

## **FC e COVID-19: Presente e Futuro**

# **I Dati dello Studio Epidemiologico della SIFC**

**Carla Colombo**  
**Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore**  
**Policlinico**  
**Università degli Studi di Milano**

**POTENZIALE CONFLITTO D'INTERESSI DA DICHIARARE**

**Nessuno**

# Background e razionale

- I pazienti con FC sono considerati ad alto rischio di sviluppare forme severe d'infezione respiratoria virale
- Tuttavia, dati preliminari hanno mostrato che il decorso dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti affetti da FC è stato meno aggressivo di quello che ci si attendeva (*R. Cosgriff et al. J Cyst Fibros 2020*)
- In un primo studio multicentrico prospettico condotto nella prima fase della pandemia, abbiamo confrontato la sintomatologia e il decorso clinico in pazienti FC con sintomi suggestivi di COVID-19 risultati positivi (casi) e negativi (controlli) al test molecolare
- I sintomi sono risultati simili nei casi e nei controlli, per lo più aspecifici e facilmente confondibili con i sintomi di una riacutizzazione respiratoria, con un decorso nel complesso favorevole

# Pazienti arruolati nel primo studio

36 pazienti segnalati dai centri FC che tra la fine di Febbraio e Luglio 2020 hanno avuto sintomi indicativi di COVID-19 o contatti con casi confermati o sospetti.

Pazienti esclusi:

- 5 pazienti non hanno effettuato il test molecolare
- 1 pz aveva il test molecolare negativo ma anticorpi contro SARS-CoV-2

Sintomi e decorso clinico sono stati confrontati tra i 16 pazienti con test molecolare positivo e 14 pazienti con test negativo.

## RESEARCH ARTICLE

# SARS-CoV-2 infection in cystic fibrosis: A multicentre prospective study with a control group, Italy, February-July 2020

Carla Colombo<sup>1,2\*</sup>, Gianfranco Alicandro<sup>2</sup>, Valeria Daccó<sup>1</sup>, Vanessa Gagliano<sup>1</sup>, Letizia Corinna Morlacchi<sup>1</sup>, Rosaria Casciaro<sup>3</sup>, Giovanna Pisi<sup>4</sup>, Michela Francalanci<sup>5</sup>, Raffaele Badolato<sup>6</sup>, Elisabetta Bignamini<sup>7</sup>, Barbara Messori<sup>8</sup>, Maria Cristina Lucanto<sup>9</sup>, Giuseppina Leonetti<sup>10</sup>, Massimo Maschio<sup>11</sup>, Marco Cipolli<sup>12</sup>, on behalf of the Italian Cystic Fibrosis Society (SIFC) Study Group for COVID-19<sup>†</sup>

**1** Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, **2** Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy, **3** IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy, **4** Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma, Italy, **5** Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze, Italy, **6** Clinica Pediatrica e Centro Regionale Fibrosi Cistica Asst Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italy, **7** AOU Città della Salute e della Scienza di Torino SC Pneumologia Presidio OIRM, Torino, Italy, **8** Adult Cystic Fibrosis Centre, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, Orbassano (Torino), Italy, **9** Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina, Italy, **10** Azienda Universitaria Ospedaliera Consorziale-Policlinico, Bari, Italy, **11** IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italy, **12** Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italy



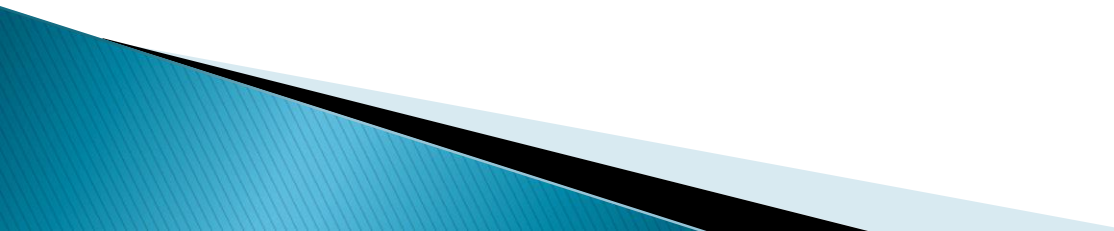
## OPEN ACCESS

**Citation:** Colombo C, Alicandro G, Daccó V, Gagliano V, Morlacchi LC, Casciaro R, et al. (2021) SARS-CoV-2 infection in cystic fibrosis: A multicentre prospective study with a control group, Italy, February-July 2020. PLoS ONE 16(5): e0251527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251527>

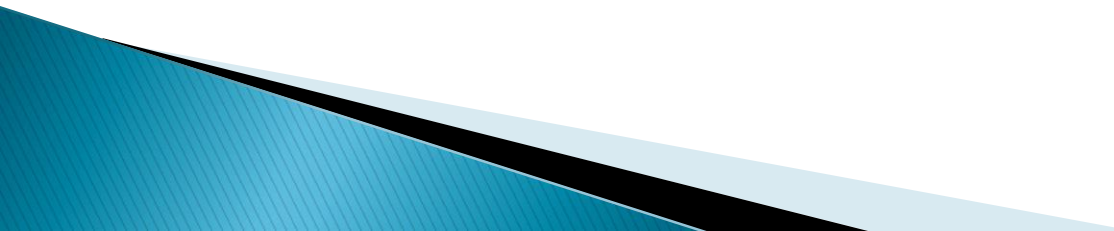
### **Other members of the Italian Cystic Fibrosis Society (SIFC) Study Group for COVID-19:**

Carlo Castellani (Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy), Annalisa Cavallo (Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italy), Simona Cristadoro (Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina, Italy), Giulia Cucchetto (Azienda ospedaliera-universitaria integrata di Verona, Verona, Italy), Anna Folino (AOU Città della Salute e della Scienza di Torino SC Pneumologia Presidio OIRM, Torino, Italy), Francesca Lucca (Azienda ospedaliera-universitaria integrata di Verona, Verona, Italy), Antonio Manca (Azienda Universitaria Ospedaliera Consorziale – Policlinico, Bari, Italy), Giovanna Pizzamiglio (Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy), Piercarlo Poli (Clinica pediatrica e Centro Regionale Fibrosi cistica Asst Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italy), Giovanni Taccetti (Azienda ospedaliero-universitaria Meyer, Firenze, Italy), Silvana Timpano, (Clinica pediatrica e Centro Regionale Fibrosi cistica Asst Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italy).

