di pazienti fragili e/o con comorbilità preesistenti quali: patologie cardiovascolari, patologie endocrino metaboliche, malattie autoimmuni o condizioni di immunodepressione, patologie neurologiche o disturbi psichici, patologie oncologiche e polmonari.

Il COVID-19 è principalmente una malattia respiratoria, ma molti pazienti hanno presentato complicanze cardiovascolari come danno cardiaco acuto, miocardite, eventi tromboembolici. Il capitolo riguardante gli aspetti cardiovascolari fornisce un quadro di quanto attualmente noto sul ruolo prognostico delle complicanze cardiovascolari preesistenti quali ipertensione, cardiopatia ischemica, diabete mellito, broncopneumopatia, insufficienza renale e l'infezione da SARS-CoV-2, sottolineando i pochi dati attualmente disponibili sulle differenze di genere.



La prospettiva di genere nelle malattie endocrino-metaboliche (in particolare diabete e obesità) è fondamentale nella comprensione della vulnerabilità, dell'entità di esposizione al rischio, del decorso clinico e della risposta terapeutica in soggetti con infezione da SARS-CoV-2. Il capitolo dedicato agli aspetti endocrino-metabolici sintetizza le evidenze cliniche e precliniche disponibili, disaggregate per genere, purtroppo ancora scarse in letteratura.

Il capitolo sugli aspetti immunologici della patologia COVID-19, evidenziandone le differenze di sesso/genere, analizza l'effetto dell'infezione sulla risposta immune e l'impatto dell'infezione in pazienti con morbidità o fragilità preesistenti, quali quelli sottoposti a terapie immunosoppressive o immunomodulanti per patologie autoimmuni o post-trapianto, pazienti anziani e pazienti con asma bronchiale.

Il coinvolgimento neurologico nell'infezione SARS-CoV-2 sembra essere frequente ed influire negativamente sulla prognosi. Il capitolo specifico prende in esame alcune comorbidità neurologiche che coinvolgono il sistema nervoso centrale e periferico. Viene anche analizzato il ruolo dei sintomi legati ai disturbi neuropsichiatrici quali deliri, stato confusionale e altri, con particolare attenzione alla diversa frequenza tra i due sessi.

Il capitolo riguardante la relazione tra le malattie oncologiche e l'infezione COVID-19, in una prospettiva genere specifica, prende in esame alcuni aspetti quali: l'impatto epidemiologico dell'infezione nella popolazione oncologica; le evidenze di sinergia tra meccanismi di alcuni farmaci antineoplastici e patogenesi del COVID-19 che potrebbero indirizzare la ricerca clinica di nuovi approcci terapeutici anti COVID-19 anche in considerazione del genere; il potenziale impatto di scelte organizzative sanitarie durante l'epidemia nella gestione del paziente oncologico sul ritardo diagnostico e terapeutico della popolazione oncologica.

Infine, per quello che riguarda gli aspetti polmonari, è stato osservato che la tempesta citochinica può attivare la cascata coagulativa causando eventi tromboembolici che si verificano infatti in una proporzione rilevante di pazienti ricoverati per COVID-19. Ad oggi non sono disponibili dati a supporto di eventuali differenze di genere nell'incidenza di embolie/ trombosi polmonari e nella potenziale diversa efficacia di trattamenti antitrombotici nei due generi.

In quest'anno di pandemia abbiamo imparato anche a riconoscere e a gestire molti degli aspetti legati all'infezione da SARS-CoV-2 di interesse oculistico. Infatti, una delle prime manifestazioni cliniche oculari riconosciute è stata la presenza di congiuntivite, associata a

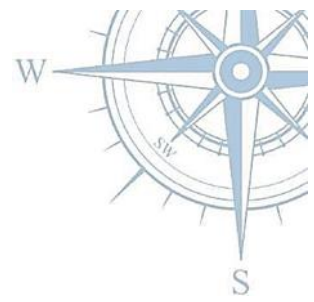


iperemia, chemosi, epifora e secrezioni oculari, che poteva presentarsi anche prima o indipendentemente dall'insorgenza di sintomi respiratori (1). Tuttavia, i sintomi oculari nelle forme di franca congiuntivite o congestione congiuntivale, sono presenti in circa il 3.17% delle/i pazienti affetti/e da COVID-19 (range 0.8-32%) e non hanno particolare predilezione di categoria di sesso o età né evidenti correlazioni con la gravità dell'infezione sistemica (2,3). I contributi di tutti i gruppi coinvolti sono stati prodotti analizzando la letteratura scientifica secondo criteri di validazione scientifica e sono stati organizzati con lo scopo di fornire le più aggiornate evidenze scientifiche emerse sulla correlazione tra l'infezione da SARS-CoV-2, le patologie concomitanti e il genere.



Bibliografia

1. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395(10224), e39.
2. Al-Sharif E, Strianese D, AlMadhi NH, et al. Ocular tropism of coronavirus (CoVs): a comparison of the interaction between the animal-to-human transmitted coronaviruses (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV, CoV-229E, NL63, OC43, HKU1) and the eye. *Int Ophthalmol* 2021;41:349-362.
3. Badawi AE, Elsheikh SS, Addeen SZ, et al. An Ophthalmic Insight into Novel Coronavirus 2019 Disease: A Comprehensive Review of the Ocular Manifestations and Clinical Hazards. *J Curr Ophthalmol* 2020;32:315-328.



2.1. La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti cardiovascolari



Introduzione

Grazie a un enorme sforzo dei ricercatori e delle ricercatrici clinici/che e di base di tutto il mondo, le conoscenze sul COVID-19 sono sempre maggiori, ubiquitarie e approfondite. Recentemente, sono emerse anche informazioni sulle differenze di genere, che fin dall'esordio erano state ipotizzate sulla scorta della nota diversa influenza che il sesso ha sulla prognosi delle malattie, in particolare di quelle cardiovascolari. Basti pensare alle diverse curve di sopravvivenza nei/nelle pazienti dei due sessi con scompenso cardiaco. Analogamente, la progressiva diagnosi di scompenso cardiaco, fattore prognostico negativo in corso di COVID-19 in termini di mortalità e complicanze intraospedaliere, ha un differente peso in uomini e donne. Infatti, nella popolazione maschile, l'anamnesi di insufficienza cardiaca è un fattore prognostico significativamente più negativo che nelle femmine (1).

A parità di tassi di incidenza di malattia e di comorbidità pre-esistenti, nel sesso maschile si è dimostrato in modo consistente un fenotipo di COVID-19 più grave e con una mortalità maggiore (2). A tale mortalità hanno contribuito in maniera significativa le patologie cardiovascolari, come miocarditi, infarto acuto, aritmie ventricolari, scompenso cardiaco e trombosi la cui relazione con l'infezione da SARS-CoV-2 è risultata poliedrica con meccanismi eziopatogenetici che coinvolgono sia il sistema immunitario che il RAS (3,4). L'ACE2 è infatti altamente espresso nel cuore e studi autoptici hanno evidenziato la presenza dell'RNA di SARS-CoV nel 35% dei cuori di/le pazienti infettati/e durante l'epidemia di SARS di Toronto, associato a down-regolazione di ACE2 (5).

Evidenze

Una metanalisi, che ha incluso 9475 pazienti da studi condotti in Cina e Stati Uniti (maschi 39-81%) ha riportato una prevalenza di danno cardiaco del 19% sul totale dei/le pazienti, che raggiunge il 36% in quelli con COVID-19 grave e il 48% nei/le deceduti/e (6) (Figura 1).

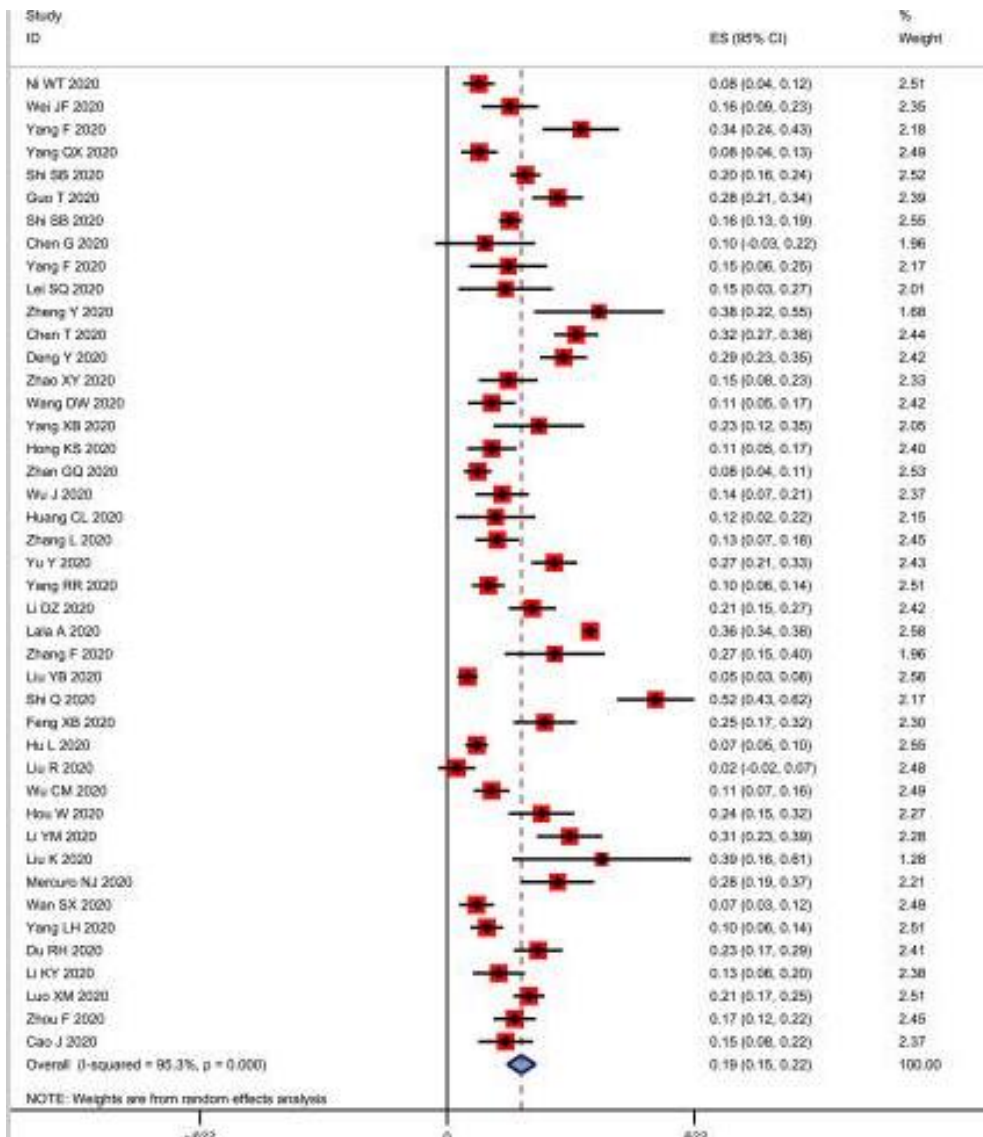


Figura 1: prevalenza del danno miocardico in 43 diversi studi. Da Huang Z. et al. N Metab Cardiovasc Dis 2021

In Francia, è stato osservato che tra 2.878 pazienti ricoverati/e per COVID-19, le donne che rappresentavano il 42% della coorte avevano un'età più avanzata, ma meno comorbidità cardiovascolari degli uomini ed un minor rischio di ricovero in terapia intensiva e di morte (7).

Uno studio osservazionale retrospettivo condotto a New York su 10.630 pazienti (40% donne) ricoverati/e in ospedale con COVID-19 nel marzo-aprile 2020, ha esaminato la relazione tra il sesso e le conseguenze della malattia. I risultati dimostrano che le donne avevano il 34% in meno di probabilità di avere un danno cardiaco acuto, il 16% in meno di probabilità di danno



renale acuto e il 27% in meno di probabilità di tromboembolia venosa con una riduzione della mortalità intraospedaliera del 27% (8).

Meccanismi patogenetici del danno cardiaco

Il meccanismo del danno cardiaco è probabilmente multifattoriale comprendendo il danno virale diretto delle cellule endoteliali e dei cardiomiociti, la cardiomiopatia da stress, la tempesta citochinica indotta dalla risposta infiammatoria, uno stato di ipercoagulabilità con formazione di microtrombi nel sistema vascolare miocardico e l'evento coronarico acuto (3, 4). L'analisi di 40 autopsie cardiache condotta su pazienti ospedalizzati morti di COVID-19 durante il culmine della pandemia nel febbraio 2020, a Bergamo, ha evidenziato nel 35% dei casi, una necrosi dei miociti dovuta a presenza di microtrombi, prevalentemente a carico del ventricolo sinistro. I soggetti con necrosi dei miociti erano più frequentemente femmine rispetto ai soggetti senza necrosi ed avevano una maggiore prevalenza di malattia renale cronica ed un più alto tasso di infarto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST (STEMI) alla presentazione (9). SARS-CoV-2 richiede ACE2 per l'ingresso nelle cellule; a questo consegue la riduzione dell'espressione di ACE2 e una possibile disfunzione miocardica per aumento dell'azione angiotensina II e perdita degli effetti cardioprotettivi di angiotensina 1-7. Era stato quindi ipotizzato che farmaci che inibiscono il RAS (RASi) potessero alterare l'espressione di ACE2, esponendo i pazienti all'infezione da SARS-CoV-2 e a prognosi peggiore. Diverse metanalisi hanno però dimostrato che non c'è nessuna associazione tra l'uso di RASi ed il rischio di contrarre una forma severa di COVID-19, né vi sono differenze di genere nella mortalità dei/le pazienti ipertesi/e affetti/e da COVID-19 e trattati/e con RASi (10-11).

Sindrome coronarica acuta in pazienti affetti da SARS-CoV-2

Durante la prima fase pandemica nel marzo 2020, si è osservata una netta riduzione dei ricoveri per IMA. Una subanalisi dei dati, condotta su 2.202 pazienti, ha mostrato una riduzione significativa degli accessi per IMA nelle donne, più anziane rispetto agli uomini, mentre non sono emerse differenze significative nella estensione della coronaropatia (12). Questo dato avvalorava le evidenze raccolte dalla Società Italiana di Cardiologia durante la prima settimana di



lockdown, di riduzione del 26.5% negli accessi per IMA, più evidente nelle donne (-41.2%) (13), in linea con quanto osservato in Cina (14) e di presentazione tardiva dall'insorgenza dei sintomi, condizionante più frequentemente shock cardiogeno, aritmie maligne (tachicardia ventricolare sostenuta/FV nel 17-20% dei/le pazienti con danno cardiaco acuto COVID-19 relato) (15) ed aumentata mortalità (16). L'IMA è stato una delle più comuni complicanze cardiache nei/le pazienti con COVID-19 (17), il 45% dei/le quali ha mostrato un incremento dei livelli di troponina-HS (TnHS), indipendentemente correlato all'incremento del 71% della mortalità intra-ospedaliera e al raddoppio di complicanze maggiori (sepsi, insufficienza renale acuta, embolia polmonare e sanguinamenti maggiori). Nei/le pazienti con COVID-19 ed alti livelli di TnHS (18), meno frequenti nelle donne, l'incidenza di scompenso cardiaco e di NSTEMI è apparsa aumentata di almeno 6 volte (19). Durante quadri severi di infezione COVID-19, sono stati osservati casi di S. di Takotsubo che a differenza di quanto comunemente osservato, hanno riguardato il sesso maschile (20).

Miocarditi -Insufficienza cardiaca -Aritmie

L'incidenza di miocardite, con rapida compromissione emodinamica, evoluzione in insufficienza cardiaca ed elevata mortalità (40-70%), è stata riportata nel 19% e 27.8% (21) ed a tutt'oggi non sono disponibili dati che riportino differenze di genere. Peraltro, le donne rappresentano una percentuale minore (il 30% circa) nella maggior parte degli studi con un numero adeguato di pazienti.

