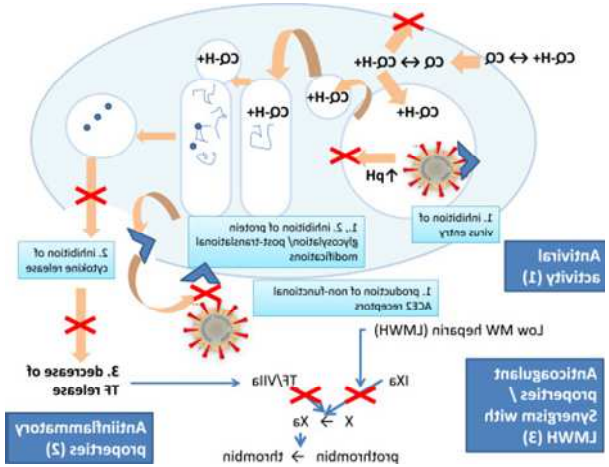
RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

SETTIMANA 06-12.07.2020

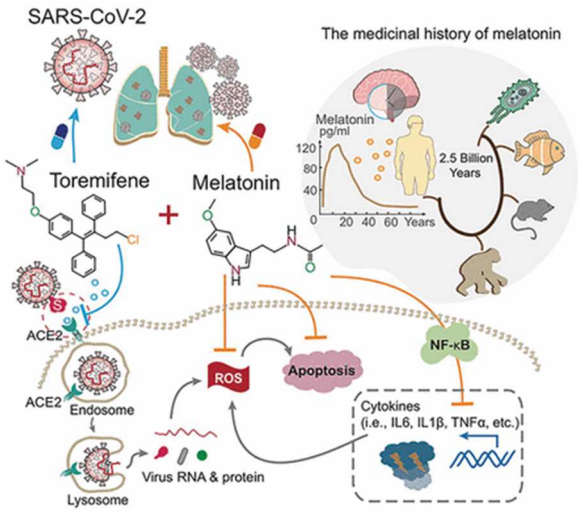
FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Oscanoa TJ et al International Journal of Antimicrobial Agents https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106078	A pharmacological perspective of Chloroquine in SARS-CoV-2 infection	Revisione critica del ruolo di clorochina (CQ) ed idrossiclorochina (HCQ) sull'infezione da SARS COV-2	CQ/HCQ svolge la sua attività antivirale attraverso i seguenti meccanismi: 1) prevenzione dell'entrata virale nelle cellule. CQ altera il PH degli endosomi ed ha un effetto inibitorio sull'infezione virale. 2) alterata replicazione virale ; 3) inizbizione della autofagia ; 4) attività immunomodulante (si sfrutta questa attività per il trattamento di malattie reumatiche). In aggiunta all'attività antivirale, c'è anche una attività anticoagulante segnalata fin dagli anni '60 con inibizione della via alternativa del complemento abrogando la coagulazione del plasma attraverso il cloriuro di calcio e la clorina. Può esistere anche una attività di CQ/HCQ sul recettore ACE2 inducendo l'espressione di ACE2 subglicosilata. Nel lavoro vengono rivisti in maniera dettagliata gli studi sia in vitro che in vivo che riguardano CQ/HCQ con riferimento sia all'efficacia che alla tossicità. In particolare, per quanto attiene la tossicità cardiaca, si suggerisce un monitoraggio attento e costante dei pazienti

			interapia. Interessante anche l'analisi del posizionamento di CQ/HCQ nelle varie linee guida mondiali.  Figure 1. Chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ): Specific Anti-SARS-CoV-2 potential mechanisms of action
Lemaitre F et al Fundam Clin Pharmacol https://doi.org/10.1111/fcp.12586	Potential drug-drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments	Review sui potenziali o dimostrati rischi di co-somministrazione di farmaci per malattie croniche nel corso del trattamebnto per COVID 19	Si tratta di una revisione critica con finalità anche pratiche per fornire utili indicazioni sulla compatibilità o meno di somministrazione di farmaci a pazienti con malattie croniche che svulippano COVID 19 e che per questo sono sottoposti a varie terapie. Si segnalano una vasta letteratura revisionata ed una completa tabella con utili indicazioni circa le interazioni tra varie classi di farmaci.

Ravina Khandelwal et al. Curr Top Med Chem https://doi.org/10.2174/1568026620666200704135327	Shape-based Machine Learning Models for the Potential Novel COVID-19 Protease Inhibitors Assisted by Molecular Dynamics Simulation	Viene studiato un composto con potenziale attività terapeutica.	Sono stati selezionati 31 composti adattati per la ricerca della proteasi di coronavirus (6LU7) ed è stato utilizzato un approccio di machine learning per generare molecole in base alla forma 3D. Il docking di Ligand-Receptor è stato eseguito con algoritmi di Optimized Potential for Liquid Simulations (OPLS3) per identificare i composti ad alta affinità dalla lista dei candidati selezionati per 6LU7. Questo composto è stato sottoposto a Simulazioni Dinamiche Molecolari seguite da studi ADMET e altre analisi. L'apprendimento automatico basato sulla forma ha indicato essere Remdesivir, Valrubicina, Aprepitant e Fulvestrant e un nuovo composto terapeutico come i migliori agenti terapeutici con la più alta affinità per la sua proteina bersaglio. Tra i migliori composti basati sulla forma, il nuovo composto teorico non è stato indicizzato in nessun database chimico (PubChem, Zinco o ChEMBL). Pertanto, il nuovo composto è stato chiamato 'nCorvEMBS'. Inoltre, l'analisi della tossicità ha dimostrato che nCorv-EMBS è efficace e può essere qualificato come inibitore 6LU7 in COVID-19. Gli autori concludono sulla necessità di disporre di efficaci ACE-II, GAK, AAK1 e proteasi 3C con azione di blocco che possono servire un nuovo approccio terapeutico per inibire il legame e l'unione della proteina COVID-19 (PDB ID: 6LU7) alla cellula ospite e quindi inibire l'infezione alle cellule polmonari AT2. Il nuovo composto teorico nCorv-EMBS qui proposto si pone come un promettente inibitore che può essere esteso per entrare nelle fasi di sperimentazione clinica per il trattamento COVID-19.

Feixiong Cheng et al. Cleveland Clinic Journal of Medicine https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc037	COVID-19 Treatment: Combining Anti-Inflammatory and Antiviral Therapeutics Using a Network-Based Approach	Ipotesi nuovo trattamento farmacologico con melatonina e toremifene.	Gli autori ipotizzano che un trattamento farmacologico combinato a base di melatonina e il toremifene potrebbe fornire un'efficace strategia terapeutica per mitigare la gravità di COVID-19 ridecendo l'infezione virale e la replicazione e le aberranti risposte infiammatorie dell'ospite.  Figure 1. A proposed model that combines antiviral (toremifene) and anti-inflammatory (melatonin) agents for effective treatment of COVID-19. Melatonin, a synthesized hormone, originated about 2.5 billion years ago and is evolutionarily conserved in all organisms from bacteria to humans. Melatonin exerts its antiviral activities by suppressing multiple inflammatory pathways, including IL6, IL1β, and TNFα, which are directly relevant given the lung injury characteristics of severe COVID-19. Toremifene, a selective estrogen receptor modulator FDA-approved to treat advanced breast cancer, has shown various antiviral activities against the Ebola virus, MRES-CoV, SARS-CoV-1, and SARS-CoV-2. Thus, the synergistic antiviral and anti-inflammatory effects of melatonin and toremifene offer a candidate treatment approach for COVID-19.

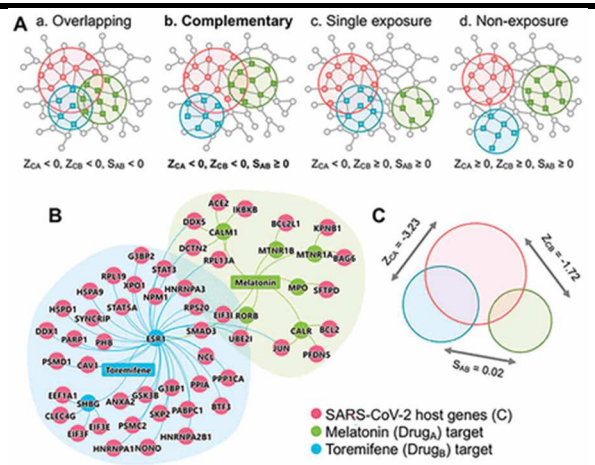
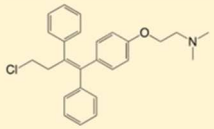
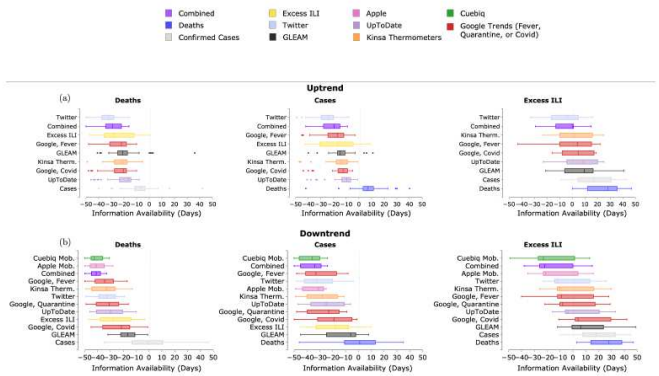