# Obiettivi

- ▶ Descrizione dei sintomi e del decorso clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 in una popolazione più ampia di pazienti FC, osservati nella prima e nella seconda ondata della pandemia
  - ▶ Individuare i fattori di rischio per COVID-19 severa
- 

# Descrizione dello studio

- ▶ Studio prospettico
  - ▶ 20 Centri FC coinvolti che includono circa l'80% della popolazione FC Italiana
  - ▶ I Centri sono stati contattati per raccogliere i dati di pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermati mediante test molecolare.
  - ▶ Una scheda di raccolta dati è stata inviata per raccogliere informazioni demografiche, cliniche, antropometriche, dati microbiologici, modalità di contagio, trattamento ricevuto e decorso clinico.
- 

# Metodi

- ▶ A tutti i Centri FC italiani è stato chiesto di segnalare i casi di infezione da SARS-CoV-2 confermati mediante test molecolare.
- ▶ Sono stati valutati una serie di potenziali fattori di rischio per COVID-19 severa (definita dalla necessità di ospedalizzazione):
  - sesso
  - età
  - insufficienza pancreatica
  - FEV1 < 40%p
  - infezione da *P. aeruginosa*
  - trapianto d'organo
  - presenza di comorbidità (diabete, epatopatia)
  - trattamenti della malattia di base
- ▶ Le associazioni tra i potenziali fattori di rischio e COVID-19 in forma severa sono state valutate mediante i rapporti tra gli odds (OR)
- ▶ I OR sono stati stimati mediante modelli di regressione logistica semplice e aggiustati per età e insufficienza pancreatica (considerata come proxy di genotipo severo del CFTR).

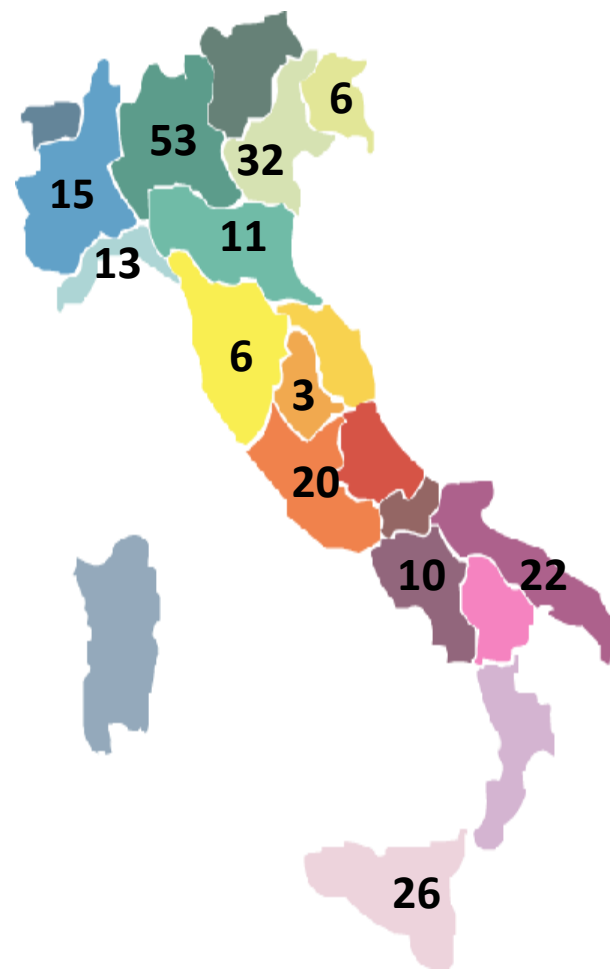


**Fino a Giugno 2021 sono stati segnalati in totale 236 casi di infezione da SARS-CoV-2 confermati mediante test molecolare**