Aritmie ventricolari maligne sono risultate più frequenti nei/le pazienti con COVID-19 ed elevati livelli di TnT, rispetto ai/le pazienti con livelli di TnT normali (11.5% vs 5.2%) (22). Tachiaritmie atriali sono riportate nel 16.5% dei/le pazienti, trattandosi di fibrillazione atriale nella maggior parte dei casi (63%) (23). Solo in uno studio, comprensivo peraltro di un piccolo campione di pazienti, è stata riportata una percentuale di fibrillazione atriale ed ectopie ventricolari più bassa nelle donne rispetto agli uomini (8.8% vs 11.1%, rispettivamente) (24).



Coagulopatie e tromboembolia

Durante infezione da SARS-CoV-2 la tempesta citochinica può attivare la cascata coagulativa (trombo-infiammazione) causando tromboembolismo venoso (TEV, trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare) e microangiopatia trombotica. L'incidenza di TEV è apparsa elevata e sovrapponibile nella prima e seconda ondata della pandemia da SARS-CoV-2 nonostante una riduzione della mortalità del 47% nel secondo periodo (25). Purtroppo, i dati pubblicati non permettono di estrapolare differenze di genere (26).

Sono stati segnalati casi di trombosi in sedi inusuali, ed in particolare di trombosi venosa cerebrale associate a piastrinopenia in donne tra i 20 e i 50 anni, entro 2 settimane dalla somministrazione di vaccino ChAdOx1 nCoV-19. La prevalenza è stata di 7:1.7 milioni di individui vaccinati/e a fronte di un dato atteso nella popolazione generale di 1:1 milione. La Società Tedesca per l'Emostasi e Trombosi (GTH) ha suggerito che la possibile patogenesi di questi eventi sia legata alla formazione di anticorpi simili agli anticorpi antiplastrine indotti da eparina (anticorpi anti PF4).

Durante infezione da SARS-CoV-2 è stata documentata la presenza di microangiopatie a carico di vari organi (in primis il polmone) associate ad una maggiore mortalità ed a precoce riduzione dei livelli di ADAMTS13 proteasi plasmatica che elimina dal circolo i multimeri del von Willebrand che causerebbero trombi piastrinici soprattutto a carico dei piccoli vasi (27). Tuttavia, anche per questa condizione, non sono ancora disponibili dati relativi a possibili differenze di genere.

Messaggio in punti: sintesi delle evidenze

- Tra i/le pazienti ricoverati/e per COVID-19, le donne hanno un'età più avanzata, ma minor comorbidità cardiovascolari degli uomini.
- Gli uomini con COVID-19 presentano con maggior frequenza elevati livelli di TNT HS che indicano presenza di danno cardiaco acuto e si associano a peggior prognosi.
- Le donne con COVID-19 hanno il 34% in meno di probabilità di avere un danno cardiaco.



- Durante quadri severi di infezione COVID-19, sono stati osservati casi di S. di Takotsubo che, a differenza di quanto comunemente osservato, hanno riguardato il sesso maschile.
- Uno studio autoptico su pazienti deceduti/e per COVID-19 ha evidenziato una necrosi dei miociti dovuta a microtrombi nel 35% dei casi che erano rappresentati prevalentemente da donne.
- L'incidenza di tromboembolismo venoso è elevata nei/nelle pazienti con COVID-19, ma non sono disponibili dati su possibili differenze di genere.
- Sono stati segnalati casi di trombosi venosa cerebrale associate a piastrinopenia da anticorpi anti PF4, in donne tra i 20 e i 50 anni, entro 2 settimane dalla somministrazione di vaccino ChAdOx1 nCoV-19.
- I farmaci inibitori del RAS non aumentano il rischio di infezione da SARS-CoV-2 e non vi sono differenze di genere nella mortalità dei soggetti ipertesi con COVID-19 in terapia con RASi.

Quesiti aperti: prospettive

- Gli studi clinici ed i registri in corso permetteranno di definire sia il significato della spiccata tendenza protrombotica e delle potenziali anomalie cardiache a lungo termine indotte da COVID-19 che le eventuali differenze di genere tuttora poco studiate.
- Vanno chiarite le motivazioni per cui le donne vengono maggiormente colpite da trombosi venosa cerebrale dopo il vaccino ChAdOx1 nCoV-19.



Bibliografia

1. Tomasoni D, Inciardi RM, Lombardi CM et al Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2238-2247.
2. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X et al. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovascular Research* 2020;116:2197–2206.
3. Viveiros A, Rasmuson J, Vu, J et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021;320:H296–H304.
4. Atri D, Siddiqi H K, Lang J P et al. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:518-536.
5. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618e2
6. Huang Z, Huang P, Du B et al. Prevalence and clinical outcomes of cardiac injury in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31:2-13.
7. Weizman O., Mika D., Geneste L. et al on behalf of Critical Covid-19 France Investigators, ESH 2021 The Digital Experience.
8. Tejpal A, Gianos E, Cerise J et al. Sex-Based Differences in COVID-19 Outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30:492-501.
9. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, et al. Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation*. 2021;143:1031-1042.
10. Mancia G, Rea F, Ludergnani M et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431-2440.
11. Wang Y, Chen B, Li Y et al. The use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors is associated with a lower risk of mortality in hypertensive COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93:1370-1377.



12. Barbero U, Moncalvo C., Trabattoni D et al. Gender differences in acute coronary syndromes patterns during the COVID 19 outbreak. *Am J Cardiovasc Dis* 2020;10:506-513.
13. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020;41:2083-2088.
14. Tam CCF, Cheung KS, Lam S et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on outcome of myocardial infarction in Hong Kong, China. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97:E194-E197.
15. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA et al. Cardiovascular implications and complications of the coronavirus disease-2019 pandemic: a world upside down. *Curr Opin Cardiol* 2021; 36:241-251.
16. Gramegna M, Baldetti L, Beneduce A et al. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction During COVID-19 Pandemic: Insights From a Regional Public Service Healthcare Hub *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e009413.
17. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497e506.
18. Han H, Xien L, Liu R, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92:819-823.
19. Lombardi C, Carubelli V, Iorio AM et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol* 2020;5:1274-1280.
20. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VY, Goldman M. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:628-629.
21. Thakkar S, Arora S, Kumar A et al. A Systematic Review of the Cardiovascular Manifestations and Outcomes in the Setting of Coronavirus-19 Disease. *Clin Med Insights Cardiol* 2020;14:1-12.
22. Guo T, Fan Y, Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811–8.



23. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77: 314-325.
24. Mohammadyari E., Ahmadi I., Mohammadyari A. et al. The frequency of arrhythmias in COVID-19 patients, a study in the Shahid Mostafa Khomeini Hospital of Ilam from March to August 2020 E. *New Microbe and New Infect* 2021; 41: 100867.
25. Dutch COVID & Thrombosis Coalition, Kaptein FHJ, Stals MAM, Grootenboers M et al. Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. *Thromb Res* 2021;199:143-148.
26. Aktaa S, Wu J, Nadarajah R. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: Multi-sourced population-based health records cohort study. *Thromb Res* 2021;202:17-23.
27. Tiscia GL, Favuzzi G, De Lorenzo A et al. CSS COVID-19 Group. Reduction of ADAMTS13 Levels Predicts Mortality in SARS-CoV-2 Patients. *TH Open* 2020;4:e203-e206.



2.2. La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti endocrino-metabolici



Introduzione

Le malattie endocrino-metaboliche dimostrano una notevole interazione con l'infezione COVID-19 sia perché rendono gli individui più vulnerabili a forme severe di patologia, sia perché stati disendocrini e dismetabolismi richiedono un adeguamento della gestione terapeutica in corso di infezione. Dati disaggregati di genere sono ancora scarsi, ma sembrano di estremo rilievo per comprendere i meccanismi fisiopatologici del rapporto infezione-ospite, individuare protocolli di diagnosi e cura adeguati al genere e mettere in atto strategie mirate a contenere l'impatto sulla qualità di vita e sulle conseguenze a lungo termine della pandemia COVID-19.

Evidenze

Diabete mellito

Il diabete mellito aumenta il rischio di contrarre COVID-19 del 40% (1) e ne peggiora la prognosi. Studi nella popolazione inglese hanno dimostrato che dopo l'età, il diabete mellito è il maggior predittore di morte per COVID-19 ed il rischio di mortalità del diabetico di tipo 2 e di tipo 1 è aumentato rispettivamente di 3 e 4 volte (2). La mortalità è direttamente legata all'età e alle complicanze cardiovascolari e renali, al peggior controllo glicemico ed al maggior BMI (Body Mass Index) (3). La maggioranza degli studi riporta un maggior rischio di mortalità per COVID-19 negli uomini rispetto alle donne diabetiche (2, 3), ma uno studio nazionale di coorte in UK evidenzia al contrario che sono più a rischio le donne ed i soggetti tra i 18 ed i 49 anni (4). Il peggior controllo del compenso glucidico peggiora la prognosi di COVID-19; allo stesso modo, l'infezione da SARS-CoV-2 è in grado di precipitare le complicanze acute del diabete come la chetoacidosi.

In Italia in un campione opportunistico (6.992 deceduti per i quali è stato possibile analizzare le cartelle cliniche al 31-03-21), l'Epicentro ISS riporta il diabete mellito di tipo 2 come seconda comorbidità negli uomini (30.9%) e terza nelle donne (27.3%) (Tabella 1). Inoltre, dal febbraio 2020 al gennaio 2021 si è osservata una costante prevalenza di diabete mellito (30.9% negli uomini e 26.9% nelle donne) tra i deceduti per COVID-19; il 16% della responsabilità della loro mortalità è stata attribuita al diabete mellito in modo simile nei due sessi ed in particolare tra i 60-69 anni (5).



Alcune terapie antidiabetiche sembrano influenzare la prognosi di COVID-19 anche se sono necessari ulteriori studi per confermare le prime osservazioni. In particolare, la metformina in virtù delle sue proprietà antiinfiammatorie o della capacità di prevenire l'ingresso del virus nelle cellule, riduce la mortalità per COVID-19 (6, 7) in particolare nelle donne (8). Alcuni, ma non tutti, gli studi disponibili hanno riportato che gli inibitori della DPP-4 migliorano la prognosi di COVID-19 con meccanismi che implicano un'attenuazione della virulenza per l'interazione di DPP-4/CD26 con il dominio S1 della glicoproteina spike, la riduzione della risposta infiammatoria e gli effetti cardioprotettivi del GLP-1 (7, 9, 10).

Obesità

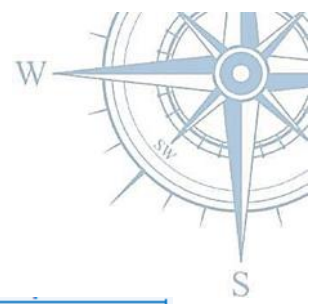
Così come avviene per altre infezioni respiratorie, l'obesità rappresenta un fattore prognostico negativo di infezione COVID-19 severa, indipendentemente dalla sua associazione con il diabete mellito di tipo 2 ed altri fattori di rischio vascolare e trombotico (11). Un BMI ≥ 30 kg/m² si associa ad un maggior rischio di ospedalizzazione, ad una più frequente necessità di ricovero in terapia intensiva o di ventilazione meccanica invasiva e, infine, ad una maggior mortalità da COVID-19 (12,13). Una recente metanalisi dimostra che un BMI ≥ 30 kg/m² aumenta di 2.35 volte il rischio di una prognosi più sfavorevole e di 2.68 volte la mortalità per COVID-19. Ad ogni incremento unitario di BMI il rischio di una prognosi peggiore aumenta del 9% e la mortalità del 6% con una correlazione lineare (14). In particolare, è l'eccesso di grasso viscerale che sembra associarsi ad una peggior prognosi. Infatti, le metanalisi dimostrano che i/le pazienti nei/le quali si rende necessario un ricovero in terapia intensiva presentano valori di adiposità viscerale più elevati rispetto alla popolazione generale (12,15).

Il ruolo del genere è ancora controverso. E' emersa una correlazione più evidente tra obesità e prognosi da infezione COVID-19 (10) nel sesso maschile, spiegabile con il ruolo degli ormoni sessuali nell'influenzare l'espressione del recettore ACE-2, ma tale differenza di genere non è stata confermata nell'analisi di altre casistiche (14). I dati sulla prognosi dei/le pazienti obesi/e che si ammalano di COVID-19 sono al momento contrastanti anche per quanto riguarda l'influenza dell'età (13,14,16) e delle comorbidità, quali diabete mellito, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari (13,16). Interessante il dato che in una serie di pazienti (età media 47 anni, 74.2% donne) con steatosi epatica non alcolica, l'obesità aumentava di circa 6 volte il



rischio di una infezione severa da SARS-CoV-2, pur aggiustando per età, sesso, fumo, diabete, ipertensione arteriosa e dislipidemia (17). In Italia (5), la presenza di obesità è pressochè sovrapponibile nelle donne (11.1%) e negli uomini (11.3%) deceduti per SARS-CoV-2 (Tabella 1).

L'obesità ed una salute metabolica compromessa (dislipidemia, insulinoresistenza, iperglicemia) sono caratterizzate da uno stato di infiammazione cronica e di stress ossidativo che altera le risposte immunitarie innate e adattative indebolendo le difese dell'organismo nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2 (11). Inoltre, l'aumento eccessivo della massa grassa toracica e addominale provoca cambiamenti sostanziali nella meccanica dei polmoni che rendono più difficile la respirazione, limitando l'escursione diaframmatica, e aumentando la probabilità di complicanze respiratorie (18). Frequenti sono infatti negli/le obesi/e patologie respiratorie come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), presente in Italia nel 13.9% delle donne e nel 19.4% degli uomini deceduti per infezione da SARS-CoV-2 (5), un dato in linea anche con la maggior attitudine al tabagismo nel sesso maschile, un fattore fondamentale non soltanto nell'espressione clinica di comorbidità cardiovascolari, ma anche nella minor resistenza alle infezioni respiratorie, incluso il SARS-CoV-2 (19).



Patologie	Donne		Uomini		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Cardiopatia ischemica	667	23,6	1302	31,3	1969	28,2
Fibrillazione atriale	722	25,5	978	23,5	1700	24,3
Scompenso cardiaco	506	17,5	601	14,2	1107	15,8
Ictus	354	12,5	457	11,0	811	11,6
Ipertensione arteriosa	1928	68,2	2675	64,2	4603	65,8
Diabete mellito-Tipo 2	771	27,3	1288	30,9	2059	29,4
Demenza	913	32,3	741	17,8	1654	23,7
BPCO	394	13,9	809	19,4	1203	17,2
Cancro attivo ultimi 5 anni	420	14,9	742	17,8	1162	16,6
Epatopatia cronica	123	4,4	227	5,4	350	5,0
Insufficienza renale cronica	559	19,8	925	22,2	1484	21,2
Dialisi	50	1,8	104	2,5	154	2,2
Insufficienza respiratoria	197	7,0	266	6,4	463	6,6
HIV	2	0,1	16	0,4	18	0,3
Malattie autoimmuni	164	5,8	138	3,3	302	4,3
Obesità	314	11,1	470	11,3	784	11,2
Numero di patologie	N.	%	N.	%	N.	%
0 patologie	57	2,0	153	3,7	210	3,0
1 patologia	288	10,2	527	12,7	815	11,7
2 patologie	487	17,2	805	19,3	1292	18,5
3 o più patologie	1994	70,6	2681	64,2	4675	66,9

Tabella 1. Dati ISS al 31 marzo 2021 relativi alle più comuni patologie croniche preesistenti nei/le pazienti deceduti/e (campione opportunistico su cartella cliniche) distinte per uomini (n=4166) e donne (n=2826).