Figure 2. Network-based rational design of effective drug combinations for COVID-19. (A) Four possible exposure modes of the COVID-19 disease module to the targets of pairwise drug combinations. An effective drug combination can be captured by the complementary exposure pattern in which the targets of the drugs both hit the COVID-19 disease module (molecular determinants of disease pathophysiology in the humaninteractome) but target separate neighborhoods in the human protein-protein interactome network. In model, ZCA and ZCB denote the networkproximity (Z-score) between drug targets (drugs A and B) and COVID-19 disease module. SAB denotes the separation score of drug targets. (B and C) The complementary exposure pattern of melatonin (a hormone synthesized in the pineal gland) plus toremifene (a selective estrogen receptor modulator) on the COVID-19 disease module, as described in our network medicine methodologies.10,23

			TABLE 1 **Literature-reported antiviral activities of toremifene** **Chemical structure** / **Antiviral activities**  IC_{50} = ~1 µM (Ebola virus)[16,17] EC_{50} = 12.9 µM (MRES-CoV)[18] EC_{50} = 11.97 µM (SARS-CoV-1)[19] IC_{50} = 3.58 µM (SARS-CoV-2)[20] IC_{50} = 50% inhibitive concentration; EC_{50} = 50% effective concentration
Kogan NE et al arXiv.org https://arxiv.org/abs/2007.00756	An Early Warning Approach to Monitor COVID-19 Activity with Multiple Digital Traces in Near Real-Time	Sistema di allarme rapido per identificare eventuali focolai di COVID 19.	Gli interventi non farmaceutici (NPI) sono stati cruciali nel frenare la COVID-19 negli Stati Uniti (USA). Di conseguenza, rilassando le NPI attraverso una riapertura graduale degli Stati Uniti in mezzo a livelli ancora elevati di suscettibilità COVID-19 potrebbero portare a nuove ondate epidemiche. Questo suggerisce la necessità di un sistema di allarme rapido COVID-19. Qui vengono valutati più flussi di dati digitali come indicatori di allarme rapido di aumento o diminuzione dell'attività COVID-19 a livello statale tra Gennaio e giugno 2020. Vengono stimati i tempi di improvvisi cambiamenti in ogni flusso di dati utilizzando un semplice modello bayesiano che calcola in tempo quasi reale la probabilità di crescita esponenziale o decadimento. L'analisi dell'attività relativa a COVID-19 sui microblog dei social network, ricerche su Internet, software point of-care medico e un modello meccanicistico di metapopolazione, così come la febbre anomalie rilevate da reti di termometri intelligenti, mostra una crescita esponenziale di circa 2- 3 settimane prima di una crescita comparabile nei casi confermati di COVID-19 e 3-4 settimane prima di crescita comparabile dei decessi di COVID-19

			negli Stati Uniti negli ultimi 6 mesi. E' stata anche osservato un decadimento esponenziale nei casi confermati e nei decessi 5-6 settimane dopo l'attuazione di NPI, come misurato da dati anonimi sulla mobilità e aggregati provenienti da telefoni cellulari. Sulla base di questi elementi, viene proposto un indicatore combinato per la crescita esponenziale di più flussi di dati che può contribuire allo sviluppo di un sistema di allarme rapido per i futuri focolai di COVID-19.  Figure 3: Event detection results for pairwise comparisons between COVID-19 proxies and gold standards for US states with available data. (a) Boxplots showing proxy-specific uptrends, or intervals of significant exponential growth relative to deaths, confirmed COVID-19 cases, and Excess ILI. (b) Boxplots showing proxy-specific downtrends. Boxplots indicate the median (central vertical line), interquartile range (vertical lines flanking the median), extrema (whiskers), and outliers (dots); differences between input variable (y-axis) and response variable (title) exceeding 50 days are omitted. Negative differences indicate the input variable event activation preceded the response variable event activation. Deaths, cases, and Excess ILI, as well as the combined measure defined in Figure 2, are also included for purposes of intercomparing gold standards. Boxplots are sorted according to median value and shifted to offset delays in real-time availability. Only the event activations within the first wave are considered; the box plots therefore do not account for subsequent minor activations.
Jeong IK et al Diabetes Research and Clinical Practice	Diabetes and COVID-19: Global and Regional Perspectives	Commentary su COVID-19 in pazienti diabetici	Il diabete è uno dei principali fattori di rischio per progressione clinica in pazienti con COVID-19. I pazienti diabetici sono, infatti, maggiormente vulnerabili alle infezioni a causa dell'iperglicemia, del sistema immunitario compromesso e delle altre comorbidità che

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822720305556			spesso « accompagnano » il diabete come ipertensione, dislipidemia e malattie cardiovascolari. La prevalenza del diabete tra le persone con COVID-19 e la gravità di COVID-19 nei pazienti con diabete variano, a seconda dell'area geografica e dell'età dei pazienti. La percentuale complessiva di soggetti diabetici colpiti da COVID-19 oscilla tra il 5,3% ed il 33,9% in vari studi provenienti da Cina, Corea, Italia e Stati Uniti. In Cina, la prevalenza del diabete nei pazienti con COVID-19 è simile alla prevalenza nazionale del diabete mellito in Cina (pari a circa il 10,9%). Alla luce delle varie casistiche, i pazienti con diabete non sembrano essere più a rischio di sviluppare COVID-19 rispetto alla popolazione generale. Per quanto concerne il dato circa la mortalità da COVID-19 in presenza di diabete, una indagine epidemiologica del CDC cinese, ha osservato che nei pazienti con diabete mellito, la mortalità da COVID-19 è pari al 7,3%, un valore significativamente superiore sia alla mortalità da COVID-19 in pazienti senza comorbidità (0,9%), sia al tasso di mortalità globale (2,3%). Negli Stati Uniti, al 28 marzo 2020, su un totale di 122.653 casi di COVID-19 confermati, il diabete mellito (10,9%) è risultata la condizione più frequentemente riportata tra i casi i cui dati sulle condizioni di salute sottostanti erano disponibili. La percentuale di diabetici tra i casi che hanno portato a un ricovero in terapia intensiva era più elevata (32%) rispetto alla percentuale tra i casi non ospedalizzati (6%) o tra i casi di ricoveri in reparti di degenza ordinaria (24%). Diverse meta-analisi hanno inoltre osservato come l'incidenza del diabete fosse due volte più alta in coloro che hanno poi sviluppato una malattia grave rispetto ai pazienti che hanno avuto una malattia lieve. In conclusione, questi risultati suggeriscono un'associazione tra

			diabete e prognosi sfavorevole e aumento della mortalità in presenza di infezione da SARS-CoV-2. **Highlights** ▯ Diabetes is one of the major risk factors for fatal outcomes from COVID-19. ▯ Patients with diabetes are vulnerable to COVID-19 because of hyperglycemia; impaired immune function; vascular complications, and comorbidities such as hypertension, obesity, and cardiovascular disease. ▯ Even though angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 molecule is a receptor for SARS-CoV-2 viral entry, there is no evidence for the deleterious influence of ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB) medication on the COVID-19 outcomes. It is strongly recommended that ACE inhibitor or ARBs should not be withdrawn without consultation of physician or healthcare provider. ▯ Optimal glucose control is necessary for critically ill patients with diabetes. Also, antidiabetic medications should be individualized according to the degree of hyperglycemia, contraindications, adverse reactions, and severity of COVID-19. ▯ Various online services of glucose management such as remote consultation, wearable monitoring system, and educational tools will be helpful for comprehensive management for patients with diabetes during pandemic period. ▯ South Korea's strategies for favorable outcomes are early recognition, transparent and prompt sharing of information, rapid establishment of extensive diagnostic testing facilities, implementing innovative and aggressive measures for control and preventing community transmission, redesigning the triage and treatment system, mobilizing the necessary resources for clinical care.