**I ondata n= 19 casi**

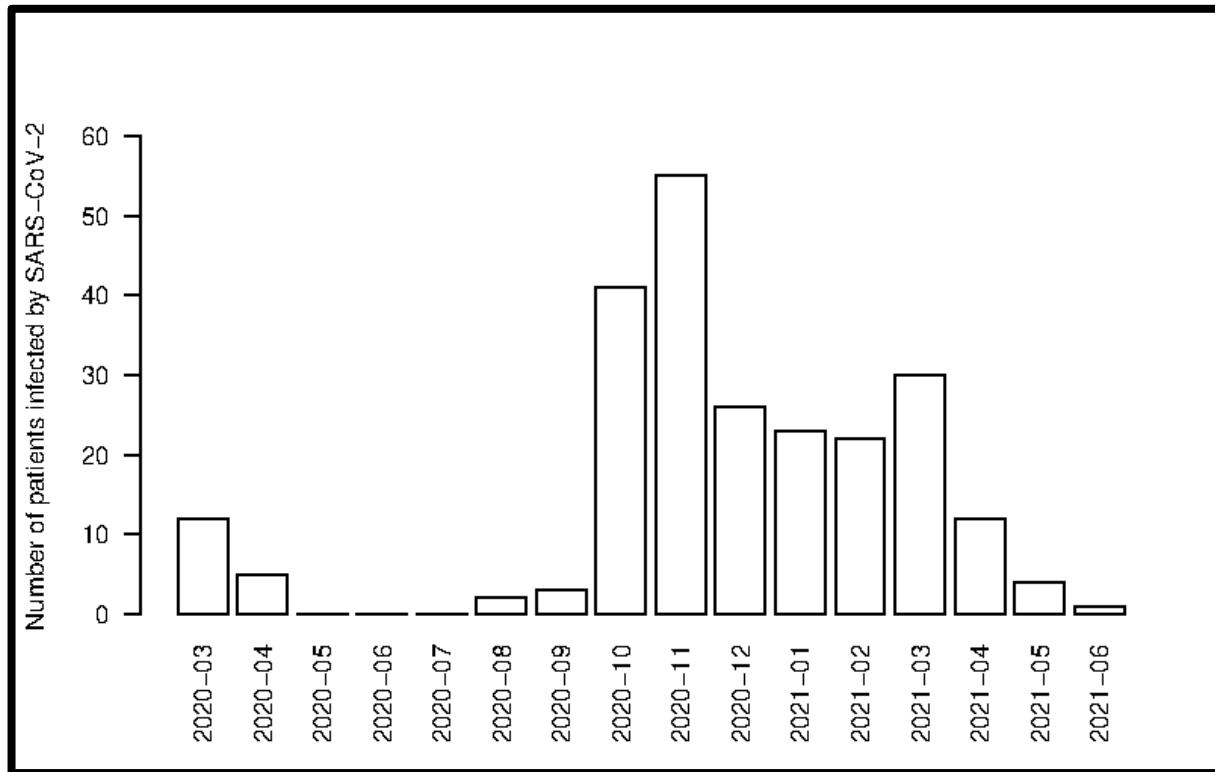


**II ondata n= 217 casi**



# Numero di casi per mese\*

## Marzo 2020–Giugno 2021



\*I casi sono stati conteggiati per mese in cui è stato riscontrato un tampone nasofaringeo positivo per SARS-CoV-2

# Pazienti con infezione da Sars-CoV2

	No.	%
Total number of patients	236	100
Sex		
Females	130	55.1
Males	106	44.9
Age in years (median 25)		
0-19	81	34.3
20-39	110	46.6
≥40	45	19.1
Pancreatic insufficiency	164	69.5
Underweight	24	10.5
FEV <sub>1</sub> (% of predicted) < 40%	17	7.2
P.aeuginosa chronic infection	83	35.2
Diabetes	51	21.6
Liver disease	65	27.5
Transplant recipients	19	8.0
CF maintenance treatment		
Antibiotics	104	44.1
Azithromycin	80	38.1
Oral steroids	23	9.7
CFTR modulators	54	22.8
Inhaled steroids	98	41.5
Dornase alfa	60	25.4
Oxygen therapy	11	4.7

Sintomi più frequenti:

- Febbre
- Tosse
- Astenia

Durata sintomi 13 giorni

57 pazienti asintomatici (22%)