Altri aspetti endocrini

L'interazione tra il sistema endocrino e l'infezione da SARS-CoV-2 è multisistemica e le più importanti società scientifiche del settore hanno sottolineato da un lato i possibili effetti virali sugli organi endocrini e dall'altro l'importanza di rimodulare le terapie endocrine sulla base della severità del quadro clinico (20). Una recente revisione della letteratura ha analizzato otto studi che hanno riportato casi di tiroidite subacuta durante o dopo infezione da SARS-CoV-2 con una preponderanza di donne, come atteso sulla base dell'epidemiologia dei disordini tiroidei (21). Uno studio italiano su pazienti ricoverati/e in reparti di terapia intensiva ha evidenziato la disfunzione tiroidea prevalentemente negli uomini e l'assenza, in taluni casi, delle manifestazioni cliniche tipiche della tiroidite subacuta virale, in particolare il dolore nella regione anteriore del collo (tiroidite atipica) (22). La pandemia ha modificato l'approccio ai/le pazienti con patologie



tiroidee e si è osservata una riduzione del numero di procedure diagnostiche per noduli tiroidei (23) con potenziali ripercussioni conseguenti al ritardo terapeutico negli stati di malignità. L'impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità di vita dei/le pazienti con carcinoma tiroideo è associato ad un significativo distress emozionale che è maggiore nelle donne e nei soggetti di età inferiore ai 65 anni (24).

Non vi sono evidenze che pazienti con insufficienza surrenalica siano a maggior rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 e nemmeno che il virus possa influenzare l'andamento della malattia, nonostante l'insufficienza surrenalica primitiva (malattia di Addison) sia un fattore di rischio noto di infezioni, per una compromissione dell'immunità innata, e gli stati febbrili possano favorire crisi surrenaliche acute (25). Uno studio italiano di sieroprevalenza ha evidenziato minor infezione da SARS-CoV-2 in pazienti con insufficienza surrenalica (26), probabilmente da ricondurre ad una maggiore attenzione alle misure di prevenzione del contagio in quanto popolazione a rischio. Nessun/a paziente ha manifestato crisi surrenalica, ma i/le pazienti con insufficienza surrenalica primitiva che hanno avuto necessità di glucocorticoidi (raddoppiando la dose usuale alla comparsa di lievi segni e sintomi) erano donne, suggerendo una maggior consapevolezza della malattia o un maggiore stato di stress psico-sociale rispetto agli uomini (26). Nella Malattia di Cushing, l'ipercortisolismo si associa ad immunodepressione e le misure di protezione per minimizzare il rischio di infezione da SARS-CoV-2 e le sue complicanze sono di fondamentale importanza perché i/le pazienti affetti possono sviluppare forme più severe di COVID-19, stante le numerose comorbidità (ipertensione arteriosa, obesità, diabete di tipo 2, ipercoagulabilità, ecc) (27). Ad oggi non ci sono studi che abbiano valutato la differenza di genere nell'incidenza e nella severità del COVID-19 nelle persone affette da sindrome di Cushing.

E' noto il ruolo di immunomodulazione della vitamina D che potrebbe costituire un fattore di protezione nell'infezione da SARS-CoV-2, promuovendo l'espressione del gene ACE-2 che è alterata dalla presenza virale (28). Esiste, infatti, un rischio aumentato di risultare positivo al COVID-19 in pazienti con deficit di vitamina D (RR= 1.77) (29) e valori significativamente più bassi di vitamina D, senza differenze di genere, sono stati riscontrati in pazienti ospedalizzati/e affetti/e da COVID-19 rispetto agli/le altri/e pazienti ospedalizzati/e negativi/e per COVID-19 (30). Risultati analoghi sono stati riscontrati nell'unico studio



prospettico condotto finora in pazienti ospedalizzati/e durante la pandemia che ha anche dimostrato una significativa associazione tra ipovitaminosi D e aumentato rischio di insufficienza respiratoria (31). Il nesso causale tra ipovitaminosi D e COVID-19 resta a tutt'oggi da confermare in quanto è noto che bassi livelli di vitamina D si riscontrano maggiormente in età avanzata o in presenza di comorbidità (tra cui l'obesità), che rappresentano di per sé fattori di rischio per il COVID-19; inoltre l'ipovitaminosi D potrebbe anche essere una conseguenza dell'infezione stessa. I dati sulle differenze di genere nei livelli di vitamina D in/nelle pazienti risultati/e positivi/e al COVID-19 sono contrastanti; sono dunque necessari ulteriori studi per valutare il diverso effetto della supplementazione di vitamina D nel prevenire l'insorgenza del COVID-19 in uomini e donne (32). E' poi importante la valutazione dello stato nutrizionale globale che sembra essere un fattore rilevante nell'influenzare l'outcome clinico di pazienti critici/he con COVID-19 (33).

Mentre un impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla funzione testicolare, spermatogenetica ed endocrina, è possibile (34,35) e si correla ad uno stato di severità della malattia in pazienti maschi ospedalizzati (34), le evidenze di un impatto nella donna sembrano meno probabili (37) e comunque prevalentemente legate agli effetti dello stress correlato alla pandemia sulla salute riproduttiva (38).

Messaggio in punti: sintesi delle evidenze

- La prospettiva di genere nelle malattie endocrino-metaboliche è fondamentale nella comprensione della vulnerabilità, dell'entità di esposizione al rischio, del decorso clinico e della risposta terapeutica in soggetti con infezione da SARS-CoV-2.
- Il diabete mellito aumenta il rischio di contrarre COVID-19. Il rischio di mortalità per COVID-19 aumenta di 3 volte nel diabete mellito di tipo 2 e di 4 volte nel diabete mellito di tipo 1. La maggioranza degli studi sono a favore di una maggior mortalità negli uomini diabetici rispetto alle donne.
- Indipendentemente dal diabete mellito di tipo 2 e da altri fattori di rischio vascolare e trombotico, l'obesità rappresenta un fattore prognostico di infezione COVID-19 severa. Ad oggi non esistono dati disaggregati per genere.



- Tutti i principali sistemi endocrini potrebbero essere interessati dagli effetti dell'infezione da SARS-CoV-2 e a loro volta influenzare il decorso di quest'ultima, ma poche sono le informazioni genere specifiche ad oggi disponibili che tengano in considerazione il ruolo dello stress emotivo in termini di salute generale e qualità della vita.

Quesiti aperti: prospettive

- L'associazione tra ipovitaminosi D e infezione da SARS-CoV-2 sembra essere confermata, ma rimane tutt'ora controverso il nesso di causalità tra le due condizioni e saranno necessari ulteriori studi per valutare le differenze di genere.
- Il ruolo dell'infezione da SARS-CoV-2 nella riproduzione umana, soprattutto sul versante delle conseguenze a lungo termine sulla fertilità maschile, merita studi prospettici con adeguata potenza statistica.
- Dati disaggregati per sesso e genere in grado di spiegare la potenziale interazione di tali fattori con l'età nella lettura del ruolo delle malattie endocrino-metaboliche, prime fra tutti il diabete, e l'obesità come fattore di rischio correlato, nell'infezione COVID-19 necessitano di essere implementati.
- Variabili genere-specifiche biologiche e comportamentali correlate alle malattie endocrino-metaboliche potrebbero interagire con la vulnerabilità del singolo individuo all'infezione COVID-19 e meritano di essere indagate a molti livelli, da quello fisiopatologico a quello psico-sociale, ma soprattutto in ambito clinico-terapeutico, per esempio nel migliorare la prognosi nei/lle pazienti diabetici/he e obesi/e con COVID-19, e preventivo, per esempio nel condizionare la risposta ai vaccini.



Bibliografia

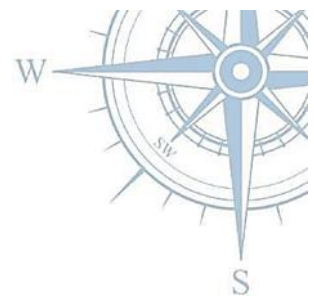
1. Vahidy FS, Nicolas JC, Meeks JR, et al. Racial and ethnic disparities in SARS-CoV-2 pandemic: analysis of a COVID-19 observational registry for a diverse US metropolitan population. *BMJ Open*. 2020;10:e039849.
2. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, et al. COVID-19 severity is tripled in the diabetes community: a prospective analysis of the pandemic's impact in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes care* 2021;44:526-532.
3. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:823-833.
4. Dennis JM, Mateen BA, Sonabend R, et al. Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March-July 2020. *Diabetes Care*. 2021;44:50-57.
5. <https://www.epicentro.iss.it>
6. Dardano A, Del Prato S. Metformin: an inexpensive and effective treatment in people with diabetes and COVID-19? *Lancet Healthy Longev* 2021;2:e6-e7.
7. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, et al. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* 2020;43:3042–3049.
8. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2:e34-e41.
9. Solerte S, D'Addio F, Trevisan R, et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study *Diabetes Care* 2020;43:2999-3006 .
10. Silverii GA, Monami M, Cernigliaro A, et al. Are diabetes and its medications risk factors for the development of COVID-19? Data from a population-based study in Sicily. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:396-398.



11. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB. Global pandemics interconnected - obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:135-149.
12. Huang Y, Lu Y, Huang YM, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2020;113:154378.
13. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, et al. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:1897-1904.
14. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, et al. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. *Metabolism* 2021;117:154373.
15. Földi M, Farkas N, Kiss S, et al. Visceral Adiposity Elevates the Risk of Critical Condition in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29:521-528.
16. Chu Y, Yang J, Shi J, et al. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2020;2;25:64.
17. Zheng KI, Gao F, Wang XB, et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020;108:154244.
18. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity* 2020;28:1005.
19. van Zyl-Smit RN, Richards G, Leone FT. Tobacco smoking and COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020;S2213-2600(20)30239-3.
20. Fleseriu M. Pituitary Disorders and COVID-19, Reimagining Care: The Pandemic A Year and Counting. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021 Mar 12;12:656025.
21. Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinology*. 2021 Mar 1;162(3):bqab004.
22. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Sep;8(9):739-741.



23. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020:1–13.
24. Falcone R, Grani G, Ramundo V, et al. Cancer Care During COVID-19 Era: The Quality of Life of Patients With Thyroid Malignancies. *Front Oncol* 2020;10:1128.
25. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2020;EJE-20-0361.
26. Martino M, Aboud N, Cola MF, et al. Impact of COVID-19 pandemic on psychophysical stress in patients with adrenal insufficiency: the CORTI-COVID study. *J Endocrinol Invest*. 2020;18:1-10.
27. Newell-Price J, Nieman L, Reincke M, Tabarin A. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2020;EJE-20-0352.
28. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;S2213-8587(20)30183-2.
29. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2019722.
30. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12:1359.
31. Baktash V, Hosack T, Patel N, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J* 2020:138712.
32. Pagano MT, Peruzzi D, Ruggieri A, Ortona E, Gagliardi MC. Vitamin D and Sex Differences in COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:567824.
33. Turner P, Montgomery H, Stroud M, Grimble G, Smith T. Malnutrition risk in hospitalised COVID-19 patients receiving CPAP. *Lancet*. 2021:S0140-6736(21)00447-5.
34. Salonia A, Corona G, Giwercman A, et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. *Andrology* 2021;9:19-22.
35. Gacci M, Coppi M, Baldi E, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod* 2021 Feb 1:deab026.



36. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology* 2021 Feb 26:10.1111/andr.12993.
37. Stanley, KE, Thomas E, Meaver M, and Wells D. (2020). Coronavirus disease(COVID-19) and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil. Steril* 2020;114:33-43.
38. Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:642755.



2.3. La patologia COVID-19, la comorbilità e il genere. Aspetti immunologici



Introduzione

Per debellare l'infezione da SARS-CoV-2 è necessaria l'azione rapida e coordinata di tutto il sistema immunitario. L'eccessiva reazione infiammatoria dell'immunità innata e la sregolata risposta dell'immunità adattativa possono determinare un danno tissutale sia a livello polmonare – il sito di ingresso del virus – che sistemico. E' quindi cruciale analizzare gli aspetti immunologici della patologia COVID-19, evidenziandone le differenze di sesso/genere, e in particolare valutare l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti con morbidità o fragilità preesistenti.

Evidenze

Effetto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla risposta immune

E' ormai chiaro che il SARS-CoV-2 determina un maggior tasso casi e di mortalità negli uomini rispetto alle donne, in tutte le età (1–6). Oltre ai fattori comportamentali e di stile di vita, le differenze fisiologiche legate al sesso influenzano la risposta immunitaria dell'ospite alle infezioni. I geni legati al cromosoma sessuale e gli ormoni sessuali influenzano la risposta immunitaria innata e adattativa alle infezioni, e queste differenze non influiscono solo sulla suscettibilità alle infezioni, ma anche sul decorso della malattia, sugli esiti clinici e sulla risposta ai vaccini. In particolare, nei/nelle pazienti di sesso femminile sono presenti livelli più bassi di citochine proinfiammatorie rilasciate da cellule dell'immunità innata, e in parallelo è presente una risposta più robusta dell'immunità adattativa, con una maggiore frequenza di linfociti T CD4 helper e CD8 citotossici (7). Sono state segnalate maggiori risposte anticorpali nel plasma convalescente dei maschi rispetto a quello delle femmine (8,9), nonostante le femmine di solito sviluppino risposte immunitarie più forti rispetto ai maschi (10), anche se studi iniziali avevano mostrato che nel caso di malattia da COVID-19 grave le pazienti di sesso femminile avevano sviluppato più alti livelli di anticorpi di tipo IgG anti-SARS-CoV-2 rispetto ai maschi (11). Va però tenuto presente che in altre malattie infettive, come la tubercolosi attiva, l'entità delle risposte anticorpali è correlata anche alla gravità della malattia (12), e che quindi titoli anticorpali elevati non sono necessariamente dei correlati assoluti di protezione.



Patologia COVID-19 in pazienti fragili e/o con comorbidità

Il SARS-CoV-2 ha un impatto patogenetico ulteriore in categorie di pazienti fragili e/o con comorbidità preesistenti. In questa sezione l'attenzione è posta in particolare a 1) pazienti sottoposti/e a terapie immunosoppressive o immunomodulanti per patologie autoimmuni o post-trapianto, 2) pazienti anziani/e e 3) pazienti con asma bronchiale.

Terapia con farmaci immunosoppressori o immunomodulanti

I/Le pazienti con malattie autoimmuni potrebbero essere a maggior rischio di infezioni e complicanze, per la natura della loro malattia e/o per l'uso di terapie immunosoppressive o immunomodulanti (13,14). Inoltre, l'infiammazione sistemica è presente in molte malattie autoimmuni (15), portando ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari e tromboemboliche (16), che sono state associate a COVID-19. Da un lato, questa popolazione è a maggior rischio di COVID19 grave (17,18); d'altra parte, molti di questi/e pazienti sono sottoposti/e a terapie immunomodulanti che potrebbero invece mitigare il decorso della malattia, particolarmente per quanto riguarda la tempesta citochinica associata ai casi più gravi.

Dagli studi effettuati emerge che i/le pazienti con malattie autoimmuni, compresi/e coloro sottoposti a trattamento con terapie biologiche, non sono a maggior rischio di sviluppare COVID-19 rispetto alla popolazione generale (19); tuttavia, i/le pazienti con malattia reumatica vanno più spesso incontro a complicanze respiratorie che richiedono poi la ventilazione meccanica (20,21). Diverse terapie immunomodulanti potrebbero, in teoria, favorire l'infettività da SARS-CoV-2, ma anche costituire un vantaggio in termini di sopravvivenza nei/nelle pazienti in cui si sviluppa la fase "iperimmune" o tempesta citochinica. Infatti, alcune opzioni terapeutiche per il COVID-19, in corso di validazione, includono, se presente l'iperinfiammazione con tempesta citochinica, gli steroidi, alcuni inibitori specifici di citochine quali l'IL-1 o l'IL-6, o inibitori della chinasi Janus (JAK).

Le diverse associazioni mediche hanno rapidamente provveduto a stilare linee guida per garantire le cure più efficaci anche durante la pandemia (22–26). Per i/le pazienti affetti da malattie autoimmuni il consenso è di continuare le terapie in atto, essenziali per il controllo della malattia e per la prevenzione delle ricadute. Tuttavia, questi studi non presentano i dati disaggregati per sesso e genere.



Per quanto riguarda i/le pazienti trapiantati d'organo, spesso sono presenti comorbidità associate a casi più gravi di COVID-19 e a un maggior rischio di mortalità, il che rende difficile valutare l'impatto attribuibile al trapianto sulla gravità della malattia. In diverse casistiche un'alta percentuale di pazienti trapiantati/e (fino all'80%) ha necessitato il ricovero in ospedale, e tra questi/e la mortalità è stata significativamente più elevata rispetto alla popolazione generale (fino al 20%) (27–30). I/le destinatari/e del trapianto possono anche potenzialmente avere una maggiore esposizione al SARS-CoV-2 dato il loro frequente contatto con il sistema sanitario.