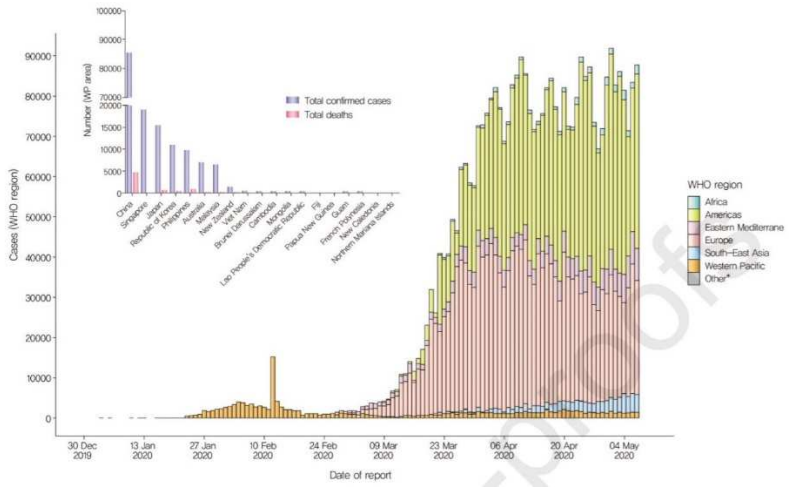
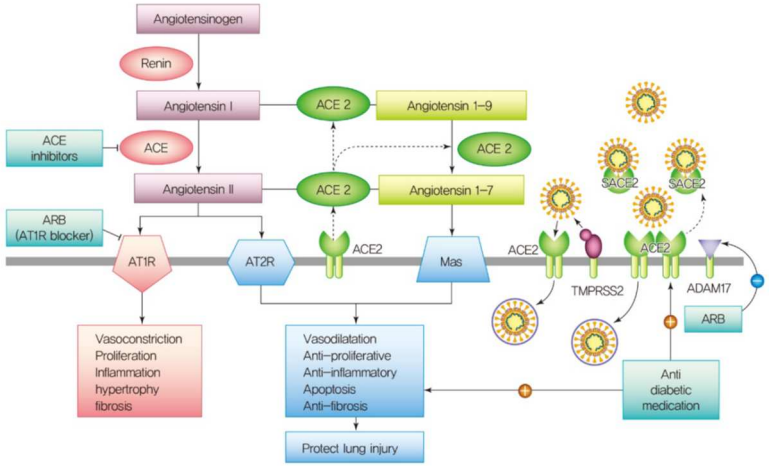
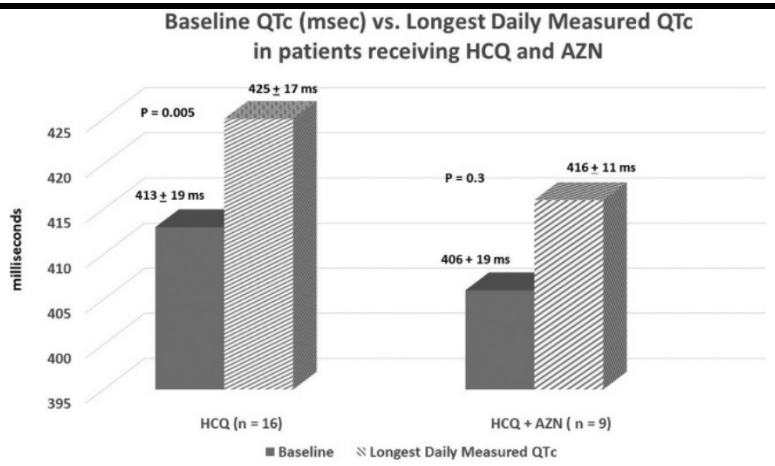


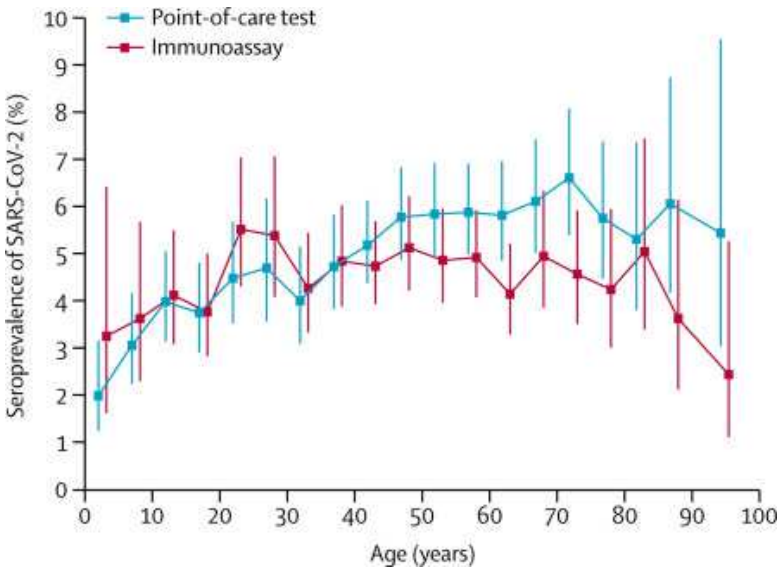
Figure. Number of confirmed COVID-19 cases in the WHO region and Western pacific (WP) area, from 30 December 2019 through 8 May 2020.

			
Samuel S et al Heart Rhythm https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527120306329	INCIDENCE OF ARRHYTHMIAS AND ELECTROCARDIOGRAPHIC ABNORMALITIES IN SYMPTOMATIC PEDIATRIC PATIENTS WITH PCR POSITIVE SARS-CoV-2 INFECTION INCLUDING DRUG INDUCED CHANGES IN THE CORRECTED QT INTERVAL (QTc).	Incidenza di anomalie del ritmo cardiaco in una popolazione pediatrica con COVID-19 trattata con idrossiclorochina	Sono stati inclusi nello studio 36 pazienti, con un'età media di 12,6 anni. Venti (57,5%) erano di sesso maschile. È interessante notare come due terzi dei pazienti, nonostante l'età, presentassero una comorbidità, con oltre un quarto che avevano una patologia ematologica o oncologica. I pazienti hanno presentato sintomi per una media di 5 giorni prima del ricovero e tali sintomi erano così ripartiti: febbre (67%), tosse (36%), dispnea (24%), dolore toracico (6%), mialgia (19%) , cefalea (8%) e sintomi gastrointestinali (31%). Una troponina T elevata è stata osservata in 8/29 (28%); un NT pro-BNP elevato in 6/14 (42,9%). Almeno un ecocardiogramma è stato eseguito su 14 pazienti, 3 dei quali avevano disfunzione ventricolare (frazione di eiezione <55%). L'idrossiclorochina (HCQ) in monoterapia è stata somministrata in 16 (44%) pazienti, una combinazione di HCQ + azitromicina (AZN) in 9 (25%) mentre 11 (31%) pazienti non hanno ricevuto nessuno dei due farmaci. Altri farmaci utilizzati includevano immunoglobuline (3), steroidi (4), remdesivir (2), tocilizumab (2) e anakinra (2). I pazienti sono stati

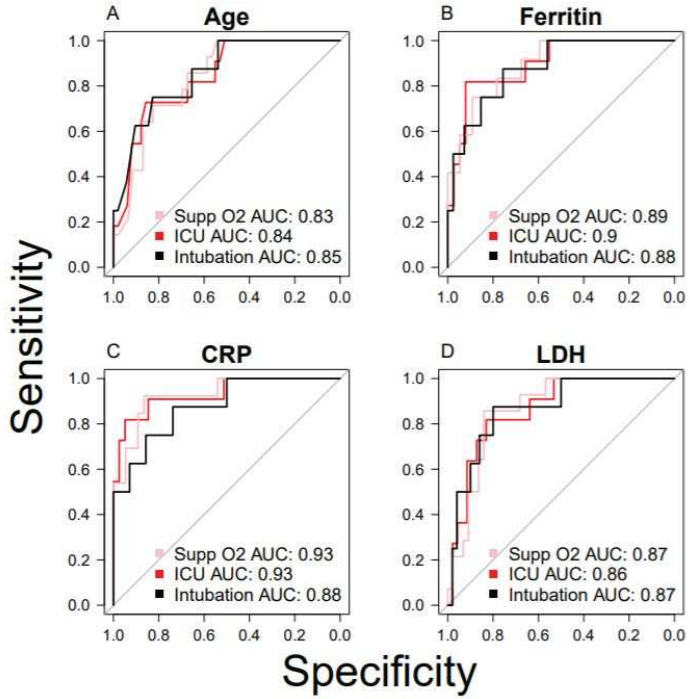
			ricoverati per una media di 15 giorni con 21 (58%) pazienti che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva, dove 12 (33,3%) hanno richiesto supporto inotropo. Un paziente con sindrome di Walker-Warburg e anomalie cerebrali multiple è deceduto per complicanze legate ad una grave insufficienza respiratoria. Ventotto pazienti avevano almeno un elettrocardiogramma a 12 derivazioni e tutti i pazienti sono stati sottoposti a telemetria continua. Dieci pazienti hanno presentato anomalie all'ECG a 12 derivazioni, inclusi complessi QRS a basso voltaggio (18%), ipertrofia ventricolare sinistra (4%), ipertrofia ventricolare destra (4%), deviazione dell'asse sinistro (4%), deviazione dell'asse destro (4 %), variazioni significative del segmento ST (4%). Sei pazienti (17%) avevano aritmie significative; nonostante tutte le aritmie si siano dimostrate auto-limitanti ed emodinamicamente tollerate, una terapia antiaritmica profilattica è stata iniziata in 3 pazienti. Il QTc giornaliero più lungo misurato dopo l'inizio della terapia non era diverso nei pazienti che avevano ricevuto HCN con o senza AZN rispetto a quelli che non avevano ricevuto alcun farmaco (423 + 17msec contro 426 + 16 msec, p = 0,5). Tuttavia, confrontando i valori di baseline con gli intervalli QTc giornalieri più lunghi misurati dopo l'inizio della terapia con HCQ +/- AZN, si è osservato un QTc significativamente più lungo (ma ancora clinicamente normale) in quei pazienti trattati con HCQ in monoterapia (da 413 + 19 msec a 425 + 16 msec, p = 0,005), ma non in quelli trattati con entrambi i farmaci (da 406 + 19 msec a 416 + 11 msec, p = 0,3). In conclusione, in questo studio si è osservato come il trattamento con HCQ porti ad un prolungamento significativo del QTc, benchè non associato ad aritmie in una coorte di pazienti pediatrici.