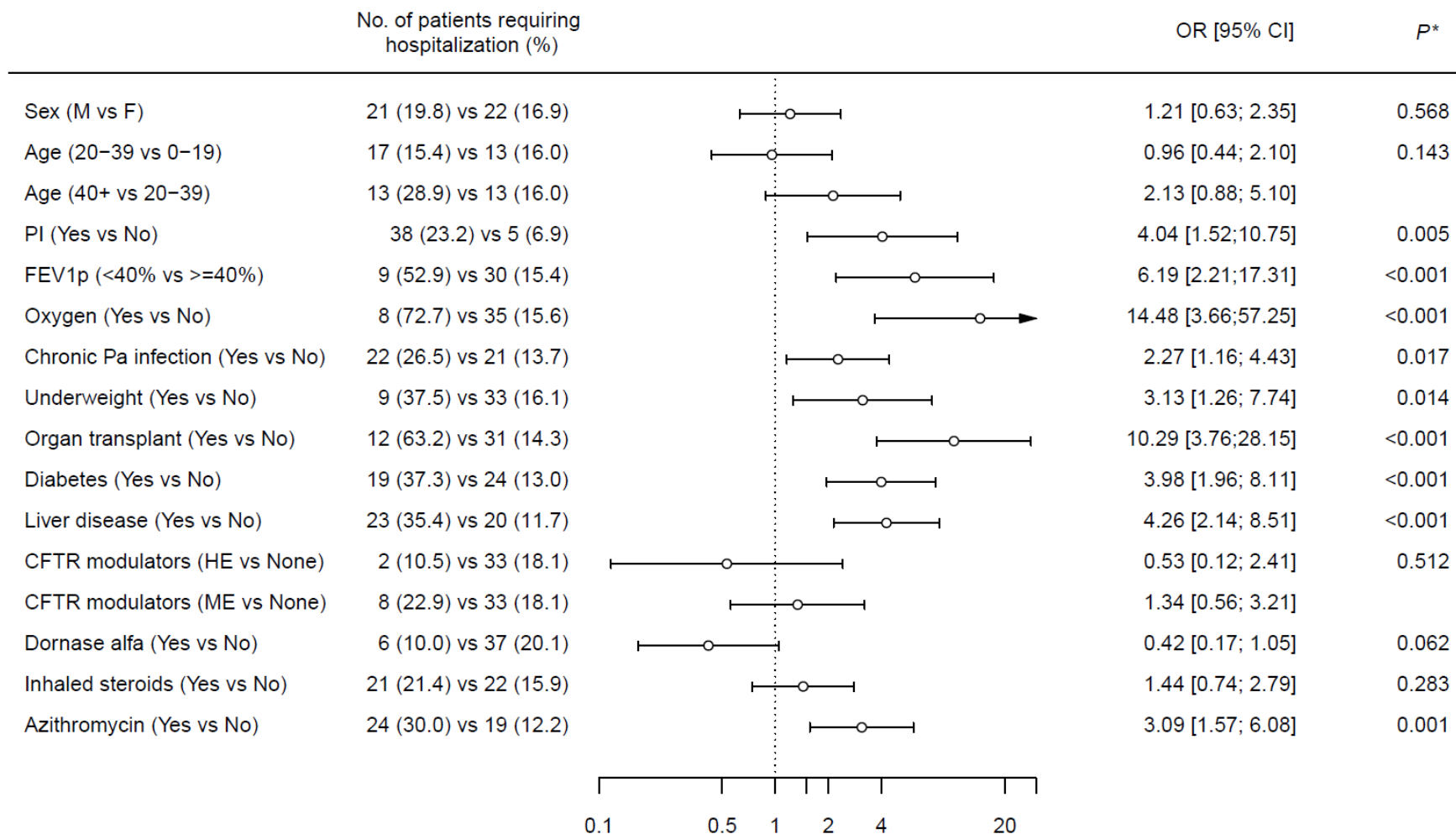
# Trattamento e decorso clinico

	No.	%
<b>COVID-19 treatment</b>		
Antiviral drugs	18	7.6
Hydroxychloroquine	7	3.0
Azithromycin	67	28.4
Other antibiotics	99	41.9
Steroids	73	30.9
Monoclonal antibodies	4	1.7
Anti-thrombotic drugs	21	8.9
<b>Clinical course</b>		
Hospitalization	43	18.2
ICU	4	1.7
Additional oxygen therapy	17	7.2
Intensive ventilation	2	0.8
CPAP	11	4.7
ECMO	1	0.4
Change in FEVp at follow-up, median (IQR)	0 (-5; 4)	
Died	6	2.5
Clinically recovered	230	97.5

230 guariti (97.5%)

43 ospedalizzazioni (18.2%)  
4 in terapia intensiva (1.7%)  
6 decessi (2.5%) di cui 2 dovuti a COVID-19

# Fattori di rischio per COVID-19 severa



# Fattori di rischio per COVID-19 severa

## Analisi aggiustata per età e insufficienza pancreatica

**Table 3.** Odds ratios (ORs) for severe COVID-19 obtained from logistic regression models adjusted for age and pancreatic insufficiency in patients with cystic fibrosis infected by SARS-CoV-2 between March 2020 and June 2021 in Italy, according to selected demographic and clinical characteristics.

	OR [95% CI]	<i>P</i> *
FEV1p (<40% vs ≥40%)	4.54 [1.56-13.19]	0.005
Oxygen (Yes vs No)	12.27 [2.91-51.68]	<0.001
Chronic Pa infection (Yes vs No)	1.77 [0.84-3.73]	0.135
Underweight (Yes vs No)	2.92 [1.12-7.57]	0.028
Organ transplant (Yes vs. No)	7.31 [2.59-20.65]	<0.001
Diabetes (Yes vs No)	2.67 [1.23-5.80]	0.013
Liver disease (Yes vs No)	3.67 [1.77-7.59]	<0.001
CFTR modulators (HE vs None)	0.42 [0.09-2.02]	0.501
CFTR modulators (ME vs None)	0.97 [0.39-2.41]	
Inhaled steroids (Yes vs No)	1.20 [0.59-2.43]	0.621
Dornase alfa (Yes vs No)	0.34 [0.13-0.88]	0.026
Azithromycin (Yes vs No)	2.58 [1.27-5.25]	0.009

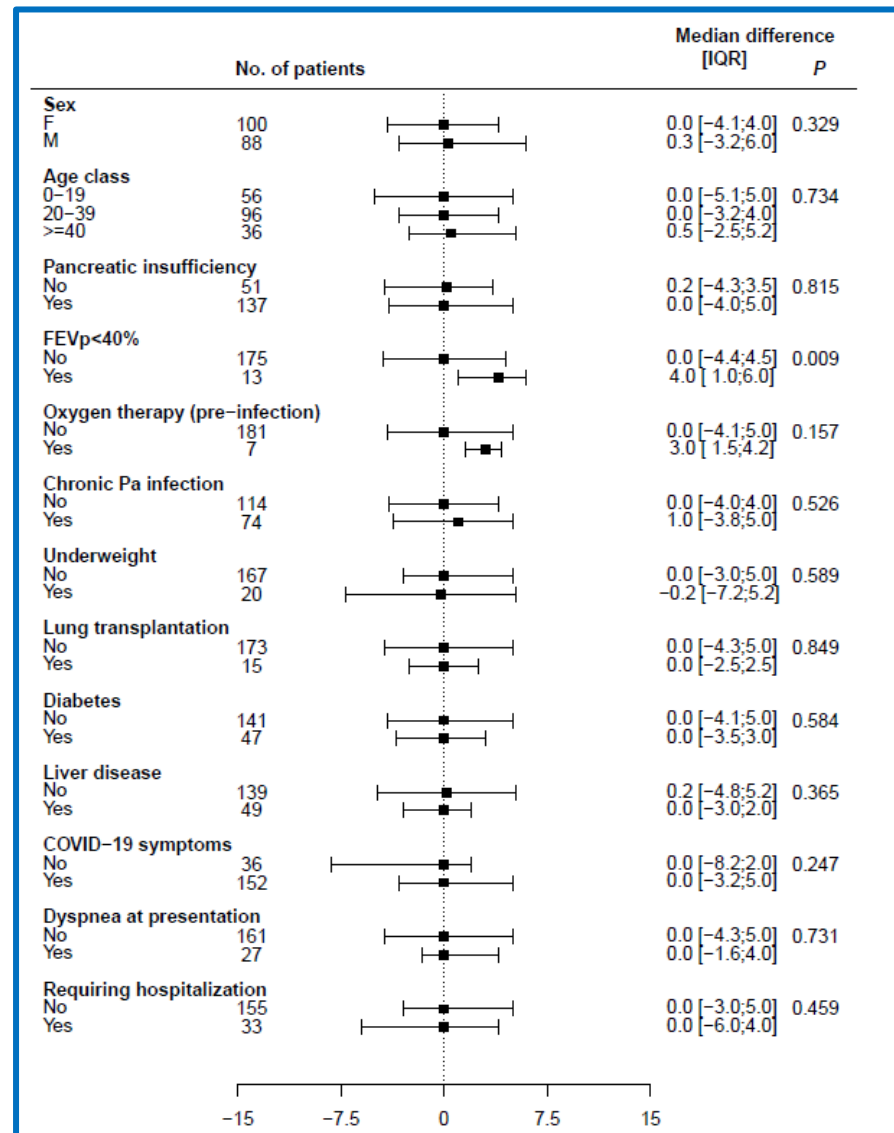
Abbreviations: HE - Highly effective; ME - Moderately effective.