Asma bronchiale

I/le pazienti affetti da asma bronchiale presentano alterazioni della risposta immunitaria incluso un deficit della risposta antivirale e più bassi livelli di interferoni, con maggior suscettibilità alle infezioni virali. Nella popolazione generale l'asma non sembra essere una condizione che predispone alle forme gravi di Covid-19 (31), e la raccomandazione delle società mediche è di non sospendere i trattamenti con cortisonici nei/nelle pazienti con asma. Tuttavia, diversi studi indicano che il sesso femminile sia un fattore di rischio per l'ospedalizzazione nelle persone con asma (32,33). Le differenze strutturali nel parenchima polmonare, i fattori ormonali, e il profilo immunologico di tipo Th1 predominante nel sesso femminile potrebbero aumentare la suscettibilità alla malattia grave.

Invecchiamento

L'invecchiamento è associato ad una attivazione cronica dell'immunità innata con una infiammazione cronica di basso grado, e ad un declino dell'immunità adattativa. Tali modificazioni si verificano in misura maggiore e più precocemente nel sesso maschile (6,34).

I/le pazienti anziani/e, in cui la patologia COVID-19 ha spesso un decorso più severo, mostrano alte concentrazioni virali anche per un'inadeguata risposta immunitaria con conseguente diminuita "clearance" virale. Uno studio ha analizzato le caratteristiche cliniche, all'ingresso in ospedale, di 1000 pazienti cinesi affetti/e da COVID-19, stratificati per età (<60, 60-74, ≥75) e il loro decorso clinico. I/Le pazienti più anziani/e, oltre ad avere un più alto numero di comorbidità, infezioni secondarie e disturbi della coagulazione, mostravano un alterato assetto di parametri immunologici e di marcatori dell'infiammazione. Pazienti di età ≥60



anni avevano aumentati valori di proteina C reattiva (PCR), velocità di eritrosedimentazione (VES) e di procalcitonina rispetto ai/alle pazienti più giovani. Inoltre, i/le pazienti più anziani/e mostravano aumentati livelli di IgA e IgG, un più elevato numero di neutrofili, maggiore linfopenia, con diminuiti livelli circolanti di linfociti CD3+, CD4+ e CD8+, oltre che aumentati livelli di IL-6 (35).

L'invecchiamento è associato ad una attivazione cronica dell'immunità innata con una infiammazione cronica di basso grado e ad un declino graduale dell'immunità adattativa, con riduzione della capacità dei linfociti T (CD4⁺ e CD8⁺) di funzionare correttamente. Tali modificazioni, che vengono denominate immunosenescenza, si riflettono nella maggiore prevalenza di tumori, patologie autoimmuni, patologie croniche e nella maggiore suscettibilità alle infezioni in età avanzata (36). L'immunosenescenza si verifica in misura maggiore e più precocemente nel sesso maschile (6,34), e influenza la resistenza all'infezione da SARS-CoV-2, differenziandola tra i due sessi e tra la età giovanile e quella anziana (36). L'immunosenescenza può quindi presentarsi con intensità e con quadri differenti nel maschio e nella femmina, ad esempio un recente studio di Marquez ha evidenziato che dopo i 65 anni nei maschi l'immunità adattativa si riduce mentre i monociti aumentano; al contrario, nelle donne la risposta immunitaria innata e adattativa è più forte ed efficace, e questa potrebbe essere la ragione per mostrano una malattia COVID-19 meno grave e con mortalità inferiore (4).

L'invecchiamento si accompagna inoltre alla riduzione delle molecole coinvolte nel priming delle cellule T e della produzione di interferone (IFN) da parte dei macrofagi alveolari e delle cellule dendritiche. Tali fenomeni, insieme alla riduzione delle cellule staminali ematopoietiche, portano ad uno stato infiammatorio cronico a basso grado chiamato "inflammaging" che si associa alla progressione delle patologie croniche e che risulta essere molto più sviluppato nel sesso maschile(36). Infatti, dopo i 65 anni aumenta lo stato pro-infiammatorio e gli uomini anziani che mostrano livelli più elevati di citochine infiammatorie come IL-6 e IL-18 rispetto alla controparte femminile(34). L'inflammaging è un meccanismo che favorisce la progressione dell'infiammazione da COVID-19. Elevati livelli di citochine infiammatorie prodotte in risposta al danno tissutale e all'infezione, come IFN- γ , fattore di necrosi tumorale (TNF), IL-1 e IL-6, si associano insufficienza respiratoria e outcome avversi



nella patologia COVID-19, soprattutto negli anziani, suggerendo una “sinergia” tra inflammaging e malattia da SARS-CoV-2.

Un altro meccanismo che caratterizza l’invecchiamento e contribuisce all’inflammaging è la senescenza cellulare. La senescenza cellulare viene definita come l’arresto stabile del ciclo cellulare accoppiata a cambiamenti fenotipici. Il naturale accumulo di cellule senescenti nell’anziano non è però rimpiazzato da ondate di nuove cellule meno differenziate, e l’equilibrio immunologico si sposta verso lo stato di maggiore infiammazione tipico dei soggetti anziani (37). La senescenza cellulare e l’inflammaging sono due condizioni associate: l’accumulo di danni al genoma e al proteoma determinano infatti l’aumento di produzione di citochine infiammatorie da parte dei macrofagi che caratterizza l’inflammaging. E’ il fenotipo SASP (Senescence- Associated Secretory Phenotype) che contribuisce ad alimentare l’inflammaging. Anche la ridotta attività dei macrofagi nella clearance delle cellule senescenti contribuisce all’inflammaging, e in tal modo si genera un circolo vizioso che alimenta l’inflammaging.

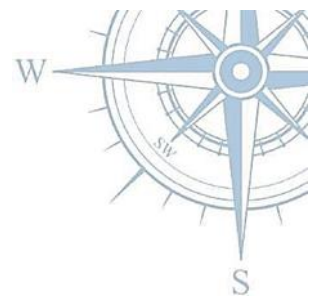
Un fattore importante nel condizionare la diversa espressione dell’infiammazione nei due sessi è svolto dall’assetto ormonale. Con l’avanzare dell’età si assiste anche a modificazioni profonde nel sistema ormonale, nei maschi anziani ad esempio si osservano ridotti livelli di testosterone. I recettori per gli steroidi sessuali sono espressi in diverse cellule immunitarie, con gli androgeni che sopprimono l’attività di tali cellule, portando ad uno stato pro-infiammatorio, e gli estrogeni che riducono la produzione di chemochine e il reclutamento di leucociti e monociti nei tessuti, inclusi i polmoni (38).

Messaggio in punti: sintesi evidenze

- Gli individui di sesso maschile sono a maggior rischio di sviluppare forme gravi di COVID-19 e presentano un maggior tasso di letalità.

Quesiti aperti: prospettive

- L’infezione da SARS-CoV-2 induce un’efficace risposta immunitaria in entrambi i sessi? Tale risposta garantisce una protezione da re-infezioni a breve o a lunga durata e di pari entità in entrambi i sessi?



- Sarà importante, in prospettiva futura, effettuare studi epidemiologici che analizzino numerose variabili incluse sesso, genere, età e comorbidità sia in pazienti immunocompetenti che immunosoppressi/e.



Bibliografia

1. N. Gadi, S. C. Wu, A. P. Spihlman and V. R. Moulton, What's Sex Got to Do With COVID-19? Gender-Based Differences in the Host Immune Response to Coronaviruses, *Front Immunol* **11** (2020) 2147.; DOI:10.3389/fimmu.2020.02147
2. L. A. Bienvenu, J. Noonan, X. Wang and K. Peter, Higher mortality of COVID-19 in males: Sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities, *Cardiovasc Res* **116** (2020) cvaa284-.; DOI:10.1093/cvr/cvaa284
3. C. Gebhard, V. Regitz-Zagrosek, H. K. Neuhauser, R. Morgan and S. L. Klein, Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe, *Biol Sex Differ* **11** (2020) 29.; DOI:10.1186/s13293-020-00304-9
4. A. Pradhan and P.-E. Olsson, Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable?, *Biol Sex Differ* **11** (2020) 53.; DOI:10.1186/s13293-020-00330-7
5. H. Peckham, N. de Gruijter, C. Raine, A. Radziszewska, C. Ciurtin, L. R. Wedderburn, E. C. Rosser, C. Deakin and K. Webb, Sex-bias in COVID-19: a meta-analysis and review of sex differences in disease and immunity (2020).; DOI:10.21203/rs.3.rs-23651/v2
6. E. J. Márquez, J. Trowbridge, G. A. Kuchel, J. Banchereau and D. Ucar, The lethal sex gap: COVID-19, *Immun Ageing* **17** (2020) 13.; DOI:10.1186/s12979-020-00183-z
7. T. Takahashi, M. K. Ellingson, P. Wong, B. Israelow, C. Lucas, J. Klein, J. Silva, T. Mao, J. E. Oh, M. Tokuyama, P. Lu, A. Venkataraman, A. Park, F. Liu, A. Meir, J. Sun, E. Y. Wang, A. Casanovas-Massana, et al., Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes, *Nature* **588** (2020) 315–320.; DOI:10.1038/s41586-020-2700-3
8. D. F. Robbani, C. Gaebler, F. Muecksch, J. C. C. Lorenzi, Z. Wang, A. Cho, M. Agudelo, C. O. Barnes, A. Gazumyan, S. Finkin, T. Hägglöf, T. Y. Oliveira, C. Viant, A. Hurley, H.-H. Hoffmann, K. G. Millard, R. G. Kost, M. Cipolla, et al., Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals, *Nature* **584** (2020) 437–442.; DOI:10.1038/s41586-020-2456-9



9. S. L. Klein, A. Pekosz, H.-S. Park, R. L. Ursin, J. R. Shapiro, S. E. Benner, K. Littlefield, S. Kumar, H. M. Naik, M. Betenbaugh, R. Shrestha, A. A. Wu, R. M. Hughes, I. Burgess, P. Caturegli, O. Laeyendecker, T. C. Quinn, D. J. Sullivan, et al., Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population, *J Clin Invest* **130** (2020) 6141–6150.; DOI:10.1172/jci142004
10. K. L. Flanagan, A. L. Fink, M. Plebanski and S. L. Klein, Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination over the Life Course, *Annu Rev Cell Dev Bi* **33** (2017) 577–599.; DOI:10.1146/annurev-cellbio-100616-060718
11. F. Zeng, C. Dai, P. Cai, J. Wang, L. Xu, J. Li, G. Hu, Z. Wang, F. Zheng and L. Wang, A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between sex., *J Med Virol* (2020).; DOI:10.1002/jmv.25989
12. X. Yu, R. Prados-Rosales, E. R. Jenny-Avital, K. Sosa, A. Casadevall and J. M. Achkar, Comparative Evaluation of Profiles of Antibodies to Mycobacterial Capsular Polysaccharides in Tuberculosis Patients and Controls Stratified by HIV Status, *Clin Vaccine Immunol* **19** (2012) 198–208.; DOI:10.1128/cvi.05550-11
13. E. Kastritis, G. D. Kitas, D. Vassilopoulos, G. Giannopoulos, M. A. Dimopoulos and P. P. Sfikakis, Systemic autoimmune diseases, anti-rheumatic therapies, COVID-19 infection risk and patient outcomes, *Rheumatol Int* **40** (2020) 1353–1360.; DOI:10.1007/s00296-020-04629-x
14. I. S. Kourbeti, P. D. Ziakas and E. Mylonakis, Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-analysis, *Clin Infect Dis* **58** (2014) 1649–1657.; DOI:10.1093/cid/ciu185
15. D. Furman, J. Campisi, E. Verdin, P. Carrera-Bastos, S. Targ, C. Franceschi, L. Ferrucci, D. W. Gilroy, A. Fasano, G. W. Miller, A. H. Miller, A. Mantovani, C. M. Weyand, N. Barzilai, J. J. Goronzy, T. A. Rando, R. B. Effros, A. Lucia, et al., Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span, *Nat Med* **25** (2019) 1822–1832.; DOI:10.1038/s41591-019-0675-0
16. B. Zöller, X. Li, J. Sundquist and K. Sundquist, Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature., *Am J Cardiovasc Dis* **2** (2012) 171–83.



17. E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran, S. Bacon, C. Bates, C. E. Morton, H. J. Curtis, A. Mehrkar, D. Evans, P. Inglesby, J. Cockburn, H. I. McDonald, B. MacKenna, L. Tomlinson, I. J. Douglas, C. T. Rentsch, R. Mathur, A. Y. S. Wong, et al., Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY, *Nature* **584** (2020) 430–436.; DOI:10.1038/s41586-020-2521-4
18. M. Gianfrancesco, J. Yazdany and P. C. Robinson, Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases, *Curr Opin Rheumatol* **32** (2020) 434–440.; DOI:10.1097/bor.0000000000000725
19. A. Yousaf, S. Gayam, S. Feldman, Z. Zinn and M. Kolodney, Clinical outcomes of COVID-19 in patients taking tumor necrosis factor inhibitors or methotrexate: A multicenter research network study, *J Am Acad Dermatol* **84** (2021) 70–75.; DOI:10.1016/j.jaad.2020.09.009
20. M. A. Gianfrancesco, K. L. Hyrich, L. Gossec, A. Strangfeld, L. Carmona, E. F. Mateus, P. Sufka, R. Grainger, Z. Wallace, S. Bhana, E. Sirotych, J. Liew, J. S. Hausmann, W. Costello, P. Robinson, P. M. Machado, J. Yazdany and C.-19 G. R. A. S. Committee, Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries, *Lancet Rheumatology* **2** (2020) e250–e253.; DOI:10.1016/s2665-9913(20)30095-3
21. A. Strangfeld, M. Schäfer, M. A. Gianfrancesco, S. Lawson-Tovey, J. W. Liew, L. Ljung, E. F. Mateus, C. Richez, M. J. Santos, G. Schmajuk, C. A. Scirè, E. Sirotych, J. A. Sparks, P. Sufka, T. Thomas, L. Trupin, Z. S. Wallace, S. Al-Adely, et al., Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry, *Ann Rheum Dis* (2021) annrheumdis-2020-219498.; DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219498
22. T. R. Mikuls, S. R. Johnson, L. Fraenkel, R. J. Arasaratnam, L. R. Baden, B. L. Bermas, W. Chatham, S. Cohen, K. Costenbader, E. M. Gravallese, A. C. Kalil, M. E. Weinblatt, K. Winthrop, A. S. Mudano, A. Turner and K. G. Saag, American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID- 19 Pandemic: Version 3, *Arthritis Rheumatol* **73** (2021) e1–e12.; DOI:10.1002/art.41596