			
Hoxha A et al Lancet Infectious Diseases https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30560-0/fulltext	Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Belgian long-term care facilities	Prevalenza di SARS-CoV-2 nelle lungodegenze del Belgio	Al 1 luglio 2020, il Belgio ha riportato 61509 casi confermati di infezione da SARS-CoV-2 e 9754 decessi. All'inizio di aprile, il ministero della salute belga ha deciso di attuare una campagna di screening in strutture di lungodegenza. Gli autori hanno effettuato un'analisi trasversale dei dati di questa campagna di screening condotta tra l'8 aprile e il 18 maggio 2020. Sono state testate 280427 persone, di cui 142100 (51%) erano ospiti delle lungodegenze e 138327 (49%) erano operatori. L'età media era di 42 anni per il personale e 85 anni per i residenti. Sono stati riportati dati provenienti da 2074 strutture di lungodegenza, con una mediana di 181 test effettuati per struttura. 8343 (3,0%) soggetti sono risultati positivi, di cui 2953 (2,1%) operatori e 5390 (3,8%) residenti. Dopo aver aggiustato l'analisi per fascia d'età e categoria di appartenenza (operatore vs residente), le probabilità di risultare positivo al test erano più alte per le donne che per gli uomini (odds ratio 1,2, IC al 95% 1,1–1,2) e per gli individui sintomatici rispetto a quelli che erano asintomatici (OR 8,5, 8,0–9,0). Non sono stati segnalati sintomi per 6244 (74,8%, IC 95% 73,9–75,8) soggetti tra i

			8343 risultati positivi, di cui 2185 (74,0%, 72,4–75,6) operatori e 4059 (75,3%, 74,1–76,5) residenti. In conclusione, questa analisi di un'ampia casistica di soggetti analizzati nelle strutture di lungodegenza, ha mostrato un'alta percentuale di casi asintomatici, rafforzando la necessità di implementare campagne di screening di massa per individuare non solo i soggetti sintomatici, ma anche quegli individui che non presentano sintomi.
Pollàn M et al The Lancet https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31483-5/fulltext	Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study	Risultati di indagine di sieroprevalenza su SARS-CoV-2 in Spagna	Dei 66805 partecipanti allo studio, 61075 partecipanti sono stati sottoposti al test point-of-care e 51958 al test sierologico immunoenzimatico. Tra il 27 aprile e l'11 maggio 2020, la sieroprevalenza per l'intero paese è stata del 5,0% (IC 95% 4,7–5,4) dai risultati del test point-of-care e del 4 6% (4,3–5,0) sulla base dei risultati dell'esame immunoenzimatico. I dati presentavano alta variabilità in base alle aree geografiche analizzate : in sette province nella parte centrale della Spagna, tra cui quella di Madrid, la sieroprevalenza è risultata superiore al 10% per entrambe le metodiche. Nelle province lungo la costa, la sieroprevalenza è risultata superiore al 5% solo a Barcellona, con stime di sieroprevalenza simili per entrambi i test. Stratificando per fasce d'età, la sieroprevalenza è stata dell'1,1% nei bambini di età inferiore a 1 anno e del 3% nei bambini di età compresa tra 5 e 9 anni, aumentando con l'età poi fino ad un plateau del 6% nelle persone di età pari o superiore a 45 anni. La sieroprevalenza, risultata simile tra i due sessi, è invece risultata più alta nei comuni più grandi (6,4% in città con almeno 100000 residenti contro 4,2% in quelle con meno di 5000 residenti) ed era più elevata negli operatori sanitari (10,2%) rispetto ad altre categorie professionali. La proporzione di individui asintomatici con un test positivo è risultata rispettivamente del 32,7% e del 28,5% per il point-of-care ed il test immunoenzimatico. Quando si utilizza il test

			immunoenzimatico come riferimento, la sensibilità relativa del test point-of-care è stata complessivamente del 79,6%, variando dal 61,0% in soggetti senza sintomi al 97,2% in soggetti con tampone positivo più di 14 giorni prima. In conclusione, lo studio offre informazioni circa la sieroprevalenza in Spagna, con marcate differenze tra le diverse città. All'interno dello studio, circa un terzo degli individui risultati positivi all'esame sierologico non ha mai presentato sintomi compatibili con COVID-19.  **Figure. Seroprevalence of SARS-CoV-2 by age**
Lee Dickens BS et al CID	Simple 'Rule-of-6' predicts severe COVID-19 disease	Studio su predittori di progressione clinica di COVID-19	Nella loro pratica clinica, gli autori hanno adottato una "regola del 6" che comprende 3 parametri (PCR, ferritina e LDH), misurati nelle prime 48 ore di ricovero, al fine di identificare precocemente i pazienti a rischio di progressione clinica della malattia. Questo score è stato derivato e validato in una coorte di 140 pazienti. I primi 60 pazienti hanno composto la coorte di derivazione (48,3% maschi,

https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa938/5868031			età media 41,7 anni, range 20-69) ; all'interno di questa coorte il 23,3% ha richiesto ossigeno supplementare, il 18,3% trasferimento in terapia intensiva ed il 13,3% ventilazione meccanica. I pazienti che sono peggiorati erano più anziani (p <0,001) ma i predittori più forti sono risultati il valore della ferritina al momento del ricovero (media 663.33 nei soggetti peggiorati rispetto a 208,2 µg / L in pazienti stabili , p = 0,02), il valore della PCR (media 71,83 contro 17,21 mg / L, p = 0,01) ed il valore di LDH (media 738,5 contro 440,1 U / L, p <0,01). In confronto, le determinazioni di ferritina e PCR a 48 ore sono risultate predittori migliori rispetto all'età. L'AUC della ferritina per la supplementazione di ossigeno, il trasferimento in terapia intensiva e l'intubazione era rispettivamente pari a 0,89, 0,90 e 0,88. Inoltre, l'AUC della PCR per gli eventi sopra elencati era rispettivamente 0,93, 0,93 e 0,88. Similmente, anche il valore a 48 ore della LDH è risultato utile predittore di progressione (AUC 0,83-0,85). Gli autori hanno quindi identificato i seguenti cut-off come predittori di deterioramento clinico e trasferimento in terapia intensiva: PCR> 68 mg / L (AUC 0.93), ferritina> 532 µg / L (AUC 0.88) e LDH> 597 (AUC 0.86) . Da quanto sopra, è stata quindi derivata una "Regola del 6" per aiutare nell'identificazione precoce di pazienti COVID-19 a rischio di progressione: ferritina> 600 µg / L, LDH> 600 U / L e PCR> 60 mg / L a 48 ore. Questi parametri sono stati quindi validati in una coorte di validazione di altri 80 pazienti (età media 39,86 anni). Questa "regola del 6" ha dimostrato buone prestazioni nell'identificare i pazienti a rischio di deterioramento in terapia intensiva, ottenendo valori particolarmente elevati di AUC con i suddetti cut-off di PCR, ferritina e LDH (rispettivamente 0,99, 0,88 e 0,90). In sintesi, gli autori hanno superato l'uso della sola PCR come parametro di identificazione di pazienti ad alto rischio di

			progressione clinica, usando uno score composto da 3 parametri con cut-off facilmente memorizzabili. 
Lui Y et al medRxiv.org https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067728v1	Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant	Modello di trasmissione di SARS-CoV-2 in un ristorante a Guangzhou, Cina	Tre famiglie (A, B, C), di cui 10 membri sono stati successivamente trovati positivi a SARS-CoV-2, hanno pranzato al ristorante X in occasione del Capodanno cinese (24 gennaio 2020) in tre tavoli vicini. Si presume che il primo caso confermato (A1) della famiglia A, diagnosticato il 24 gennaio, sia il paziente indice. L'ultimo paziente è stato confermato il 6 febbraio. Le tre famiglie hanno pranzato in momenti diversi ; secondo l'analisi dei video, non vi è stato alcun contatto stretto e/o significativo tra le tre famiglie nell'ascensore o nel bagno. Il tracciamento dei contatti ha identificato 193 clienti nel ristorante, 68 dei quali erano al terzo piano del ristorante X