\**P* values were obtained using the likelihood ratio test between two nested models (i.e. the null model and the model including the variable of interest).

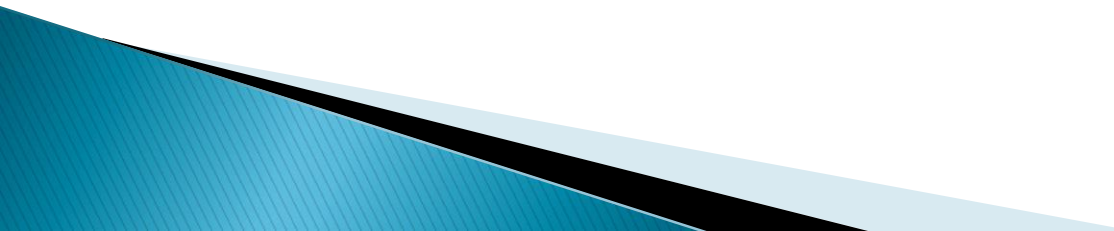
# Variazione del FEV1 dopo infezione da SARS-CoV-2 (186 pazienti, dopo follow-up mediano di 61 giorni)

- Il FEV1 non è cambiato significativamente a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2
- La variazione mediana alla visita di follow-up rispetto all'ultimo FEV1 rilevato prima dell'infezione è uguale a 0 (Range interquartile: -4, 5),  $P = 0.619$ )
- Non sono stati evidenziati sottogruppi di pazienti con riduzioni significative del FEV1.

**Fig. 3** Changes in forced expiratory volume in one second (expressed as percentage of predicted) from baseline to follow-up visit (first visit after the end of symptoms or after testing negative for SARS CoV-2 for asymptomatic patients) in patients with cystic fibrosis infected by SARS-CoV-2 between March 2020 and June 2021 in Italy, according to baseline characteristics and clinical course of the disease.



# Limiti

- Conseguenze dell'infezione da SARS-CoV-2 valutate solo a breve termine
  - Effetto dell'infezione sulla malattia polmonare valutato soltanto attraverso il FEV1. Altri indicatori più sensibili avrebbero potuto produrre risultati differenti, specialmente nella popolazione più giovane.
  - Effetto delle varianti di SARS-CoV-2 non valutato perchè non è stato eseguito il sequenziamento del genoma virale.
  - Maggiore propensione al ricovero in caso di infezione nei pazienti con FC rispetto alla popolazione generale.
- 