23. R. B. Landewé, P. M. Machado, F. Kroon, H. W. Bijlsma, G. R. Burmester, L. Carmona, B. Combe, M. Galli, L. Gossec, A. Iagnocco, J. D. Isaacs, X. Mariette, I. McInnes, U. Mueller-Ladner, P. Openshaw, J. S. Smolen, T. A. Stamm, D. Wiek, et al., EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2, *Ann Rheum Dis* **79** (2020) 851–858.; DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217877
24. A. Mason, E. Rose and C. J. Edwards, Clinical management of Lupus patients during the COVID-19 pandemic, *Lupus* **29** (2020) 1661–1672.; DOI:10.1177/0961203320961848
25. M. Sharifian-Dorche, M. A. Sahraian, G. Fadda, M. Osherov, A. Sharifian-Dorche, M. Karaminia, A. W. Saveriano, R. L. Piana, J. P. Antel and P. S. Giacomini, COVID-19 and Disease-Modifying Therapies in Patients with Demyelinating Diseases of the Central Nervous System: A Systematic Review, *Mult Scler Relat Dis* **50** (2021) 102800.; DOI:10.1016/j.msard.2021.102800
26. A. Laroni, I. Schiavetti, M. P. Sormani and A. Uccelli, COVID-19 in patients with multiple sclerosis undergoing disease-modifying treatments, *Mult Scler J* (2020) 135245852097181.; DOI:10.1177/1352458520971817
27. E. Akalin, Y. Azzi, R. Bartash, H. Seethamraju, M. Parides, V. Hemmige, M. Ross, S. Forest, Y. D. Goldstein, M. Ajaimy, L. Liriano-Ward, C. Pynadath, P. Loarte-Campos, P. B. Nandigam, J. Graham, M. Le, J. Rocca and M. Kinkhabwala, Covid-19 and Kidney Transplantation, *New Engl J Med* **382** (2020) 2475–2477.; DOI:10.1056/nejmc2011117
28. M. R. Pereira, S. Mohan, D. J. Cohen, S. A. Husain, G. K. Dube, L. E. Ratner, S. Arcasoy, M. M. Aversa, L. J. Benvenuto, D. M. Dadhania, S. Kapur, L. M. Dove, R. S. Brown, R. E. Rosenblatt, B. Samstein, N. Uriel, M. A. Farr, M. Satlin, et al., COVID- 19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter, *Am J Transplant* **20** (2020) 1800–1808.; DOI:10.1111/ajt.15941
29. M. B. Roberts, S. Izzy, Z. Tahir, A. A. Jarrah, J. A. Fishman and J. E. Khoury, COVID- 19 in solid organ transplant recipients: Dynamics of disease progression and inflammatory markers in ICU and non- ICU admitted patients, *Transpl Infect Dis* **22** (2020) e13407.; DOI:10.1111/tid.13407



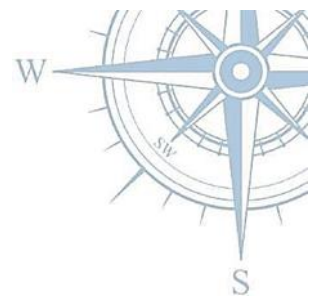
30. O. S. Kates, B. M. Haydel, S. S. Florman, M. M. Rana, Z. S. Chaudhry, M. S. Ramesh, K. Safa, C. N. Kotton, E. A. Blumberg, B. D. Besharatian, S. D. Tanna, M. G. Ison, M. Malinis, M. M. Azar, R. M. Rakita, J. A. Morilla, A. Majeed, A. S. Sait, et al., COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study, *Clin Infect Dis* (2020) ciaa1097-.; DOI:10.1093/cid/ciaa1097
31. N. F. Mendes, C. P. Jara, E. Mansour, E. P. Araújo and L. A. Velloso, Asthma and COVID-19: a systematic review, *Allergy Asthma Clin Immunol* **17** (2021) 5.; DOI:10.1186/s13223-020-00509-y
32. J. L. Atkins, J. A. H. Masoli, J. Delgado, L. C. Pilling, C.-L. Kuo, G. A. Kuchel and D. Melzer, Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort, *Journals Gerontology Ser* **75** (2020) glaa183-.; DOI:10.1093/gerona/glaa183
33. S. Lovinsky-Desir, D. R. Deshpande, A. De, L. Murray, J. A. Stingone, A. Chan, N. Patel, N. Rai, E. DiMango, J. Milner and M. Kattan, Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes, *J Allergy Clin Immun* **146** (2020) 1027-1034.e4.; DOI:10.1016/j.jaci.2020.07.026
34. E. J. Márquez, C. Chung, R. Marches, R. J. Rossi, D. Nehar-Belaid, A. Eroglu, D. J. Mellert, G. A. Kuchel, J. Banchereau and D. Ucar, Sexual-dimorphism in human immune system aging, *Nat Commun* **11** (2020) 751.; DOI:10.1038/s41467-020-14396-9
35. M. Zhao, M. Wang, J. Zhang, J. Gu, P. Zhang, Y. Xu, J. Ye, Z. Wang, D. Ye, W. Pan, B. Shen, H. He, M. Liu, M. Liu, Z. Luo, D. Li, J. Liu and J. Wan, Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages, *Aging* **12** (2020) 10070–10086.; DOI:10.18632/aging.103298
36. R. Domingues, A. Lippi, C. Setz, T. F. Outeiro and A. Krisko, SARS-CoV-2, immunosenescence and inflammaging: partners in the COVID-19 crime, *Aging* **12** (2020) 18778–18789.; DOI:10.18632/aging.103989
37. C. López-Otín, M. A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano and G. Kroemer, The hallmarks of aging., *Cell* **153** (2013) 1194–217.; DOI:10.1016/j.cell.2013.05.039



38. M. L. Brandi and A. Giustina, Sexual Dimorphism of Coronavirus 19 Morbidity and Lethality, *Trends Endocrinol Metabolism* **31** (2020) 918–927.; DOI:10.1016/j.tem.2020.09.003



2.4. La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti neurologici



Introduzione

Con il persistere della pandemia COVID-19, sono sempre maggiori le evidenze di un coinvolgimento del sistema nervoso centrale, avvalorate dall'espressione in diverse regioni cerebrali del recettore ACE2, utilizzato dal SARS-CoV-2 per entrare nelle cellule ospiti, e dal riscontro del virus nel liquido cefalorachidiano dei pazienti affetti. E' anche noto che l'infezione da SARS-CoV-2 può comportare conseguenze neurologiche ritardate, come miopatia, neuropatia periferica della sindrome di Guillain-Barre ed encefalite ad esordio dopo settimane dai sintomi respiratori, che suggeriscono una latenza del virus nel SNC. L'obiettivo di questo capitolo è descrivere le comorbidità neurologiche nell'epidemia COVID-19 con attenzione alle differenze di genere.

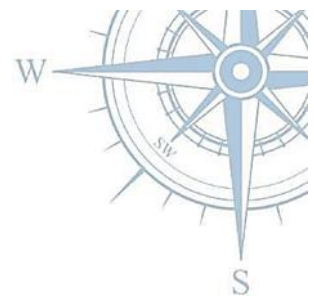
Evidenze

Al momento, non vi sono ancora dati su differenze di genere relative all'interessamento neurologico.

Una review recente (1) ha preso in esame la letteratura ad oggi disponibile sui sintomi da interessamento del SNC nell'infezione da SARS-CoV-2, comprensiva anche di singoli case-reports, con l'obiettivo di identificare quelle aree cerebrali maggiormente interessate dal virus e studiarne la sua patogenità.

Basandosi sui sintomi, le potenziali aree neurologiche bersaglio del COVID-19 sarebbero il lobo parietale ed il cervelletto, sebbene ulteriori studi si rendano necessari per avvalorare queste ipotesi.

Con la prospettiva che lo scenario più favorevole di controllo della pandemia sia un vaccino efficace e sicuro, bisognerà chiarire se questo sarà capace di proteggere dall'infezione SARS-CoV-2 anche il SNC, il cui coinvolgimento solitamente peggiora la prognosi.



COVID 19 e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

SARS-CoV-2 può entrare nel sistema nervoso centrale principalmente mediante due vie: il passaggio della barriera ematoencefalica e la trasmissione retrograda neuronale (per es. dal bulbo olfattorio alla corteccia). I meccanismi patogenetici che si instaurano con l'infezione sono ancora oggetto di studi (2).

Da una recente meta-analisi condotta su 11.687 pazienti COVID19, che hanno sviluppato una sintomatologia neurologica riconducibile al SNC (5.568 donne e 6.114 uomini), la cefalea è il sintomo più frequente (8.69%), seguito da vertigini (5.94%) ed alterazione della coscienza (1.9%) (3).

Considerando più in generale individui positivi al SARS-CoV-2, il 36% di essi hanno avuto un coinvolgimento del SNC nella popolazione cinese mentre studi condotti in Europa il coinvolgimento neurologico sembra essere più basso (14%) e tra questi il 67% ha sviluppato la sintomatologia dopo sedazione indotta per intubazione. (4)

I disturbi del gusto e dell'olfatto sono sintomi frequenti nei/nelle pazienti COVID-19 soprattutto negli individui con sintomatologia lieve o moderata. L'anosmia sembra essere più frequente rispetto all'iposmia e spesso associata ad ageusia. In uno studio condotto da Heidari e coll (5) l'anosmia rappresentava il primo o unico sintomo nell'87% dei casi e tra questi due terzi erano donne.

Un altro importante coinvolgimento del SNC nei/nelle pazienti COVID-19 è rappresentato da eventi cerebrovascolari che sono più frequenti in quelli con una storia di lunga ospedalizzazione associata a severo distress respiratorio. La maggior parte di questi/e pazienti presenta stroke ischemico acuto, più raramente emorragie intracerebrali e trombosi del seno venoso. Analizzando la letteratura sinora riportata, gli eventi cerebrovascolari sono presenti in una percentuale che varia dal 2% al 17% principalmente presenti in pazienti anziani e comorbidità multiple come ipertensione, diabete mellito e precedenti strokes. (6-7-8)

Altre manifestazioni neurologiche come encefalopatia, meningoencefaliti, atassia cerebellare e convulsioni sono state riportate in rari casi di pazienti COVID-19. Importante sottolineare che ad oggi non è stata dimostrata una correlazione tra COVID-19 ed epilessia (9)



COVID 19 e Sistema Nervoso Periferico (SNP)

Nei/nelle pazienti con COVID-19 è stato riportato un coinvolgimento del SNP come evidenziato dalle seguenti manifestazioni: dolore neuropatico, malattie muscolari, Sindrome di Guillain- Barrè (GBS), polineuriti craniali, disordini della giunzione neuromuscolare, disordini neuro-oftalmologici, ipoacusia neurosensoriale, e disautonomia. Il coinvolgimento periferico può essere dovuto ad una disregolazione del sistema immunitario attribuibile al COVID-19 (10)

Lo spettro clinico della GBS post COVID comprende la classica forma sensitivo-motoria, la sindrome di Miller- Fisher, la paralisi periferica del facciale bilaterale con parestesie, la forma puramente motoria, la forma puramente sensitiva, paraparesi, la variante brachio-cervico-faringea, la polineurite craniale e l'encefalite di Bickerstaff. Dallo studio di 37 casi descritti in letteratura si evince che l'età media di insorgenza è di 59 anni e che vi è una prevalenza nel sesso maschile (67% dei casi). L'intervallo tra esordio di COVID19 e dei primi sintomi di GBS varia da 8 a 24 giorni. La ventilazione meccanica si è resa necessaria in 8 soggetti (M 5 / F 3) (44%); due soggetti (M 1 / F 1) sono deceduti (11%). Ulteriori studi devono essere però condotti per chiarire se l'incidenza di GBS nei/nelle pazienti COVID 19 sia aumentata rispetto ai non COVID19 (11).

Le miositi sono state riscontrate in pazienti di entrambi i sessi e coinvolgono principalmente la muscolatura prossimale ed i muscoli paraspinali. I/le pazienti possono inoltre sviluppare una miopatia necrotizzante immunomediata (IMNM), a volte indicata col termine di miopatia autoimmune necrotizzante (NAM) che rappresenta un tipo distinto di miosite, come indicato dalla recente classificazione delle miopatie infiammatorie. E' caratterizzata da ipostenia muscolare prossimale, iperCKemia e riscontro biotico di importante necrosi delle fibre muscolari con infiltrato linfocitario minimo o assente. Per il trattamento della IMNM non sono attualmente disponibili protocolli terapeutici standardizzati. Sulla base delle esperienze cliniche si consiglia terapia con corticosteroidi (IV, 0.5-1 g/Die per 3-5 giorni); le IVIG possono essere utilizzate nei casi refrattari oppure in monoterapia nei/nelle pazienti che presentano controindicazioni all'uso di steroidi (2g/Kg per 5 giorni) (12)

Dopo COVID-19 è stata descritta anche l'insorgenza di Miastenia Gravis con positività per gli anticorpi anti-recettore per Acetilcolina (13)



Sono stati riscontrati inoltre ipoacusia neurosensoriale e disordini neurooftalmologici quali neurite ottica, paralisi bilaterale dell'abducente e paralisi incompleta del 3° nervo cranico.

La posizione prona mantenuta in rianimazione può causare lesione del plesso brachiale, lesioni del nervo radiale, mediano e sciatico. Il 76% della paralisi nervose periferiche è stata riscontrata agli arti superiori. La lesione più frequente è quella del nervo ulnare (28.6%), seguita da lesione del nervo radiale 14.3%, del nervo sciatico 14.3%, del plesso brachiale 9.5%, e del nervo mediano 9.5%. Lo studio elettromiografico mostra un quadro di assonotmesi nel 94.7% dei casi descritti. (14)

COVID-19 e disturbi psicotici

La psicosi, definita come un disturbo mentale grave che causa nell'individuo una compromissione dell'esame di realtà e altera i processi di pensiero, può insorgere a causa di numerosi fattori, come la presenza di condizioni psichiatriche dello spettro schizofrenico, disturbi bipolari, abuso di sostanze da patologie organiche, ma anche da traumi fisici e psicologici (15).

Diversi sono gli studi in letteratura che si sono occupati di verificare la possibile associazione tra infezioni influenzali e psicosi. In una review, basate sulle epidemie MERS, SARS, COVID e influenza suina, Brow e colleghi (16) hanno mostrato che l'1 e il 4 % dei/delle pazienti sviluppano sintomi psicotici dopo aver contratto il virus. I sintomi psicotici sono in correlazione con fattori biologici come la gravità dei sintomi fisici, la familiarità con la malattia mentale, con fattori psicosociali stressanti, come isolamento, timore del contagio e fattori medici come il trattamento antivirale con corticosteroidi.

A oggi, i dati disponibili riguardo la pandemia COVID-19 in relazione con la psicosi sono pochi e si basano principalmente su studi osservazionali o singoli casi senza attenzione al genere.

Recenti studi hanno identificato un'incidentalità del 25% maggiore di casi di disturbi schizofrenici correlati attribuibili allo stress sociale e alle misure di distanziamento fisico associate al COVID-19 (16). Uno studio spagnolo condotto su quattro pazienti (2 M / 2 F) diagnosticati con psicosi acuta ha mostrato come episodi psicotici erano stati direttamente



innescati da alti livelli di paura e stress derivato dalla pandemia di COVID-19 e la metà di essi (2 M) presentava un grave comportamento suicidario al momento del ricovero (17).

In uno studio, condotto in Gran Bretagna, su 153 casi (73 M / 44 F / 36 missing) sono stati raccolti dati clinici su 125 pazienti (non viene specificata la suddivisione del genere) ricoverati/e in terapia intensiva. Di questi, 39 pazienti (23 M / 14 F / 2 missing) hanno riportato stato confusionale e bruschi cambiamenti nel tono dell'umore e in particolare 23 (non viene riportata la suddivisione de genere) hanno manifestato un esordio psicotico (7)

Altri studi, svolti su un numero ristretto di pazienti, invece hanno rilevato degli effetti a lungo termine. Soggetti con nessuna storia familiare con patologie psichiatriche, hanno segnalato sintomi psicotici alcune settimane o mesi dopo aver contratto il virus in forma lieve. I sintomi principali erano deliri di persecuzione, allucinazioni visive e uditive che inducevano a pensieri suicidari (18).

A causa dei pochi studi fin ora condotti è difficile stabilire con certezza se c'è una relazione casuale tra insorgenza di psicosi e COVID-19 e se c'è una differenza di sesso/genere. Si può però affermare che alcuni fattori psicosociali limitanti dovuti alla pandemia, come isolamento, la separazione familiare, e gli alti livelli di stress, in comorbidità con fattori biologici preesistenti, per esempio la presenza di familiarità con la malattia mentale, potrebbero agevolare l'insorgenza di nuovi sintomi, nonché rappresentare un importante fattore di rischio per lo scempenso clinico in soggetti con precedenti disturbi psicotici (19).

In altri casi dove i sintomi psicotici compaiono in soggetti senza predisposizione familiare o malattia mentale, senza uso di sostanze, in età atipica rispetto all'esordio, con un recupero rapido, utilizzo di basse dosi di antipsicotico, gli episodi psicotici possono essere di natura secondaria e dovuti al forte stress.