			contemporaneamente alle famiglie A, B e C, tra cui 57 dipendenti del ristorante : nessuna di queste persone è stata infettata dal virus. Pertanto, solo i 10 clienti del ristorante sono stati infettati : 5 membri della famiglia A, 3 dei 4 membri della famiglia B e 2 dei 7 membri della famiglia C. I tavoli e i clienti sono stati inizialmente classificati in base alla distanza dal tavolo della famiglia A (TA), come tavoli immediatamente prossimi (TB, TC e T18) o tavoli distanziati (Tabelle T4–17). Nessuno degli avventori seduti in tavoli che non fossero TA, TB e TC ha contratto l'infezione. Nel modello proposto dalgi autori, all'interno della zona con le famiglie A, B e C, il flusso d'aria espirata dal paziente indice prima cade al suolo e poi risale, in seguito all'interazione con l'aria più calda e con il getto d'aria del sistema di condizionamento d'aria. Il getto di aria condizionata ad alta velocità trasporta l'aria contaminata all'altezza del soffitto. Al raggiungimento della finestra di vetro sul lato opposto, il getto ripiega verso il basso e ritorna ad un'altezza inferiore. Ad ogni tavolo, i rialzi termici provenienti dal cibo caldo e dalle persone, trasportano l'aria contaminata verso l'alto ed essa ritorna all'unità di condizionamento dell'aria e forma una zona di ricircolo d'aria, definita dagli autori « zona ABC » (Figura). In sintesi, l'analisi epidemiologica, le misurazioni sperimentali in loco del tracciante e le simulazioni del flusso d'aria supportano l'ipotesi che si sia verificata una diffusione aerosolica a corto raggio di SARS-CoV-2 nel ristorante. Questa conclusione ha importanti implicazioni per la pandemia di COVID-19 ; in particolare, sebbene il contatto ravvicinato e l'esposizione a fomiti possa svolgere un ruolo importante nella trasmissione di SARS-CoV-2, la trasmissione aerosolica a corto raggio del virus appare possibile in luoghi affollati e scarsamente ventilati.

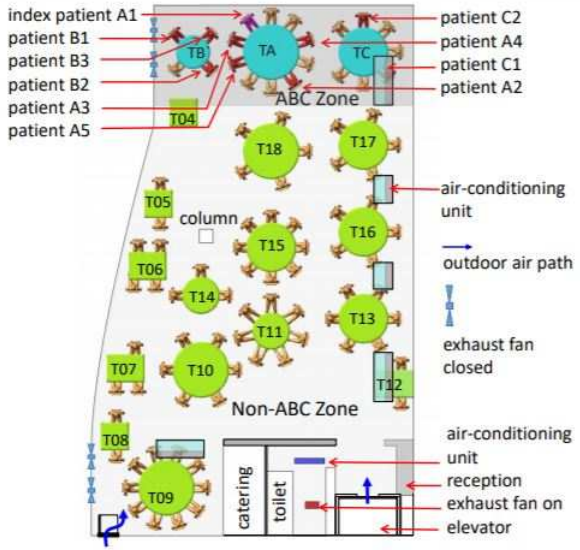
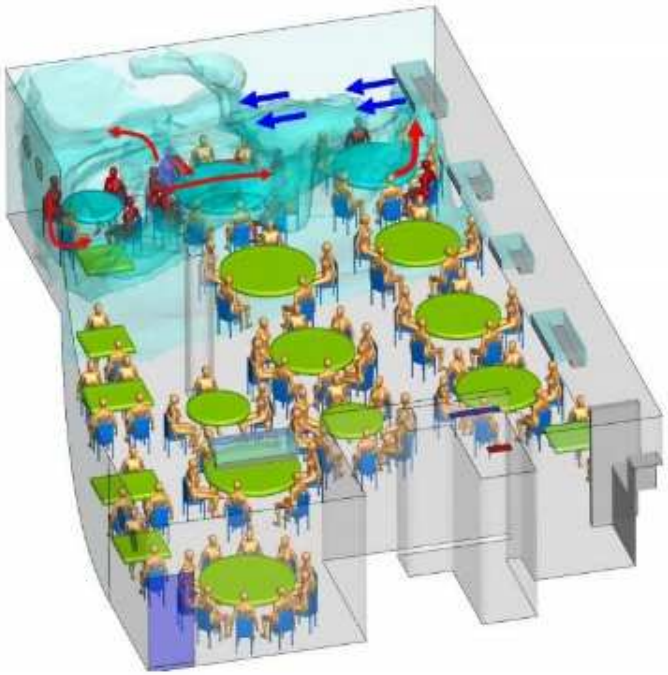
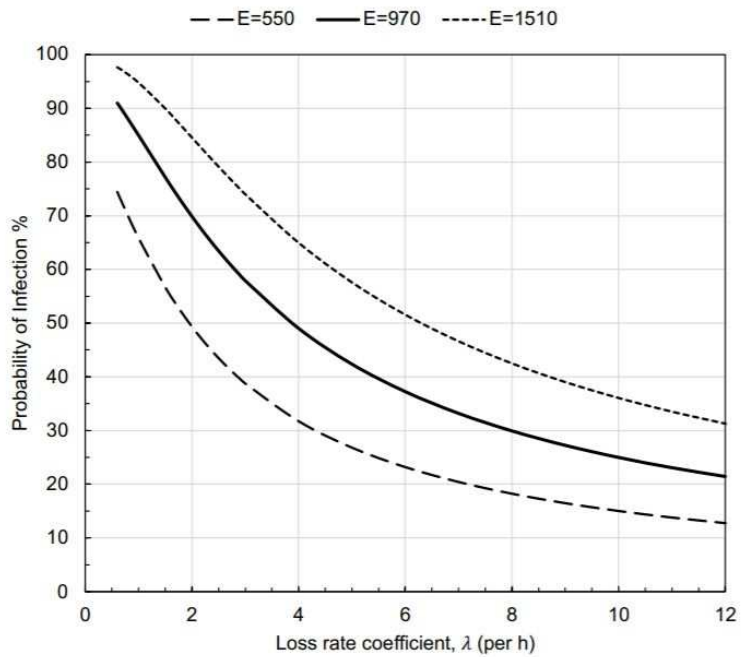
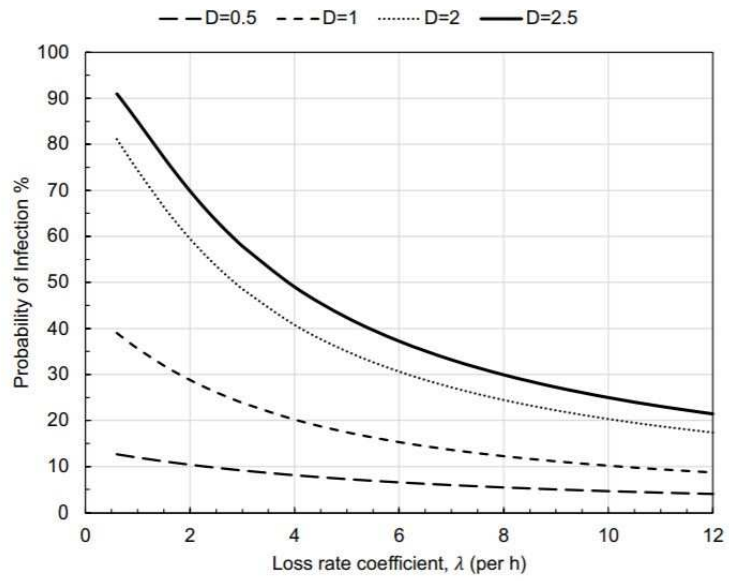


Figure 1. Distribution of SARS-CoV-2 infection cases at tables in Restaurant X. The probable air-flow zones are in dark grey and light grey. Each table is numbered as T#. Eighty-nine patrons are shown at the 18 tables, with one table being empty (T04). Tables TA, TB, and TC are where families A, B and C sat, some of whose members became infected. Patient A1 at TA is the suspected index patient. Patients A2–A5, B1–B3, and C1–C2 are the individuals who became infected. Other tables are numbered as T4–T18. Each of the five air-conditioning units condition a particular zone. Patrons and waiters entered the restaurant floor via the elevator and stairwell, which are connected by the fire door.