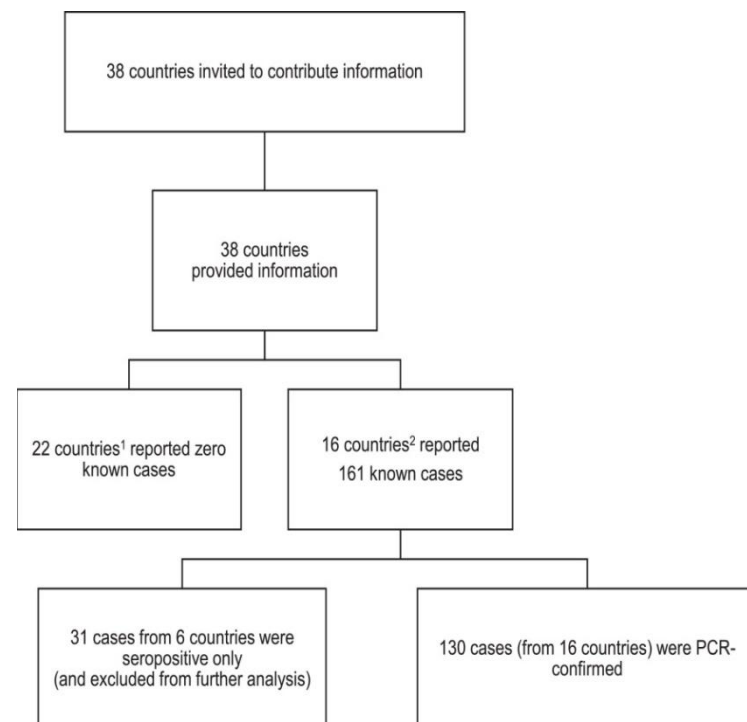




## Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020



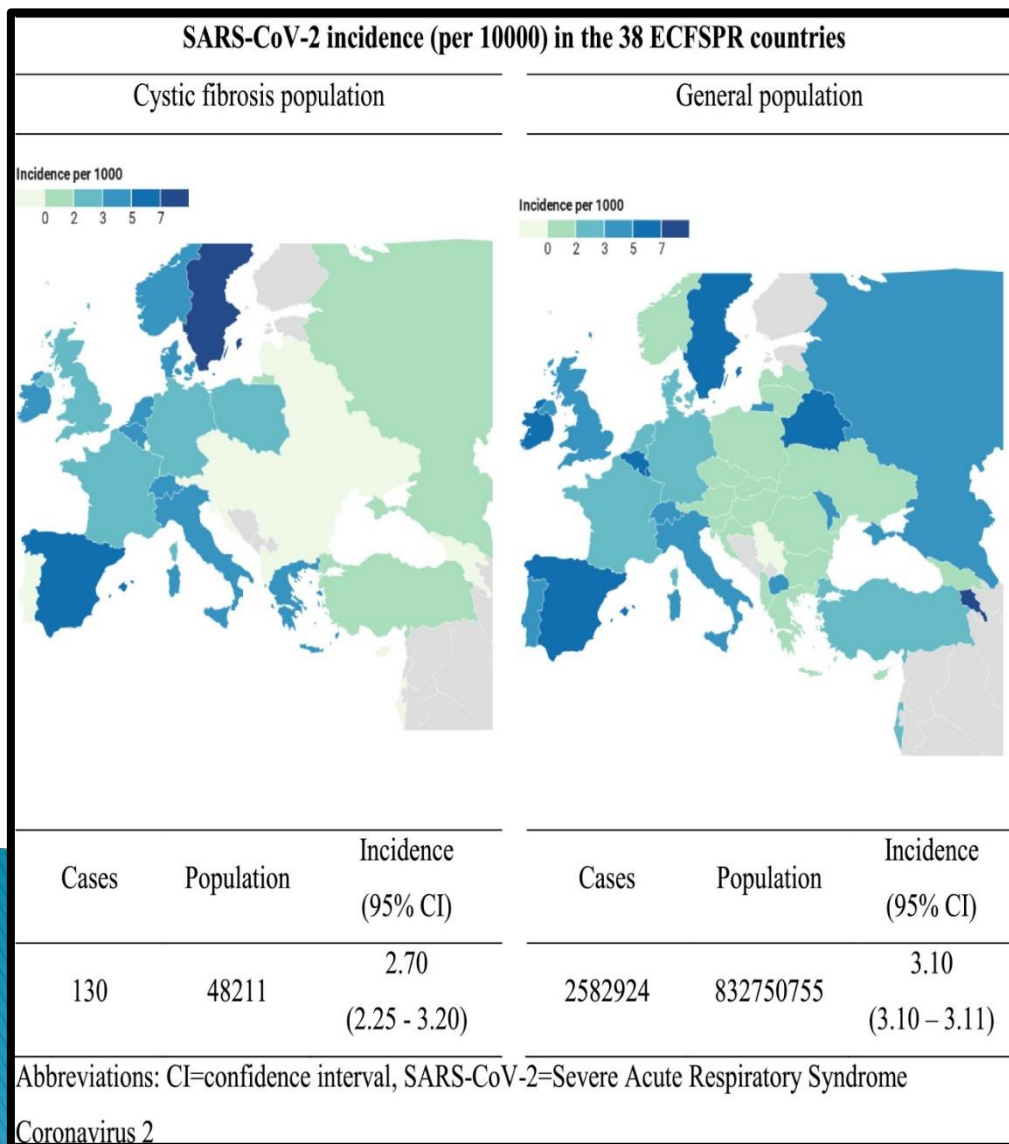
Lutz Naehrlich<sup>a,\*</sup>, Annalisa Orenti<sup>b,\*</sup>, Fiona Dunlevy<sup>c,\*</sup>, Irena Kasmi<sup>d</sup>, Satenik Harutyunyan<sup>e</sup>, Andreas Pflieger<sup>f</sup>, Svetlana Keegan<sup>g</sup>, Géraldine Daneau<sup>h</sup>, Guergana Petrova<sup>i</sup>, Duška Tješić-Drinković<sup>j</sup>, Panayiotis Yiallourous<sup>k</sup>, Alena Bilkova<sup>l</sup>, Hanne Vebert Olesen<sup>m</sup>, Pierre-Régis Burgel<sup>n</sup>, Tsitsino Parulava<sup>o</sup>, Filia Diamantea<sup>p</sup>, Andrea Párnitzky<sup>q,r</sup>, Edward F McKone<sup>s</sup>, Meir Mei-Zahav<sup>t</sup>, Marco Salvatore<sup>u</sup>, Carla Colombo<sup>ax</sup>, Elina Aleksejeva<sup>v</sup>, Kestutis Malakauskas<sup>w</sup>, Marc Schlessner<sup>x</sup>, Stojka Fustik<sup>y</sup>, Oxana Turcu<sup>z</sup>, Dominique Zomer-van Ommen<sup>aa</sup>, Anita Senstad Wathne<sup>ab</sup>, Łukasz Woźniacki<sup>ac</sup>, Luísa Pereira<sup>ad</sup>, Liviu Pop<sup>ae</sup>, Nataliya Kashirskaya<sup>af</sup>, Milan Rodič<sup>ag</sup>, Hana Kayserova<sup>ah</sup>, Uro Krivecs<sup>ai</sup>, Pedro Mondejar-Lopez<sup>aj</sup>, Isabelle de Monestrol<sup>ak</sup>, Deniz Dogru<sup>al</sup>, Halyna Makukh<sup>am</sup>, Rebecca Cosgriff<sup>an</sup>, Silke van Koningsbruggen-Rietschel<sup>ao,\*\*</sup>, Andreas Jung<sup>ap,\*\*</sup>, European Cystic Fibrosis COVID project group, Vladimir Bobrovnichy<sup>ba</sup>, Ivan Bambir<sup>bb</sup>, Andrea Dugac Vukic<sup>bb</sup>, Pavel Drevinek<sup>bc</sup>, Milan Macek Jr.<sup>bd</sup>, Harriet Corvol<sup>be</sup>, Lydie Lemonnier-Videau<sup>bf</sup>, Elpis Hatziaorou<sup>bg</sup>, Godfrey Fletcher<sup>bh</sup>, Rita Padoan<sup>bi</sup>, Vincent Gulmans<sup>bj</sup>, Egil Bakkeheim<sup>bk</sup>, Elena Kondratyeva<sup>bl</sup>, Elena Amelina<sup>bk</sup>, Elena Zhekaite<sup>bm</sup>, Olga Simonova<sup>bn</sup>, Maria Dolores Pastor-Vivero<sup>bo</sup>, Anders Lindblad<sup>bp</sup>, Yasemin Gökdemir<sup>bq</sup>, Sevgi Pekcan<sup>br</sup>, Keith Brownlee<sup>bs</sup>, Elliott McClenaghan<sup>bs</sup>, Siobhán Carr<sup>bt</sup>, Elise Lammertyn<sup>bu</sup>, Anna Zolin<sup>bv</sup>, Alice Fox<sup>bw</sup>, Marko Krasnyk<sup>bw</sup>, Jacqui Van Rens<sup>bw</sup>