L'insorgenza può essere ipotizzata anche prendendo in considerazione gli effetti che il COVID-19 ha sul nostro cervello e sulla risposta infiammatoria del nostro organismo. Alcuni ricercatori sostengono che la risposta iperinfiammatoria nel SNC potrebbe spiegare sintomi confusionali e psicotici, poiché le citochine sono state anche correlate alla patogenesi dei disturbi psicotici primari. I sintomi psicotici e confusionali potrebbero essere anche effetti collaterali dall'utilizzo di farmaci come corticosteroidi o idrossiclorochina (HCQ), utilizzati nel trattamento COVID-19 (18).



Diverse sono a oggi le ipotesi ma non ci sono ancora studi o dati certi in letteratura, soprattutto relativi alla pandemia attuale. Gli studi riportati si basano su un numero limitato di casi e non tengono in considerazione le differenze di genere.

Messaggio in punti: sintesi delle evidenze

- Al momento non vi sono studi che analizzino differenze di genere sull'interessamento neurologico da COVID-19, per quanto riguarda la presentazione, la gravità dei quadri clinici e la risposta alle terapie.
- Mancano studi di genere sugli esiti a lungo termine dell'interessamento neurologico e sulla psicosi da COVID-19.

Quesiti aperti: prospettive

- Sono necessari studi mirati ad indagare eventuali differenze di genere nella presentazione, nella risposta al trattamento e nella gravità dell'interessamento neurologico dell'infezione da SARS-CoV-2.
- Ulteriori studi in ottica di genere dovrebbero essere condotti per valutare le possibili sequele neurologiche post-infezione, mediante monitoraggio nel tempo dei pazienti affetti da SARS-CoV-2 che hanno avuto sintomi neurologici o di interessamento neurologico identificando anche gruppi di pazienti che sono più a rischio di avere un interessamento neurologico con l'obiettivo finale di instaurare un adeguato trattamento in fase precoce.
- Proporre ricerche, in ottica di genere, mirate allo studio d'insorgenza psicotica e fattori di stress acuto indotto dalla pandemia da COVID-19, ponendo attenzione sia ai soggetti ricoverati, in particolare nei reparti psichiatrici, sia ai soggetti non ricoverati che trascorrono la degenza a casa. Importante monitorare questi soggetti nel tempo per verificare la presenza di sintomi acuti o a lungo termine, al fine di proporre un programma di sostegno e di prevenzione per fornire un supporto psicologico o, se necessario, farmacologico.

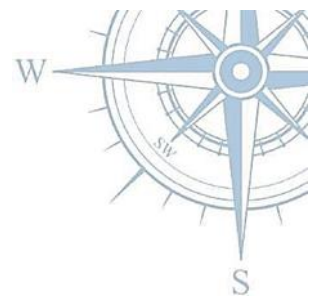


Bibliografia

1. R Siddiqui, MR Mungroo, NA Khan SARS-CoV-2 invasion of the central nervous: a brief review. Hospital Practice 2021 Mar 1;1-7.doi: 10.1080/21548331.2021.1887677. Online ahead of print.
2. Jha NK, S Ojha, S K Jha, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-COV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and manifestations. J Mol Neurosci. 2021 Jan 19;1-18
3. S Nazari, A.A Jafari, S. Mirmoenei, et al Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis Brain Behav. 2021 Jan 9;e02025
4. D.Roy, R. Ghosh, S. Dubey, et al. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic Can J Neurol Sci. 2021 Jan;48(1):9-24
5. Costa KVT, Carnáuba ATL, Rocha KW, et al. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review Braz J Otorhinolaryngol. 2020 Nov-Dec;86(6):781-792.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069
7. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA et al Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study Lancet Psychiatry 2020 Oct;7(10):875-882
8. G Aggarwal, G Lippi, BM Henry. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. Int J Stroke. 2020 Jun;15(4):385-389
9. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: associations and important considerations. Epilepsy Behav. 2020 Jul;108:10712
10. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021 Feb 14;21(3):9
11. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: the early pandemic experience. Muscle Nerve. 2020;62(4):485–91



12. De Sanctis P, Doneddu PE, Viganò L, et al Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. A systematic review. *Eur J Neurol.* 2020
13. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, et al. Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1027–8
14. Malik GR, Wolfe AR, Soriano R, et al. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth.* 2020;125(6):e478–e80.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-5).* (2013). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
16. Brown E, Gray R, Monaco SL, et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophrenia Research.* 2020 Vol. 222,pp. 79-87.
17. Valdés-Flórida MJ, López-Díaz Á, Palermo-Zeballos FJ et al. Reactive psychoses in the context of the COVID-19 pandemic: clinical perspectives from a case series. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental.* 2020 Vol. 13, N. 2, pp. 90-94.
18. A. Parra, A. Juanes, C.P. Losada, S. et al Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study, *Psychiatry Research,* 2020, Vol. 291, N. 113254
19. Yao H, Chen J-H, Xu Y-F. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry.* 2020, Vol. 7, N. 4, e21.



2.5. La patologia COVID-19, la comorbilità e il genere.

Aspetti oncologici



Introduzione

Lo scenario mondiale mostra una persistenza e pericolosità della pandemia soprattutto nei/le pazienti con comorbidità e tra questi/e i/le pazienti oncologici/che. Nel contesto della medicina di genere molte e importanti differenze si sono osservate nella frequenza, nei sintomi, nella gravità di numerose malattie, in particolare quelle oncologiche, oltre che nella risposta alle terapie e nelle reazioni avverse ai farmaci. La pandemia ha comportato anche la necessità di identificare dei percorsi dedicati alla fragilità del/la paziente con comorbidità per garantirne l'accesso ai servizi sanitari e per il regolare monitoraggio dello stato di malattia e dell'aderenza terapeutica ai trattamenti. Il presente capitolo si prefigge di valutare la relazione tra le malattie oncologiche e l'infezione COVID-19 in un'ottica di medicina di genere.

Evidenze

Epidemiologia

Nella fase iniziale della pandemia, la necessità di ottenere in tempi rapidi informazioni utili a comprenderne l'andamento nella popolazione oncologica, il decorso clinico dei/le pazienti e le cause di morte ha condotto molte riviste, anche prestigiose, a pubblicare studi di piccole dimensioni, nella maggioranza dei casi riguardanti casistiche cinesi, soprattutto ospedaliere. A partire dalla seconda metà del 2020 sono stati pubblicati numerosi lavori relativi a studi prospettici, revisioni sistematiche o metanalisi, che riportano principalmente dati sui fattori associati alla mortalità, compresi i trattamenti per i/le pazienti oncologici/che. Tuttavia, ancora in pochi studi sono riportati dati disaggregati per sesso.

I/Le pazienti oncologici/che, in particolare quelli/e in terapia anti-neoplastica, sono maggiormente esposti/e al SARS-CoV-2 sia per i numerosi accessi ospedalieri e sia perchè immuno-compromessi/e. I/Le pazienti affetti/e da cancro con concomitante COVID-19 presentano un rischio più elevato di complicanze (incluso ammissione in unità di terapia intensiva) e di morte rispetto a quelli/e non oncologici/che, come riportato da studi prospettici e recenti metanalisi (1-3). Un contributo rispetto all'associazione tra cancro ed infezioni SARS-CoV-2 proviene dallo studio di Lee (4), che ha analizzato dati raccolti tramite un'app per smartphone nel periodo marzo-maggio 2020, rilevando che i/le partecipanti con cancro avevano



un rischio aumentato del 60% di contrarre l'infezione o di essere ospedalizzati/e rispetto ai partecipanti non oncologici/che, di 2.2 volte maggiore se in corso di trattamento terapeutico antineoplastico. La causa di questo incremento del rischio potrebbe essere la maggiore frequenza di/delle pazienti in età avanzata e con comorbidità tra i/le pazienti oncologici/che rispetto ai soggetti non oncologici, come dimostrato anche nella metanalisi di Venkatesulu (5) e in uno studio caso controllo di Carreira (6), i quali purtroppo non presentavano dati disaggregati per sesso.

Meccanismi d'azione e approcci terapeutici

Rispetto alla totalità dei/le pazienti oncologici/che, non sono molti i dati legati al genere se non quelli relativi alle patologie tumorali sesso specifiche. L'evidenza ormai acquisita che pazienti COVID-19 maschi abbiano un peggiore outcome rispetto alle femmine, sia in termini di morbidità che di mortalità (4, 7, 8), nonostante non vi sia differenza nella proporzione di casi infetti nei due gruppi (9), non ha ancora una chiara spiegazione patogenetica.

Sono state proposte varie teorie, ad esempio un possibile ruolo (negativo) degli androgeni o del sistema immunitario, o delle caratteristiche dei tumori nei maschi. A questo riguardo, alcune evidenze riportate nella review di Mohamed (10), riguardano il ruolo degli ormoni sessuali implicati nella regolazione del sistema immunitario e nelle diverse proteine coinvolte nell'infezione da SARS-CoV-2, come il recettore ACE2 e la serina proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2, regolata dal testosterone), espresse nelle vescicole seminali. Lo studio di Montopoli (1) evidenzia che i pazienti con carcinoma prostatico sottoposti a terapia di deprivazione androgenica sembrano essere parzialmente protetti dalle infezioni da SARS-CoV-2, proprio grazie alla riduzione di TMPRSS2. Tuttavia, l'associazione tra androgeni, sensibilità agli androgeni e suscettibilità alle infezioni da SARS-CoV-2, può essere influenzata da molti fattori individuali, tra cui la cascata infiammatoria che il virus può attivare, associata a bassi livelli di androgeni e di testosterone in particolare, come osservato negli uomini ospedalizzati in Italia e Germania. Si stanno attualmente studiando anche i polimorfismi dei geni associati al cancro della prostata e alla maggiore suscettibilità al SARS-CoV-2 negli afroamericani.

Un altro studio recente di Montopoli et al (11) suggerisce che i farmaci anti-estrogeni potrebbero avere un ruolo nel contrastare l'infezione da SARS-CoV-2; farmaci SERM



(modulatori selettivi del recettore estrogenico) in particolare, utilizzati contro il tumore del seno, potrebbero avere un ruolo nel contrastare l'infezione. Questo studio deve essere tuttavia ulteriormente validato attraverso un campione più ampio e sarebbero auspicabili ulteriori studi molecolari per chiarire il meccanismo di quest'effetto protettivo osservato.

È stato inoltre visto che l'estrogeno può regolare l'espressione di ACE2, diminuendo i livelli di mRNA (12). ACE2 è il recettore funzionale SARS-CoV-2 di ingresso espresso principalmente nelle cellule umane epiteliali alveolari di tipo II, nonché nel cuore, nei reni, nei vasi sanguigni e nell'intestino, e questo spiega la disfunzione multiorgano spesso osservata nelle pazienti. Questa diminuzione dell'espressione di ACE2 basata sull'estrogeno è particolarmente rilevante poiché l'efficienza dell'uso di ACE2 da parte di SARS-CoV-2 ha dimostrato di essere importante per l'ingresso virale nelle cellule (13). Ci vorranno altri studi per corroborare questi risultati ed elucidare il meccanismo attraverso cui gli ormoni sessuali regolano l'infettività di SARS-CoV-2, essendo questo molto importante anche nel contesto della terapia antiestrogenica mirata nel trattamento dei pazienti con tumori mammari (11). Infine, è stato anche osservato (in The Cancer Genoma Atlas), che l'ACE2 è espresso in modo aberrante in molti tumori (14).

In riferimento all'effetto dei trattamenti antitumorali sulla mortalità per COVID-19, studi specifici (2, 5, 15) e le due metanalisi di Liu (16) e Park (17) riportano differenze non significative tra terapie target attive, immunoterapia, chemioimmunoterapia o interventi chirurgici; Liu riporta un innalzamento della mortalità per i/le pazienti con tumori ematologici che ricevono chemioterapia. Non sono riportati risultati disaggregati per sesso.

Gestione della fragilità e potenziali effetti sugli esiti clinici

L'organizzazione sanitaria resasi necessaria negli ospedali per far fronte all'epidemia, ha determinato scelte organizzative che hanno rallentato i tempi dei trattamenti diagnostici e terapeutici anche per i/le pazienti oncologici/che. Da una revisione della letteratura, emerge dai dati provenienti dal Cancer Registry dei Paesi Bassi una riduzione del 26% delle diagnosi di tutte le forme tumorali (esclusi i tumori cutanei) nel periodo 24 febbraio-12 aprile 2020 rispetto al periodo pre-COVID (18) Traslando queste percentuali all'Italia, in base al numero di nuove diagnosi di tumori maligni poste in Italia nel 2019, si stimano circa 8.000-10.000 nuovi cancro



(esclusi i tumori cutanei non melanomi) in meno diagnosticati ogni mese mese durante la prima ondata COVID-19.

Le mancate diagnosi di tumori (non stimabili al momento per l'anno 2020 perché è stato diverso l'impatto dell'emergenza COVID-19 nei vari mesi) sono state causate da:

- ri-organizzazione delle strutture ospedaliere che ha comportato una riduzione dell'attività diagnostica, ambulatoriale e chirurgica oncologica (in maniera differenziata tra le varie Regioni);
- interruzione degli screening oncologici (stime di lesioni tumorali non diagnosticate da Gennaio a Settembre 2020 pari a 2.793 carcinomi mammari, 2.383 lesioni cervice CIN2+, 1.168 carcinomi colo-rettali e oltre 6.600 adenomi avanzati del colon-retto) (19);
- timore dei cittadini con sintomi sospetti per cancro di recarsi presso strutture sanitarie a rischio di contagio.

La realizzazione di percorsi COVID-free (20) e l'applicazione di comportamenti atti a ridurre il rischio di contagio per i/le pazienti nelle strutture sanitarie hanno permesso di assicurare il proseguimento dei trattamenti sistemici antitumorali e radioterapici.

Per limitare l'affluenza negli ambulatori specialistici sono state fatte alcune scelte: farmaci orali recapitati a domicilio del/la paziente, visite di follow-up sostituite da colloqui telefonici oncologo-paziente con visione degli esami strumentali già eseguiti (21), estensione della validità dei piani terapeutici di medicinali soggetti a monitoraggio AIFA. Il tutto seguendo indicazioni istituzionali e di società scientifiche con rimodulazione delle Linee guida intersocietarie come, ad esempio, per la gestione delle donne con carcinoma mammario (22, 23).

La pandemia COVID-19 ha inoltre impattato in modo importante anche sulla partecipazione dei/le pazienti alle sperimentazioni e alla gestione degli studi (24).

Uno studio multicentrico italiano del 2021 (25), si è occupato delle ripercussioni psicologiche nei/nelle pazienti oncologici/che in trattamento. Lo studio ha riportato un indice di vulnerabilità emotiva (*Emotional Vulnerability Index, EVI*) tra i soggetti arruolati durante la pandemia. E' emerso che le conseguenze psicologiche della pandemia sono state gestite meglio dalle donne con età ≥ 65 anni, in linea con altri studi in cui si afferma che le pazienti oncologiche con età avanzata possono presentare meno disagio psicologico, rispetto alle pazienti più giovani.



L'alta vulnerabilità emotiva è, infatti, risultata significativa nelle donne più giovani (≤ 65 anni) in trattamento chemioterapico.

Messaggio in punti: Sintesi delle evidenze

- Gli ormoni sessuali implicati nella regolazione del sistema immunitario e delle diverse proteine (ACE2 e TMPRSS2) potrebbero avere un ruolo nella patogenesi dell'infezione da SARS-CoV-2.
- Esistono alcune evidenze di sinergia tra i meccanismi di alcuni farmaci antineoplastici, e patogenesi del COVID-19 che contribuiscono ad indirizzare la ricerca clinica di nuovi approcci terapeutici anti COVID-19 anche in considerazione del genere.
- Esistono alcune evidenze sul ritardo diagnostico, in particolare nei programmi di screening per il tumore della mammella e del colon retto, e terapeutico in oncologia a seguito delle scelte organizzative sanitarie resasi necessarie negli ospedali per far fronte all'epidemia. Non esistono ad oggi dati disaggregati per sesso nelle patologie comuni.