			 **Figure 3.** Simulated dispersion of fine droplets exhaled from index Patient A1 (magenta-blue), which are initially confined within the cloud envelope due to the zoned air-conditioning arrangement. The fine droplets eventually disperse into the other zones via air exchange and are eventually removed via the restroom exhaust fan. The ABC zone clearly has a higher concentration of fine droplets than the non-ABC zone. Other infected patients are shown in red and other non-infected in gold color. Only a single human body is used to represent all patrons.
Miller SL et al medRxiv.org	Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley	Alto tasso di attacco secondario potenzialmente correlato a trasmissione aerosolica di SARS-CoV-2	Quando il coro della Skagit Valley (SVC) si è riunito la sera del 10 marzo 2020, una persona che partecipava alle prove presentava sintomi simil-influenzali che erano iniziati 3 giorni prima; quella persona è successivamente risultata affetta da COVID-19 ed è

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.15.20132027v2	Chorale superspreading event		considerata il "caso indice". L'SVC ha 122 membri, ma solo 61 hanno partecipato alle prove il 10 marzo ; tra i 61 partecipanti alle prove, 53 casi in totale sono stati successivamente identificati (incluso il caso indice), con 33 casi confermati mediante tampone nasofaringeo e 20 non confermati ma ritenuti casi probabili sulla base dei sintomi e del tempo di insorgenza degli stessi. Tenendo conto del presunto caso indice, il tasso di attacco di infezione secondaria è quindi compreso tra 32/60 e 52/60, o 53-87%. Durante le prove sono state prese precauzioni per scongiurare la diffusione di COVID-19, incluso l'uso di disinfettante per le mani, nessun abbraccio o stretta di mano. L'inalazione di aerosol respiratorio ha probabilmente rappresentato il principale meccanismo di trasmissione dell'infezione in questa occasione, poiché è improbabile che altre modalità di trasmissione spieghino l'alto tasso di attacco secondario. Ad esempio, sembra impossibile che tutti i partecipanti abbiano toccato la stessa superficie del caso indice. Inoltre, i partecipanti alle prove hanno affermato di aver prestato molta attenzione a ridurre al minimo il contatto interpersonale. Il caso indice ha trascorso un tempo prolungato durante le prove in compagnia di un numero ristretto di partecipanti alle prove, avendo solo contatti brevi e accidentali con gli altri coristi. Per tali ragioni, il rischio di contagio dovuto a contatti ravvicinati sembrerebbe essere basso, considerando che si ritiene che ci sia stato solo un caso indice e che sarebbe stato seduto in prossimità di solo una piccola parte degli altri membri del coro. Se la trasmissione per contatto ravvicinato e/o fomiti fosse stata effettivamente la modalità dominante di trasmissione, il tasso di attacco secondario sarebbe dovuto essere molto più basso rispetto a quanto osservato (53-87%). Ci si aspetterebbe anche che i casi secondari riguardassero prevalentemente gli individui più vicini al caso indice ; invece, questi sono risultati distribuiti in modo omogeneo all'interno della stanza. I

			risultati indicano un tasso di emissione dell'ordine di mille quanti per ora (media 970 [680-1190] quanti all'ora) e dimostrano che il rischio di infezione è modulato dalle condizioni di ventilazione, grado di occupazione della stanza e durata dell'esposizione ad individui infettivi.  **Figure 1. Probability of infection for each rehearsal participant as a function of loss rates for varying airborne quanta emission rates (E, q h-1). Infection probability is plotted for the predicted mean emission rate (970 q h-1) and the 10thand 90th percentile emission rates (550 and 1510 q h-1, respectively.) A rehearsal duration of 2.5 hours, an indoor volume of 810 m3 and a volumetric breathing rate of 1.0 m3 h-1 were assumed**

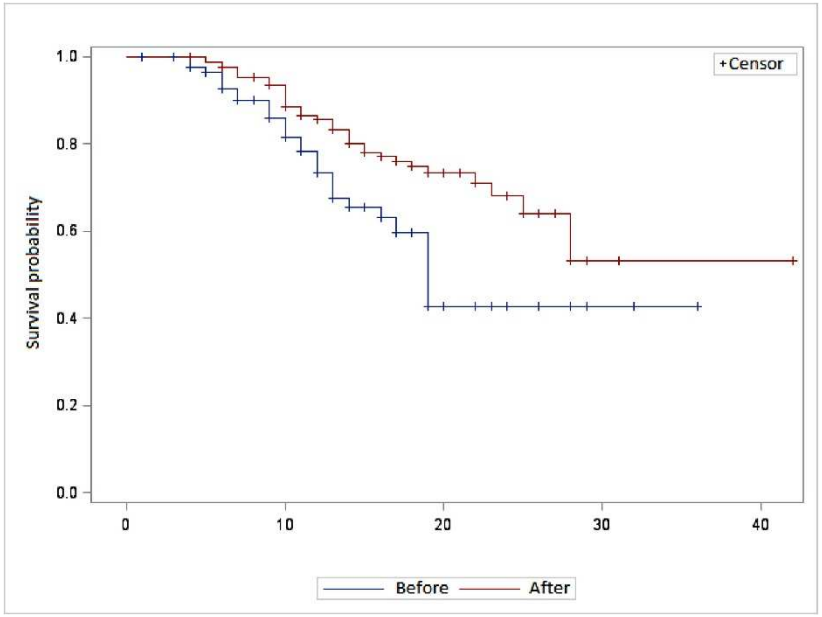
			 **Figure 2. Probability of infection as a function of loss rates for varying event duration (D, h). A mean emission rate (970 q h-1) and constant volumetric breathing rates of 1.0 m3 h-1 were assumed.**
Goldman E et al Lancet Infectious Diseases https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30561-2/fulltext	Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites	Commentary sul reale rischio di trasmissione rappresentato dai fomiti	Sulla base di studi che sono poco applicabili agli scenari della vita reale, è stato assunto un rischio clinicamente significativo della trasmissione di SARS-CoV-2 da parte di fomiti (superfici o oggetti inanimati). Lo studio che ha riscontrato la più lunga permanenza (6 giorni) di SARS-CoV sulle superfici è stato condotto ponendo un campione virale molto ampio (10^7 particelle virali) sulla superficie da testare. Un altro studio, che ha osservato una permanenza di 4 giorni, ha usato un campione altrettanto grande (10^6 particelle virali) sulla superficie. Nessuno di questi studi presenta scenari affini alla pratica clinica ; benchè non siano reperibili misurazioni della carica virale di SARS-CoV-2 nelle goccioline di aerosol dei pazienti, è stata misurata la quantità di RNA del virus dell'influenza negli aerosol, con una concentrazione equivalente a 10–100 particelle

			virali in una gocciolina, con ancora meno particelle virali in grado di replicarsi se poste in coltura. Al contrario, uno studio ha osservato come il coronavirus 229E sia in grado di sopravvivere solo per 3 ore ed il coronavirus OC43 solo per 1 ora, dopo l'essiccazione su varie superfici tra cui alluminio, guanti chirurgici in lattice sterili e spugne sterili. Secondo l'autore, la probabilità di trasmissione attraverso superfici inanimate è molto bassa, e solo in rari casi in cui una persona infetta tossisce o starnutisce su una superficie e qualcun altro tocca quella superficie subito dopo (entro 1-2 ore). Sebbene la disinfezione periodica delle superfici e l'uso dei guanti siano precauzioni ragionevoli, specialmente negli ospedali, è possibile che i fomiti che non sono stati in contatto con soggetti infettivi per molte ore non comportino un rischio concreto di trasmissione in contesti non ospedalieri.
Merkler AE et al JAMA Neurology https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2768098	Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza	Rischio di ictus ischemico in pazienti con COVID-19	Tra il 4 marzo ed il 2 maggio 2020, sono stati analizzati 1916 pazienti con COVID-19; l'età mediana era di 64 anni, 1111 (57%) erano uomini. I principali sintomi riportati erano dispnea (1358 [71%]), tosse (1297 [68%]) e febbre (1275 [67%]). C'erano 330 pazienti con forma grave di COVID-19 (17%), che hanno necessitato di ventilazione meccanica. Dei 1916 pazienti con COVID-19, 31 pazienti (1,6%; IC 95%, 1,1% -2,3%) hanno avuto un ictus ischemico acuto. L'intervallo di tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi di COVID-19 e la diagnosi di ictus è stata di 16 giorni. L'età media dei pazienti con ictus ischemico era di 69 anni. Più di un terzo degli ictus ischemici (11 [35%]) si sono verificati in pazienti con forma grave di COVID-19 e sottoposti a ventilazione meccanica. Il punteggio mediano dello score NIH-STROKE era 16. I pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di ictus ischemico acuto erano significativamente più anziani e in media avevano più fattori di rischio per ictus, indici di flogosi più elevati ed una forma di COVID-