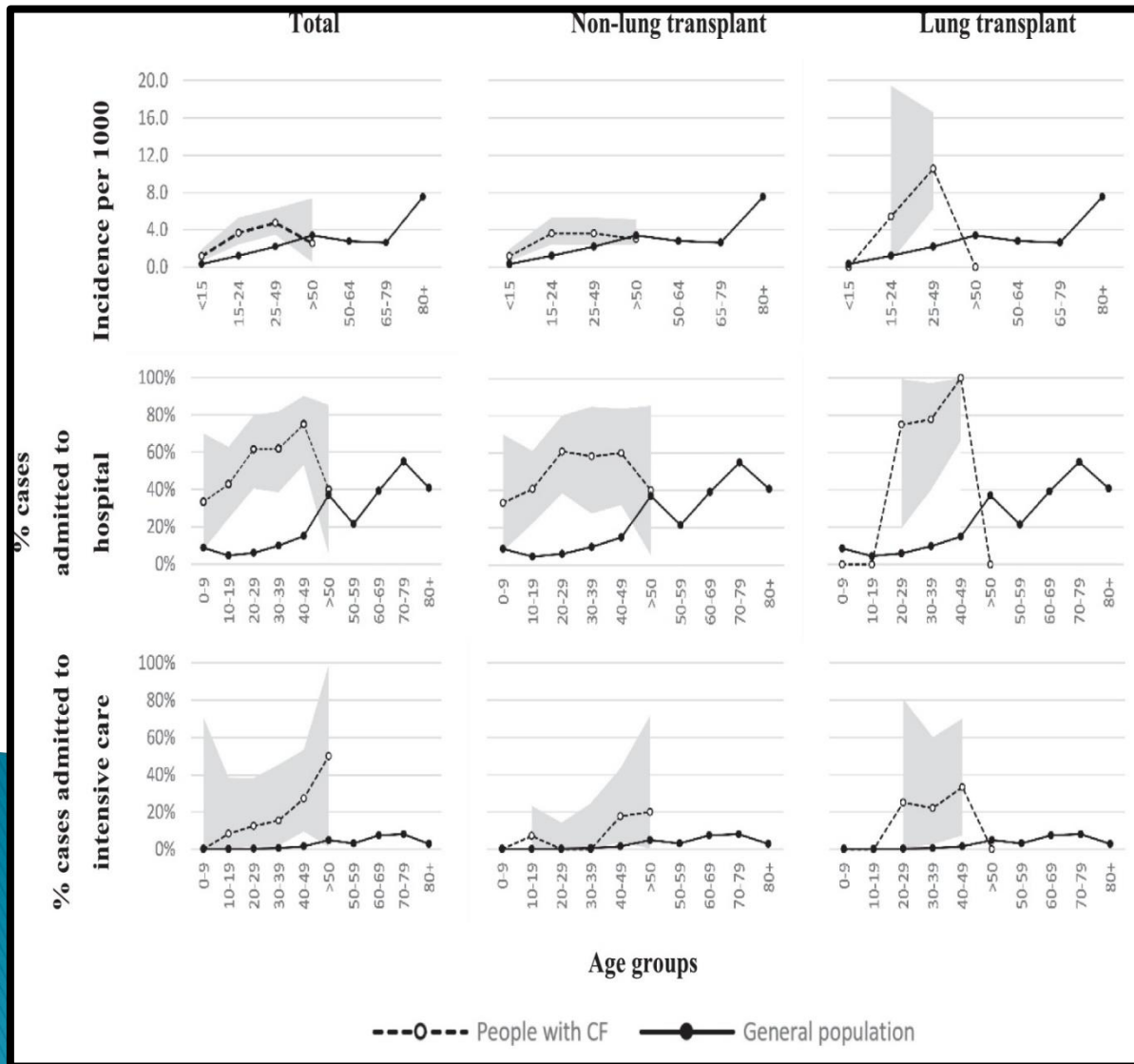
### Italian collaborators:

Annalisa Amato, Gianluca Ferrari, Carlo Castellani, **Rosaria Casciaro**, Marco Cipolli, **Francesca Lucca**, **Valeria Daccò**, **Vanessa Gagliano**, **Giovanna Pizzamiglio**, Elisabetta Bignamini, **Anna Folino**, Massimo Maschio, Mirco Ros, Barbara Messori, **Piercarlo Poli**, Stefano Pantano, Fiorella Battistini, **Valentina Donati**, Valeria Mencarini, Nicola Palladino, Giuseppe Cimino, Valeria Raia, Caterina Laezza, Pamela Vitullo, Salvatore Leonardi, **Novella Rotolo**, Giovanna Pisi, Cinzia Spaggiari, Vincenzo Carnovale, Maria Cristina Lucanto, Ester Quattromano, Antonio Manca, **Giuseppina Leonetti**, Mirella Collura, **Francesca Ficili**, Vincenzina Lucidi, **Federico Alghisi**, **Fabiana Ciciriello**, Fabio Majò

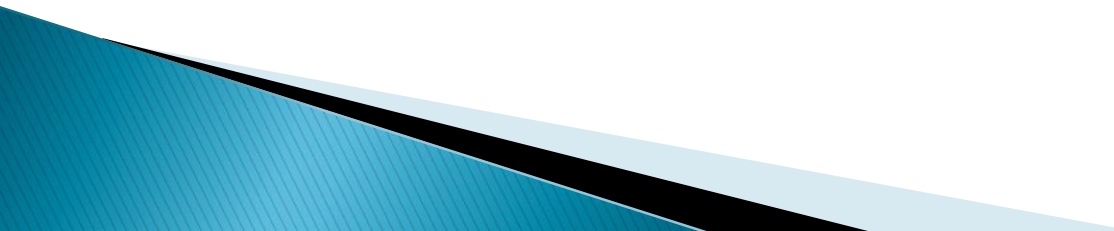
# Incidence of SARS-CoV-2 infection up to 30 June 2020 in people with CF and in the general population by country.



# Incidence and rates of hospitalization and intensive care admission by age group and transplant status in people with CF compared to the general population.



# Conclusioni

- I sintomi da COVID-19 osservati nella popolazione con FC non sono molto diversi da quelli manifestati durante un'esacerbazione polmonare.
  - Le caratteristiche cliniche associate a forme severe di FC sono anche associate a un rischio aumentato di COVID-19 in forma severa.
  - Il decorso della malattia è stato generalmente favorevole e si è risolto senza sequele a breve termine.
  - La maggior parte dei pazienti non ha avuto un deterioramento della funzione respiratoria a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2.
  - Il ridotto rischio di COVID-19 severa tra i pazienti in trattamento con dornase alfa richiede ulteriori studi.
- 



# Grazie a tutti i centri FC che hanno contribuito allo studio!

- ▶ **Fiorella Battistini, Maura Ambroni, Valentina Donati** (CF Center, Ospedale Maurizio Bufalini, Cesena, Italy)
- ▶ **Valeria Mencarini** (CF Center, Presidio Ospedaliero di Gubbio e Gualdo Tadino, Gubbio, Italy)
- ▶ **Pamela Vitullo** (CF Support Center, Ospedale G. Tatarella di Cerignola, Cerignola, Italy)
- ▶ **Novella Rotolo, Salvatore Leonardi** (CF Center, Azienda Ospedaliero–Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Catania, Italy)
- ▶ **Giovanni Taccetti, Michela Francalanci** (CF Center, Azienda Ospedaliero–Universitaria Meyer, Firenze, Italy)
- ▶ **Giovanna Pisi** (CF Center, Azienda Ospedaliero–Universitaria di Parma, Parma, Italy)
- ▶ **Raffaele Badolato, Piercarlo Poli** (CF Center, Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy)
- ▶ **Massimo Maschio** (CF Center, IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italy)
- ▶ **Carlo Castellani, Rosaria Casciaro** (CF Center, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy)
- ▶ **Barbara Messori, Luca Riberi** (Adult CF Center, Azienda Ospedaliero–Universitaria San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy)
- ▶ **Elisabetta Bignamini, Anna Folino** (Pediatric CF Center, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy)
- ▶ **Antonio Manca, Giuseppina Leonetti** (Pediatric CF Center, Azienda Universitaria Ospedaliera Consorziale Policlinico, Bari, Italy)
- ▶ **Maria Cristina Lucanto** (CF Center, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Messina, Italy)
- ▶ **Vincenzina Lucidi, Fabiana Ciciriello, Federico Alghisi** (CF Center, Osp. Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italy)
- ▶ **Mirella Collura, Francesca Ficili, Lina Serio** (CF Center, Ospedale Giovanni Di Cristina, Palermo, Italy)
- ▶ **Valeria Raia, Angela Sepe, Antonella Tosco** (CF Center, Azienda Ospedaliera–Universitaria Federico II, Napoli, Italy)
- ▶ **Mirko Ros, Isabella Comello** (CF Support Center, Ospedale S. Maria di Ca' Foncello, Treviso, Italy)
- ▶ **Marco Cipolli, Francesca Lucca** (CF Center, Azienda Ospedaliera–Universitaria integrata di Verona, Verona, Italy)
- ▶ **Valeria Daccò, Paola Medino, Federica Ferraro, Giovanna Pizzamiglio** (CF Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)
- ▶ **Gianfranco Alicandro** (Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milano, Italy)