Quesiti aperti: prospettive

- Ottenere dati dettagliati e imparziali sulla suscettibilità al SARS-CoV-2 della popolazione oncologica in generale e per caratteristiche demografiche (sesso ed età) o per tipo di patologia.
- Studiare le caratteristiche cliniche dei/le pazienti oncologici/che COVID-19 e capire come evolve la malattia, soprattutto le lesioni polmonari e l'infiammazione sistemica, per poter avere dei dati solidi su cui sviluppare precise raccomandazioni per il trattamento anche in relazione al sesso/genere.
- Approfondire i meccanismi di alcuni farmaci antineoplastici e la patogenesi del COVID-19 per individuare possibili sinergie che potrebbero indirizzare la ricerca clinica di nuovi approcci terapeutici anti COVID-19 anche in considerazione del genere.



Bibliografia

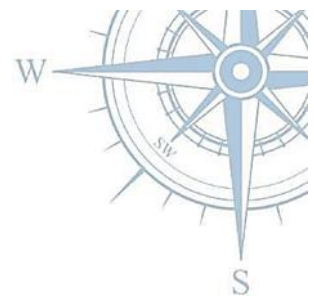
1. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n= 4532). *Annals of Oncology* 2020; 31(8):1040-1045.
2. Madan A, Siglin J, Khan A. Comprehensive review of implications of COVID-19 on clinical outcomes of cancer patients and management of solid tumors during the pandemic. *Cancer Med.* 2020;9(24):9205-9218.
3. ElGohary GM, Hashmi S, Styczynski J, Kharfan-Dabaja MA, Alblooshi RM, de la Cámara R, Mohamed S, Alshaibani A, Cesaro S, Abd El-Aziz N, Almaghrabi R, Gergis U, Majhail NS, El-Gohary Y, Chemaly RF, Aljurf M, El Fakih R. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020 30:S1658-3876(20)30122-9.
4. Lee KA, Ma W, Sikavi DR, et al. Cancer and Risk of COVID-19 Through a General Community Survey. *Oncologist.* 2021;26(1):10.1634/theoncologist.2020-0572.
5. Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv [Preprint].* 2020; 29:2020.05.27.20115303.
6. Carreira H, Strongman H, Peppia M, et al. Prevalence of COVID-19-related risk factors and risk of severe influenza outcomes in cancer survivors: A matched cohort study using linked English electronic health records data. *EClinicalMedicine* 2020; 30;29-30:100656.
7. Lee LYW, Cazier JP, T Starkey, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1319–26.
8. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;S0140-6736(20)31187-9
9. Peckham H, Gruijter N, Raine C, et al. Sex-bias in COVID-19: a meta-analysis and review of sex differences in disease and immunity. *SSRN Electron J* 2020; peer review non completata



10. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 2021;71(1):3-8. doi:10.1007/s12020-020-02536-6
11. Montopoli M, Zorzi M, Cocetta V, Prayer-Galetti T, Guzzinati S, Bovo E, Rugge M, Calcinotto A Clinical outcome of SARS-CoV-2 infection in breast and ovarian cancer patients who underwent antiestrogenic therapy. *Ann Oncol*. 2021 Jan 29:S0923-7534(21)00097-1. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.069
12. Stelzig KE , Canepa-Escaro F, Schiliro M , et al. Estrogen regulates the expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in differentiated airway epithelial cells *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020 May 20
13. 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 Apr 16;181(2):271-280.e8
14. Peiwei Chai, Jie Yu, Shengfang Ge, et al. Genetic alteration, RNA, and DNA methylation profiling of coronavirus disease 2019 (COVID-19) receptor ACE2 in malignancies: a pan-cancer analysis, *Journal of Hematology & Oncology* 2020,13:43.
15. Rüttrich MM, Giessen-Jung C, Borgmann S, et al. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome-an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol*. 2021;100(2):383-393.
16. Liu Y, Lu H, Wang W, Liu Q, Zhu C. Clinical risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of recent observational studies, *Expert Review of Anticancer Therapy* 2021; 21:1, 107-119.
17. Park R, Lee SA, Kim SY, de Melo AC, Kasi A. Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol*. 2021;60(1):13-19.
18. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol* 2020; published online April 30, 2020; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30265-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30265-5).
19. Rapporto sui ritardi accumulati dai programmi di screening italiani in seguito alla pandemia da Covid-19. Secondo Rapporto al 30 Settembre 2020. A cura del Gruppo di



- lavoro Osservatorio Nazionale Screening (ONS). P. Mantellini, et al. https://www.osservatorionazionalescreening.it/sites/default/files/allegati/Rapporto%20ripartenza%20-%20settembre%202020_0.pdf
20. Decalogo di Fondazione AIOM- 2020. https://www.fondazioneaiom.it/wp-content/uploads/2020/09/20200909_AudizioneCamera_Allegato_n.1.pdf
21. PAZIENTI ONCOLOGICI E PANDEMIA SARS-CoV-2: PDTA DELLA RETE ONCOLOGICA VENETA;
https://salute.regione.veneto.it/c/document_library/get_file?uuid=ce0e02aa-b449-49c6-8b37-018819e16532&groupId=534936
22. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313_COVID-19_indicazioni_AIOM-CIPOMO-COMU.pdf
23. <https://www.aiom.it/la-gestione-delle-pazienti-con-carcinoma-mammario-durante-la-pandemia-covid-19/>
24. Doyle C, “Cancer vs COVID-19: Clinical Trial Research During the Pandemic A Conversation With Charles D. Blanke, MD; Walter J. Curran, Jr, MD, FACR, FASCO; and Peter J. O’Dwyer, MD” – ASCO post 13/05/2020
25. Pigozzi E, Tregnago D, Costa L, et al. Psychological impact of Covid-19 pandemic on oncological patients: A survey in Northern Italy. PLoS One. 2021;16(3):e0248714. Published 2021 Mar 16. doi:10.1371/journal.pone.0248714



2.6. La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti polmonari



Introduzione

Durante l'infezione da SARS-CoV-2 la tempesta citochinica può attivare la cascata coagulativa (trombo-infiammazione) causando eventi tromboembolici, cioè trombosi venose profonde (TVP) e/o embolie polmonari (EP). E' stato anche ipotizzato che l'infezione polmonare da SARS-CoV possa indurre una primitiva trombosi nei vasi polmonari e che questa rappresenti una delle complicanze della polmonite in corso di COVID-19.

La disfunzione endoteliale pro-trombotica indotta dall' infezione potrebbe, infatti, causare una grave infiammazione acuta mediata anche dal complemento con rilascio di citochine e una conseguente attivazione della coagulazione con micro-trombosi vascolare che successivamente indurrebbe anche una coagulopatia da consumo locale (Figura 1).

Evidenze

Studi autoptici

L'analisi istopatologica del polmone può fornire informazioni importanti per la comprensione del meccanismo patogenetico del danno polmonare in corso di COVID-19. I reperti autoptici hanno documentato che il danno alveolare diffuso (DAD) è la condizione più frequentemente osservata. Le modificazioni istopatologiche più comuni riscontrate nei pazienti con micro-trombosi polmonare sono state DAD in fase essudativa (78%), embolia polmonare (59%) e infarto polmonare (81%).

Una revisione sistematica della letteratura che ha incluso 151 autopsie ha evidenziato fenomeni micro-trombotici nel polmone (73%), nel cuore (11.2%), nel rene (24%) e nel fegato (16.3%). La fascia di età dei pazienti era compresa tra 27 e 96 anni. I maschi rappresentavano il 64.8% del campione. I/Le pazienti con micro-trombosi avevano anche un maggior numero di comorbidità quali ipertensione arteriosa (62%), obesità o sovrappeso, diabete mellito di tipo 2 (51%) e malattie cardiache (53%). La presenza di micro-trombi si associa in maniera significativa ad ipertensione arteriosa (p: 0.0001) e DAD (p: 0.02).



Dati clinici da revisioni sistematiche e meta-analisi

Gli eventi tromboembolici si verificano in una proporzione rilevante di pazienti ricoverati/e per infezione da COVID-19. L'incidenza è più alta nei/nelle pazienti in terapia intensiva, ma sembra elevata anche nei/nelle pazienti ricoverati/e in reparti medici nonostante un uso corretto della profilassi anti-tromboembolica. L'incidenza di TEV è 26% [95% Prediction Interval (PI), 6%-66%]. L' EP con o senza TVP è osservata nel 12% dei/delle pazienti (95% PI, 2%-46%) e la sola TVP solo nel 14% (95% PI, 1%-75%).

Nel gruppo dei/delle pazienti in terapia intensiva, il TEV è stato osservato nel 24% (95% PI, 5% -66%), l' EP nel 19% (95% PI, 6%-47%), e la TVP da sola nel 7% (95% PI, 0%-69%).

Uno studio multicentrico italiano ha identificato 109 EP (33%) su 333 pazienti con polmonite SARS-CoV-2 confermata. Le Angio-TC polmonari hanno rilevato trombi sub-segmentali, segmentali, lobari e centrali rispettivamente in 31 (29%), 50 (46%), 20 (18%) e 8 (7%) pazienti. La mortalità intra-ospedaliera è stata documentata in 29 (27%) pazienti del gruppo PE e in 47 (21%) del gruppo non-PE ($p = 0.25$). I/Le pazienti del gruppo PE avevano un basso tasso di fattori di rischio tradizionali e la TVP in associazione è stata rilevata nel 29% dei/delle pazienti sottoposti/e a ecodoppler venoso.

Una revisione sistematica della letteratura condotta su 17 studi ($n = 3.973$; età ponderata 63 anni, maschi 60%, unità di terapia intensiva (ICU) 16%) ha riportato una prevalenza di PE del 32% (95% CI: 25.40%). La revisione di 32 studi ($n = 2.552$; età ponderata 62.6 anni, maschi 57%, terapia intensiva 49%) ha, inoltre, registrato la prevalenza di TVP nel 27% dei casi (95% CI: 21.34%) (Figura 1). Un totale di 36 studi ha consentito di documentare l'uso di trattamento antitrombotico profilattico nella maggior parte dei/delle pazienti.

L'analisi di meta-regressione non ha rivelato alcuna associazione significativa tra età media, percentuale di maschi o qualità degli studi inclusi e prevalenza di PE/DVT. Tuttavia, la prevalenza di PE è stata più elevata in tutti gli studi con valori medi del D-dimero più elevati e in quelli in cui sono stati arruolati prevalentemente pazienti in terapia intensiva. Non sono disponibili dati disaggregati per genere.



Forest Plot

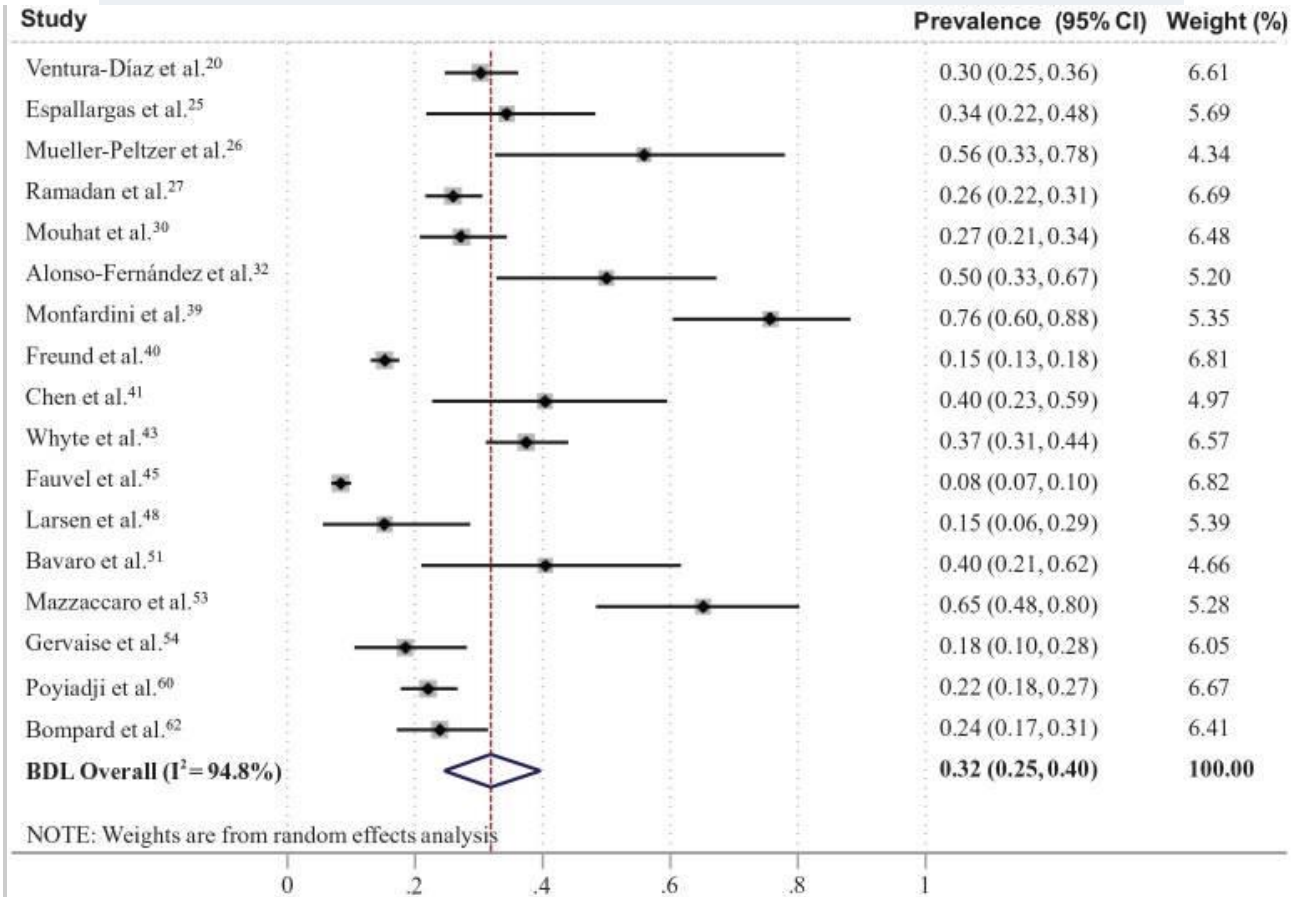


Figura 1 Prevalenza di Embolia polmonare in corso di COVID-19.

Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, et al. Vasc Med. 2021 Apr



Messaggio in punti: sintesi delle evidenze

- Non disponiamo ancora di dati disaggregati per genere relativamente all' incidenza di Embolie e Trombosi Polmonari o all' efficacia di trattamenti anticoagulanti.

Quesiti aperti: prospettive

- Ulteriori studi dovranno verificare eventuali differenze di genere nell' incidenza di embolie/ trombosi polmonari e nella potenziale diversa efficacia di trattamenti anticoagulanti/antitrombotici nei due generi.



Bibliografia

1. Parra-Medina R, Herrera S, Mejia J. Systematic Review of Microthrombi in COVID-19 Autopsies. *Acta Haematol.* 2021 Apr 19;1-8.
2. Loffi M, Regazzoni V, Toselli M, et al. Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A multicenter Italian experience. *PLoS One.* 2021 Jan 22;16(1):e0245565. doi: 10.1371/journal.pone.
3. Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:67-74.
4. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2021 Apr 4:1358863X21995566.
5. Hughes K, Hussaini Z, Shah MK, et al. COVID-19 and Acute Pulmonary Embolism: A Case Series and Brief Review. *Am J Med Sci.* 2021 361(5):646-649
6. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 3;76(18):2060-2072.
7. Grandone E, Tiscia G, Pesavento R, et al; CSS- COVID. Use of low-molecular weight heparin, transfusion and mortality in COVID-19 patients not requiring ventilation. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Apr 12:1-7. Erratum for: *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Apr 12



Conclusioni

Il presente documento, redatto dai referenti degli IRCCS del Tavolo tecnico Medicina di Genere- COVID-19, coordinato dal Ministero della Salute, ha l'obiettivo di essere una sintesi delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili sulla relazione tra l'infezione da SARS-CoV-2 e il genere. Esso affronta pertanto la patologia COVID-19 attraverso la lente della medicina di genere. Quest'ultima si occupa dello studio delle differenze tra uomini e donne, oltre i semplici aspetti biologici e riproduttivi, includendo anche quelli ambientali, socioculturali e relazionali, che possono influenzare lo stato di salute. Questo tipo di approccio allo studio delle patologie si rende necessario per favorire la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici personalizzati sulla base dei determinanti di genere.