			19 più severa rispetto ai pazienti senza ictus ischemico. Il paziente più giovane con ictus ischemico nella coorte aveva 51 anni. Il valore mediano del D-dimero iniziale iniziale era di 1.930 µg / mL nei pazienti con ictus ischemico vs 0,682 µg / mL nei pazienti senza ictus ischemico (P = 0.01). Tra i pazienti con ictus ischemico acuto, la trombolisi endovenosa è stata stata effettuata in 3 pazienti (10%) e la trombectomia meccanica in 2 pazienti (7%). La mortalità ospedaliera è stata del 32% tra i pazienti con COVID-19 ed ictus ischemico contro il 14% tra i pazienti con COVID-19 senza ictus ischemico (P = 0,003). E' stata poi analizzata una coorte « di controllo », composta da 1486 pazienti con diagnosi di influenza (osservati tra il 1 gennaio 2016 ed il 31 maggio 2018). La loro età media era di 62 anni, 663 (45%) erano uomini. Sintomi compatibili con malattia respiratoria virale erano presenti in 1427 pazienti (96%), tra cui i più comuni erano tosse (1188 [80%]), febbre (833 [56%]) e dispnea (553 [37%]). 48 pazienti (3%) hanno presentato una malattia severa, che ha necessitato di ventilazione meccanica. Dei 1486 pazienti con influenza, 3 pazienti (0,2%; IC 95%, 0,0% - 0,6%) hanno avuto un ictus ischemico acuto. I pazienti con COVID-19 hanno mostrato maggiori probabilità di avere un ictus ischemico acuto rispetto ai pazienti con influenza (OR 8,1; IC al 95%, 2,5-26,6). Il risultato si è conferamto dopo aver corretto l'analisi per età, sesso e etnia (OR, 7,6; IC al 95%, 2,3-25,2). In conclusione, in questo studio la percentuale di pazienti con COVID-19 che hanno presentato un ictus ischemico è risultata superiore alla percentuale osservata in pazienti sono stati ricoverati in ospedale con influenza.
Shi D et al Journal of Infectious Diseases	Clinical characteristics and factors associated with long term viral excretion in	Studio su fattori associati a prolungato shedding virale	Un totale di 99 pazienti con infezione da SARS CoV 2 è stato incluso in questo studio, condotto dal 19 gennaio al 17 febbraio 2020. Durante il ricovero, 61 pazienti (61,6%) hanno negativizzato il tampone nasofaringeo (gruppo negativo), mentre 38 pazienti

https://academic.oup.com/jid/article/doi/10.1093/infdis/jiaa388/5866521	patients with SARS CoV 2 infection: a single center 28 day study		(38,4%) sono stati dimessi dopo aver constatato la persistente positività del tampone (gruppo positivo). Complessivamente, il 61,6% dei pazienti era di sesso maschile, l'età media della coorte era di 54 anni ed il 22,2% dei pazienti aveva un'età >65 anni. L'età media dei pazienti nel gruppo positivo era significativamente maggiore rispetto a quelli nel gruppo negativo (61,5 vs 50; P <0,01). Il numero di pazienti anziani (> 65 anni) nel gruppo positivo era significativamente più alto (P <0,01). Ipertensione (n = 36, 36,4%) e diabete mellito (n = 16,16,2%) sono state le comorbidità più comuni tra i pazienti con COVID 19. I markers infiammatori come PCR (P = 0,01) e procalcitonina (P = 0,01) dei pazienti persistentemente positivi al virus erano significativamente più elevati rispetto a quelli dei pazienti del gruppo negativo. Solo 1 paziente (1,6%) ha negativizzato il tampone entro 5 giorni, 9 pazienti (14,7%) entro 10 giorni e 49 (80,3%) entro 20 giorni dall'esordio della malattia. Inoltre, un piccolo sottogruppo di 12 pazienti con COVID-19 presentava livelli rilevabili del virus fino a 30 giorni dall'esordio dei sintomi. Il tempo mediano di persistenza dello shedding virale è stato di 16 giorni ; il gruppo positivo ha mostrato un tempo di shedding virale mediano di 19 giorni, che era significativamente più lungo di quello nel gruppo negativo (mediana 15, P = 0,002). Tra i 99 pazienti COVID 19, un totale di 30 (30,3%) sono stati trasferiti in terapia intensiva ed i pazienti nel gruppo positivo presentavano un tasso più alto di ricovero in terapia intensiva rispetto al gruppo negativo (52,6% vs. 16,4%, P <0,01). La durata mediana della permanenza in terapia intensiva per i 30 pazienti è stata di 7,5 giorni, con differenze significative tra il gruppo positivo e quello negativo (8,5 vs 4 giorni, P <0,01). Rispetto al gruppo negativo, il gruppo positivo ha necessitato più frequentemente di ventilazione meccanica (26,3% vs. 3,3%, P <0,01). Inoltre, tutti i pazienti sottoposti a ECMO appartenevano al gruppo positivo (15,8% vs. 0%,

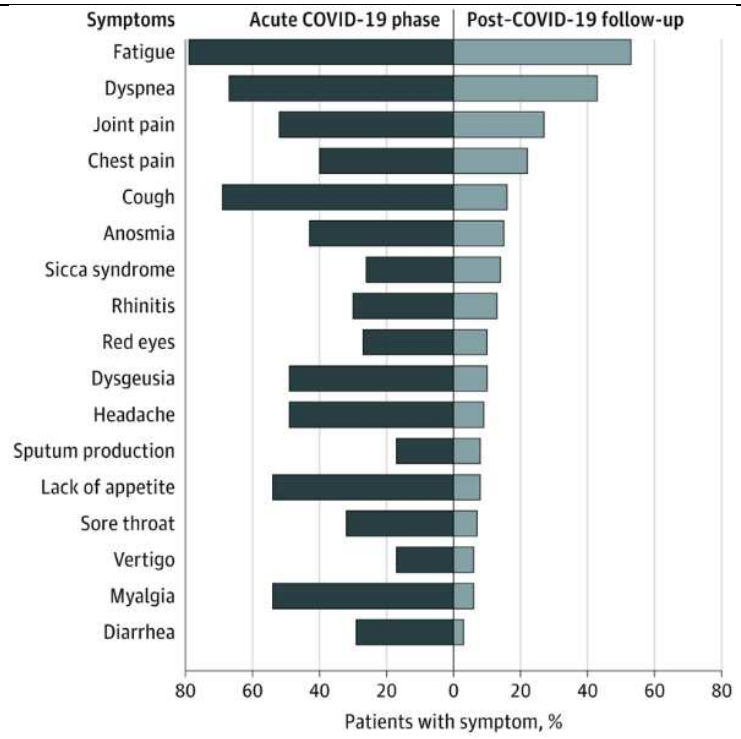
			P <0,01). Ad una analisi multivariata, il sesso maschile (HR, 0,58 [IC 95%, 0,35 0,98]), l'uso di immunoglobuline (HR, 0,42 [IC 95%, 0,24 0,76]), lo score APACHE II (HR, 0,89 [IC 95% 0,84 0,96]) e la conta linfocitaria (HR 1.81 [IC 95%, 1,05 3,1] 3,1]) sono risultati fattori indipendenti associati alla persistente positività dell'esame molecolare per SARS CoV 2. In conclusione, lo studio analizza i predittori di prolungato shedding virale ; terapia corticosteroidea e/o terapia antivirale non hanno influenzato tale parametro.
Bani-Sadr F et al IJAA https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920302478	Corticosteroid therapy for patients with CoVID-19 pneumonia: a before-after study	Studio su efficacia della terapia corticosteroidea in COVID-19	Tra il 3 marzo e il 14 aprile 2020, sono stati arruolati 257 pazienti con CoVID-19; ai fini dello studio sono stati considerati 2 periodi: il primo, dal 3 al 20 marzo, corrispondeva al periodo "precedente" (85 pazienti), durante il quale la terapia con corticosteroidi non era raccomandata. Il secondo periodo comprendeva dal 26 marzo al 14 aprile 2020 (periodo "successivo", 172 pazienti), quando la terapia con corticosteroidi era ampiamente utilizzata. La durata media del follow-up è stata di 16,0 giorni ed è stata simile tra i periodi (p = 0,92). Il "periodo successivo", e quindi la terapia corticosteroidea, in analisi bivariata, non è risultato associato ad un minor rischio di morte (hazard ratio (HR) = 0,86; p = 0,62), mentre invece l'associazione risultava significativa in multivariata corretta per età, National Early Warning score e grado di istituzionalizzazione (HR = 0,47; p = 0,04). Il "periodo successivo" è stato associato a un minor rischio di ricovero e / o morte in terapia intensiva prima dell'ammissione in terapia intensiva mediante analisi bivariate (HR = 0,25; IC al 95% = 0,11-0,55) e analisi multivariata adattate per età, National Early Warning score e grado di istituzionalizzazione (HR = 0,37 IC 95% 0,21 - 0,64; p = 0,0005). In conclusione, questi dati preliminari supportano l'avvio di studi clinici per testare l'efficacia e la sicurezza dei corticosteroidi durante la fase infiammatoria di