Nel corso dell'attuale pandemia, le differenze in termini di prevalenza, manifestazioni cliniche, severità e mortalità tra i due sessi hanno suggerito, fin dall'inizio, un'influenza del genere nella patologia COVID-19.

Dal punto di vista epidemiologico, i dati aggiornati ad aprile 2021, riportano 136 milioni di casi di infezione da COVID-19 nel mondo con oltre 3 milioni di decessi. In Italia, all'inizio della pandemia i casi erano rappresentati in maggioranza da uomini, mentre successivamente si è stabilita una maggioranza di donne (52-54%). Nonostante la maggior prevalenza nel sesso femminile, la mortalità legata all'infezione è risultata maggiore negli uomini, i quali presentano un quadro clinico più severo e sviluppano più frequentemente complicanze quali l'insufficienza renale acuta. Il genere rappresenterebbe inoltre un fattore di rischio per lo sviluppo di sintomi a lungo termine da COVID-19.

I meccanismi patogenetici alla base dell'infezione virale potrebbero giustificare le differenze osservate. L'ingresso del virus all'interno della cellula avviene mediante il legame della proteina Spike virale con la proteina ACE2 dell'ospite e il successivo coinvolgimento della proteasi TMPRSS2. L'espressione e/o attività di entrambe le proteine, ACE2 e TMPRSS2, è regolata dagli ormoni sessuali, i quali influenzano anche le risposte immunitarie.

Le donne hanno in genere una ridotta suscettibilità alle infezioni virali e una maggiore risposta immunitaria ai vaccini rispetto agli uomini. Tuttavia, i pochi dati disaggregati per sesso,



disponibili ad oggi, riguardo i vaccini anti SARS-CoV-2, sembrerebbero indicare una maggiore efficacia nel sesso maschile, seppur occorre considerare i limiti di questo tipo di analisi, in studi non disegnati per questo scopo.

Allo stato attuale, le reazioni avverse segnalate dopo somministrazione dei vaccini, hanno interessato prevalentemente le donne.

Per quanto riguarda la risposta immune, le persone di sesso femminile sviluppano una più robusta risposta da parte dell'immunità adattativa, in particolare per quanto riguarda i linfociti CD8+, con lo sviluppo di un titolo anticorpale più alto, ma presentano livelli più bassi di citochine pro infiammatorie rilasciate da cellule dell'immunità innata. Al contrario, gli uomini, più frequentemente, sviluppano la sindrome da rilascio di citochine, che si associa alle forme più severe di malattia. Tale quadro si presenta maggiormente in pazienti che non sono in grado di eliminare efficacemente il virus.

I farmaci impiegati nella terapia dell'infezione da SARS-CoV-2 sono antivirali, corticosteroidi ed eparina e anticorpi monoclonali. Ad oggi, gli studi disponibili su efficacia e sicurezza di tali farmaci non prevedono la dimensione del genere come dato distinto nell'analisi statistica; allo stesso modo mancano studi che includano la fascia adolescenziale e le donne in stato di gravidanza.

Ad oggi, è stata osservato che la popolazione femminile nella di età inferiore ai 60 anni ha mostrato una prevalenza di eventi tromboembolici a seguito della somministrazione del vaccino AZD1222(ChAdOx1-S)-Oxford/AstraZeneca.

Il presente documento pone, inoltre, l'attenzione su categorie particolari di pazienti. Per quanto riguarda l'età pediatrica, ad oggi, non ci sono evidenze relativamente ai dati disaggregati per sesso.

Un rischio più elevato di ospedalizzazione in terapia intensiva e ad una probabilità più elevata di andar incontro a taglio cesareo e parto pretermine è stato osservato nelle donne con gravidanze complicate da infezione SARS-CoV-2. Non ci sono ad oggi raccomandazioni chiare sui vaccini COVID-19 in gravidanza e allattamento anche se recenti dati pubblicati mettono in luce l'opportunità di utilizzare i vaccini COVID-19 anche in donne in gravidanza.

Quella degli/lle operatori/trici sanitari/e è stata fin da subito la categoria lavorativa coinvolta in prima linea nella gestione della pandemia, come dimostrato dalla iniziale elevata



diffusione dei contagi tra il personale. In termini di genere, suscitano interesse i recenti dati pubblicati dall'INAIL, che hanno dimostrato come il 70% dei contagi professionali, in questa categoria, abbia interessato le donne. Le evidenze di letteratura sembrano, inoltre, suggerire che tra gli/le operatori/trici sanitari/e le donne sono più vulnerabili e maggiormente esposte a sviluppare ansia, depressione, disturbi del sonno e stress correlati alla situazione pandemica. Questo dovrebbe portare ad implementare strategie di supporto specialistiche mirate e individualizzate.

Negli ultimi capitoli del documento è stata posta l'attenzione su specifiche condizioni patologiche, che, se preesistenti e/o associate all'infezione da SARS-CoV-2, hanno mostrato di condizionarne il decorso e la prognosi, seppur ancora con limitate differenze in termini di genere.

Tra le patologie croniche preesistenti, nella popolazione italiana, quelle cardiovascolari (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale e scompenso cardiaco), hanno dimostrato una maggiore influenza negativa sull'evoluzione dell'infezione SARS-CoV-2. In corso di COVID-19, una pregressa diagnosi di scompenso cardiaco è un fattore prognostico più sfavorevole nel sesso maschile rispetto a quello femminile.

Sebbene sia il diabete mellito che l'obesità siano risultati associati, ciascuno in maniera indipendente, ad un maggior rischio di malattia COVID-19 severa, i dati su eventuali differenze di genere sono discordanti. Nei/nelle pazienti deceduti/e in Italia per COVID-19, la presenza di obesità è risultata sovrapponibile nei due sessi, mentre il diabete mellito tipo 2 risultava essere la seconda comorbidità negli uomini e la terza nelle donne (dati Epicentro ISS).

Casi di tiroidite subacuta sono stati riportati durante o dopo infezione da SARS-CoV-2 con una preponderanza di donne. Uno studio italiano su pazienti ricoverati/e in reparti di terapia intensiva ha evidenziato la disfunzione tiroidea prevalentemente negli uomini e l'assenza, in taluni casi, delle manifestazioni cliniche tipiche della tiroidite subacuta virale, in particolare il dolore nella regione anteriore del collo (tiroidite atipica).

L'impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità di vita dei/delle pazienti con carcinoma tiroideo è associato ad un significativo distress emozionale che è maggiore nelle donne e nei soggetti di età inferiore ai 65 anni.



Nel caso di persone affette da insufficienza surrenalica, le donne hanno avuto maggiore necessità di glucocorticoidi (raddoppiando la dose usuale alla comparsa di lievi segni e sintomi), suggerendo una maggior consapevolezza della malattia o un maggiore stato di stress psico-sociale rispetto agli uomini. Ad oggi non ci sono studi che abbiano valutato la differenza di genere nell'incidenza e nella severità del COVID-19 nei/nelle pazienti affetti/e da sindrome di Cushing.

I dati sulle differenze di genere nei livelli di vitamina D in pazienti COVID-19 positivi/e sono contrastanti e necessitano di ulteriori studi per valutare il diverso effetto della supplementazione con vitamina D nel prevenire l'insorgenza del COVID-19 in uomini e donne.

Nell'infezione SARS-CoV-2, si è osservato, inoltre, un coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC), associato ad una prognosi peggiore. Le principali conseguenze sono la cefalea, seguita dalle vertigini e dall'alterazione della coscienza. Un sintomo caratteristico della patologia, l'anosmia, è riportata in alcuni studi prevalentemente nelle donne.

Studi su casistiche ristrette, evidenzerebbero come sintomi psicotici possano insorgere anche a distanza di alcuni mesi dall'infezione. Tuttavia, un nesso causale certo tra il virus e la psicosi non è stato ancora stabilito e non esistono dati disaggregati per sesso.

Tra i/le pazienti più suscettibili di morbilità e mortalità da COVID-19 vi sono i/le pazienti oncologici/che; tale rischio sembrerebbe associato all'età avanzata, al genere maschile e alla presenza di comorbidità. L'aumentato rischio di infezione nella popolazione oncologica di entrambi i sessi sembra correlato anche alla maggiore esposizione al SARS-CoV-2, a causa dell'aumento degli accessi in ospedale e allo stato di immunosoppressione che è tipico del/la paziente affetto/a da neoplasia.

Non sono ad oggi ancora disponibili dati disaggregati per genere relativamente all'incidenza di embolie e trombosi polmonari o all'efficacia di trattamenti anticoagulanti.

Il presente documento vuole essere un aggiornamento del precedente pubblicato su questo argomento a luglio 2020, alla luce delle nuove evidenze disponibili in letteratura. Rimangono, tuttavia, dei quesiti aperti, come stimolo per le future attività scientifiche e di ricerca volte ad includere ed approfondire le specificità del genere nello studio dell'infezione da SARS-CoV-2.



Legenda dei contributi

Il documento è stato curato da:

Maria Novella Luciani, *Ministero della salute, Direzione Ricerca e Innovazione in Sanità*

Chiara Mannelli, *Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo (TO)*

Si ringrazia Marialuisa Appetecchia *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*, per la revisione scientifica finale del documento.

La patologia COVID-19 correlata con il genere. Epidemiologia

Hanno collaborato:

Irene Aprile, *Fondazione Don Gnocchi Onlus, Roma*

Serenella Castelvechio, *IRCCS Policlinico San Donato, Milano*

Annamaria Cattaneo, *IRCCS Fatebenefratelli, Brescia*

Laura Adelaide Dalla Vecchia, *IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Milano*

Maria Benedetta Donati, IRCCS Neuromed, Pozzilli, Coordinatrice del gruppo

Milena Fini, *IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*

Rosalba Miceli, *IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano*

Paola Mosconi, *IRCCS Istituto Mario Negri, Milano*

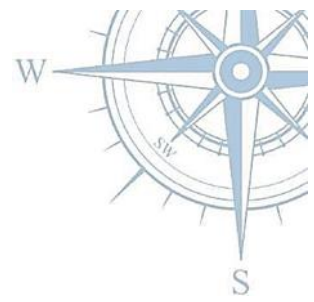
Maria Cristina Parravano, *IRCCS Fondazione Bietti, Roma*

Si ringrazia:

Alessandro Gialluisi, *IRCCS Neuromed, Pozzilli*

Maria Paola Landini, *IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*

Francesca Salamanna, *IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*



La patologia COVID-19 correlata con il genere. Basi biologiche

Hanno collaborato:

Giovanna Borsellino, *IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma*

Susanna Chiocca, *IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano*

Cinthia Farina, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Coordinatrice del gruppo

Rossella E. Nappi, *IRCCS Fondazione San Matteo, Pavia*

La patologia COVID-19 correlata con il genere. Approccio terapeutico e risposta ai farmaci

Hanno collaborato:

Annamaria Cattaneo, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Coordinatrice del gruppo

Antonio Cherubini, *IRCCS INRCA, Ancona.*

Paola Cudia, *IRCCS Ospedale San Camillo srl, Venezia*

Maria Benedetta Donati, *IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)*

Milena Fini, *IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*

Elvira Grandone, *IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia*

Giuseppina Liuzzi, *IRCCS Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “L. Spallanzani”, Roma*

Alessandra Maestro, *IRCCS materno infantile Burlo Garofolo di Trieste*

Paola Mosconi, *IRCCS Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, Milano*

Federica Provini, *IRCCS Istituto delle scienze neurologiche, Bologna*

Benedetta Riboldi, *IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia, Reggio Emilia*

Si ringrazia:

Melissa Rosa, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia.*



La patologia COVID-19 correlata con il genere. Prevenzione farmacologica primaria

Hanno collaborato:

Giuseppe Toffoli, *Farmacologia Sperimentale e Clinica – National Cancer Institute IRCCS Aviano*

Si ringrazia:

Alessia Bignucolo, *Farmacologia Sperimentale e Clinica – National Cancer Institute IRCCS Aviano*

Erika Cecchin, *Farmacologia Sperimentale e Clinica – National Cancer Institute IRCCS Aviano*

Silvia Mezzalana, *Farmacologia Sperimentale e Clinica – National Cancer Institute IRCCS Aviano*

Lucia Scarabel, *Farmacologia Sperimentale e Clinica – National Cancer Institute IRCCS Aviano*

La patologia COVID-19 correlata con il genere. Prognosi

Hanno collaborato:

Annamaria Cattaneo, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*,
Coordinatrice del gruppo

Paola Mosconi, *IRCCS Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, Milano*

Federica Provini, *IRCCS Istituto delle scienze neurologiche, Bologna*

Si ringrazia:

Melissa Rosa, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*

La patologia COVID-19 correlata con il genere. II/La paziente pediatrico/a e gravidanza

Hanno collaborato:

Alessandra Maestro, *IRCCS materno infantile Burlo Garofolo di Trieste*, **Coordinatrice del gruppo**

Rossella Nappi, *Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia*



La patologia COVID-19 correlata con il genere. Gli operatori e le operatrici sanitari/e

Hanno collaborato:

Marta, Allena, *IRCCS Fondazione Mondino, Pavia*

Marialuisa Appetecchia, IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma, Coordinatrice del gruppo

Stefania, Bargagna, *IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone (PI)*

Annamaria, Cattaneo, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*

Si ringrazia:

Marta, Bianchini, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Alfonsina Chiefari, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma,*

Laura Iacorossi, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Rosa Lauretta, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Marilda Mormando, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Michela Santangelo, *IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone (PI)*

Giulia Puliani, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

La patologia COVID-19, genere e comorbidità. Aspetti cardiovascolari

Hanno collaborato:

Serenella Castelvechio, *IRCCS Policlinico San Donato, Milano*

Laura Adelaide Dalla Vecchia, *IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Milano*

Elvira Grandone, *IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia*

Cecilia Invitti, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Coordinatrice del gruppo

Laura Folini, *IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)*

Daniela Trabattoni, *IRCCS Centro Cardiologico Monzino, Milano*



La patologia COVID-19, genere e comorbidità. Aspetti endocrino-metabolici

Hanno collaborato:

Marialuisa Appetecchia, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Laura Folini, *IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)*

Cecilia Invitti, *IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano*

Rossella E. Nappi, IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia, Coordinatrice del gruppo

Si ringrazia:

Marta Bianchini, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Maria Cecilia Cercato, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Alfonsina Chiefari, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Moreno Curti, *IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo*

Laura Iacorossi, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Rosa Lauretta, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Marilda Mormando, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Claudia Omes, *IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo*

Manuela Piccinino, *IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo*

Giulia Puliani, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Claudia Rona, *IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti immunologici

Hanno collaborato:

Giovanna Borsellino, IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma, Coordinatrice del gruppo

Antonio Cherubini, *IRCCS INRCA, Ancona*

La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti neurologici

Hanno collaborato:

Marta Allena, *Fondazione IRCCS Mondino, Pavia*

Annamaria Cattaneo, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*



Paola Cudia, *IRCCS Ospedale San Camillo srl, Venezia*

Barbara Garavaglia, *Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C.Besta", Milano,*
Coordinatrice del gruppo

La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti oncologici

Hanno collaborato:

Marialuisa Appetecchia, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Susanna Chiocca, *IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano*

Stefania Gori, *IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)*

Rosalba Miceli, *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano*

Oriana Nanni, *Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" -*
IRCCS IRST S.r.l. - Meldola (FC), Coordinatrice del gruppo

Si ringrazia:

Laura Iacorossi, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Marta Bianchini, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Alfonsina Chiefari, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Rosa Lauretta, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Manuela Monti, *Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" -*
IRCCS IRST S.r.l. - Meldola (FC)

Marilda Mormando, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Giulia Puliani, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

La patologia COVID-19, genere e comorbidità. Aspetti polmonari

Hanno collaborato:

Elvira Grandone, *I.R.C.C.S. "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)*



Ministero della Salute
DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA
E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