			CoVID-19 e possono potenzialmente portare a un cambiamento nelle raccomandazioni sul trattamento.  **Fig. Kaplan Meier curves for ICU admission and/or death before ICU admission between patients "before" and "after" implementation of corticosteroids for CoVID-19 pneumonia in Reims University Hospital**
Mei Q et al Lancet Infectious Diseases https://www.thelancet.com/journals/laninf/articl	Assessment of patients who tested positive for COVID-19 after recovery	Dati di follow-up su pazienti dimessi con COVID-19	In questo ospedale di Wuhan, 651 pazienti sono stati dichiarati guariti dal COVID-19 tra l'11 gennaio ed il 1 aprile 2020 (tutti i pazienti avevano 2 tamponi negativi consecutivi). Durante il follow-up, 23 (3%) su 651 pazienti sono risultati positivi ad un nuovo tampone per SARS-CoV-2 in occasione di una visita di controllo. L'età media di questi pazienti nuovamente positivi era di 56 anni, con leggermente più donne (12 [52%] su 23 pazienti) rispetto agli uomini (11 [48%]). Il tempo mediano trascorso dalla dimissione ad un nuovo test positivo è stata di 15 giorni. La durata mediana da un test positivo al ricovero in ospedale è stata di 1,5 giorni. Al

e/PIIS1473-3099(20)30433-3/fulltext			momento del test positivo, un test point-of-care per immunoglobuline virali anti-SARS-CoV-2 ha mostrato che sette pazienti (30%) erano positivi sia per le IgM che per le IgG, mentre cinque (22%) erano IgG- positivo ma IgM negativo; i restanti 11 pazienti (48%) erano negativi per entrambi gli anticorpi. Tra questo gruppo positivo al test, 15 pazienti (65%) erano asintomatici al momento del test, mentre otto (35%) presentavano almeno un sintomo compatibile con COVID-19. In particolare, sei pazienti (26%) hanno presentato febbre, due (9%) hanno avuto tosse, uno (4%) ha riferito affaticamento, una dispnea (4%) e uno (4%) dolore al torace. Al momento del censor del follow-up (4 aprile 2020) tutti e 23 i pazienti con un nuovo test positivo erano vivi, 18 (78%) si erano ripresi e sono stati nuovamente dimessi dall'ospedale, quattro (17%) sono rimasti in ospedale per cure mediche aggiuntive e una (4%) è rimasta a casa in autoisolamento. In conclusione, questo risultato come, tra i pazienti con un nuovo test positivo, il 52% aveva anticorpi anti-virali IgG e il 30% aveva anticorpi IgM, suggerendo un riconoscimento parziale del sistema immunitario di SARS-CoV-2.
Yang BY et al JAMA Network Open https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2767993	Clinical Characteristics of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Receiving Emergency Medical Services in King County,Washington	Caratteristiche cliniche di pazienti COVID che hanno necessitato di intervento del servizio di assistenza territoriale.	Dal 1 febbraio 2020 al 18 marzo 2020, sono stati ricoverati 775 pazienti con COVID-19 nella Contea di King, USA. Di questi, il servizio di assistenza territoriale (EMS) è intervenuto per 124 pazienti (16,0%): un totale di 66 pazienti (53,2%) erano donne e l'età media era di 75,7 anni. Un totale di 56 pazienti (46,0%) erano residenti in strutture di lungodegenza e 47 (37,9%) presentavano 3 o più comorbidità, tra cui quelle più comuni erano ipertensione (44 [35,4%]), malattie cardiache (41 [33,1%]), malattie polmonari (26 [21,0%]), diabete (25 [20,2%]) e demenza (23 [18,5 %]).

			I motivi più comuni per cui veniva contattato l'EMS erano : malattia di origine sconosciuta (41 [27,9%]), difficoltà respiratoria (25,2%), trauma (15,0%). I sintomi più frequenti riportati dalla documentazione EMS sono stati febbre (68 [46,2%]), seguiti da dispnea (64 [43,5%]), affaticamento (59 [40,1%]), tosse (43 [29,3%]) e stato mentale alterato (41 [27,9%]). Sono stati osservati sintomi gastrointestinali, tra cui nausea e/o vomito (14 [9,5%]) e diarrea (9 [6,1%]). Diminuzione del livello di coscienza, verificato mediante Glasgow Coma Scale, era presente in 29 su 108 pazienti (26,9%), mentre l'ipotensione al ricovero è stata osservata in 16 su 134 casi (11,9%). Un totale di 49 pazienti (33,3%) ha necessitato di ossigenoterapia e/o supporto ventilatorio. Rispetto a coloro che non risiedevano in una struttura di lungodegenza, i pazienti di una struttura a lungo termine erano più anziani (età media, 80,7 anni contro 71,4 anni; P <0,001), più frequentemente presentavano un punteggio di Glasgow Coma Scale inferiore a 15 (22 su 53 [41,5%] contro 7 su 55 [12,7%]; P <0,001) e tachipnea manifestata più spesso (27 su 58 incontri [46,6%] vs 15 su 73 incontri [20,5%]; P = 0,002). La mortalità complessiva nella coorte è stata del 52,4% (65 su 124) al 1 giugno 2020. La mortalità è risultata maggiore tra quei pazienti residenti in una struttura di assistenza a lungo termine (41 su 56 [73,2%] contro 24 su 68 [35,3%]; P <0,001). In conclusione, lo studio dimostra il ruolo dei servizi di assistenza territoriale nel gestire i pazienti COVID ; particolare enfasi viene posta sugli ospiti delle lundogenze, i quali presentano un più elevato rischio di mortalità.
Carfì A et al JAMA	Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19	Persistenza dei sintomi di COVID-19 in pazienti microbiologicamente guariti	A partire dal 21 aprile 2020, la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, ha istituito un servizio di DH post-COVID per le persone dimesse dall'ospedale e guarite da COVID-19. Sono stati inclusi nell'analisi 143 pazienti tra quelli seguiti presso il

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351?resultClick=1			suddetto DH. L'età media era di 56,5 anni (intervallo, 19-84 anni) e 53 (37%) erano donne. Tutti i pazienti arruolati nello studio avevano due tamponi nasofaringei negativi per SARS-CoV-2 più un terzo tampone effettuato in occasione del primo accesso presso il DH, anch'esso negativo. Durante il ricovero, il 72,7% dei partecipanti aveva presentato un quadro di polmonite interstiziale. La durata media della degenza in ospedale è stata di 13,5 giorni; 21 pazienti (15%) hanno necessitato di ventilazione non invasiva e 7 pazienti (5%) di ventilazione meccanica. I pazienti sono stati valutati dopo un lasso di tempo media di 60,3 giorni dall'insorgenza dei primi sintomi di COVID-19; ciononostante, al momento della valutazione in DH, solo 18 (12,6%) pazienti erano completamente privi di qualsiasi sintomo correlato a COVID-19, mentre il 32% lamentava la persistenza di 1 o 2 sintomi e il 55% ne aveva 3 o più. Un peggioramento della qualità della vita (valutato tramite appositi questionari) è stato osservato nel 44,1% dei pazienti. La figura mostra che un'alta percentuale di individui ancora riferiva astenia (53,1%), dispnea (43,4%), dolori articolari (27,3%) e dolore toracico (21,7%). In conclusione, questo studio ha osservato che nei pazienti che si erano ripresi da COVID-19, l'87,4% riferiva la persistenza di almeno 1 sintomo, in particolare affaticamento e dispnea.

			 **Figure. COVID-19–Related Symptoms**
Rokadiya S et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30466-7/fulltext	COVID-19: Outcomes of patients with confirmed COVID-19 re-admitted to hospital.	Outcome di pazienti dimessi e poi nuovamente ricoverati per COVID-19	Presso l'ospedale promotore dello studio, sono stati eseguiti 2275 esami molecolari per SARS-CoV-2 su 1911 pazienti, 729 dei quali (38%) sono risultati positivi e ricoverati, 391 dei quali sono stati dimessi. Di questi, 39 pazienti si sono nuovamente presentati presso il pronto soccorso dell'ospedale e 25 di questi hanno necessitato di ricovero. L'età media del pazienti ri-ammessi era più alta (73 anni) rispetto ai pazienti dimessi e non tornati (59 anni); per quanto riguarda la distribuzione dei sessi, il sesso maschile rappresentava il 60% (15/25) nel gruppo di riammissione contro il 58,8% (429/729) nel totale dei pazienti COVID-19. Tra i pazienti riammessi, due hanno richiesto trasferimento in terapia intensiva e tre sono

			deceduti. Nel gruppo dei pazienti nuovamente ricoverati, il tempo medio tra la dimissione e il nuovo ricovero è stato di 10 giorni e 13/25 pazienti (52%) riferivano dispnea. La saturazione di ossigeno mediana (SpO2) alla riammissione era pari a 90,5% e persino inferiore nei pazienti che presentavano dispnea (82%), nonostante la SpO2 mediana al momento della prima dimissione fosse del 94%. Per quanto concerne i markers di flogosi, la PCR è risultata più alta nei pazienti con dispnea (76 mg/L) rispetto al totale dei pazienti riammessi (45 mg/L). Circa il 50% delle radiografie del torace hanno documentato alterazioni compatibili con COVID al momento del nuovo ricovero, il 57,1% nel sottogruppo con dispnea. 6/13 (46%) pazienti con dispnea sono stati sottoposti a TC del torace ed uno di loro ha ricevuto diagnosi di embolia polmonare. In conclusione, questo è uno dei primi studi a esaminare l'outcome di pazienti con COVID-19 nuovamente ricoverati in ospedale. Il dato sulla mortalità e la bassa mediana di SpO2 nei pazienti riammessi è preoccupante e necessitano di approfondimenti per meglio valutare la prognosi dei pazienti con sintomi recrudescenti.
Sigel K et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa880/5864410	Covid-19 and People with HIV Infection: Outcomes for Hospitalized Patients in New York City	Studio di coorte su pazienti con infezione da HIV e COVID-19	Dei 4.402 pazienti ricoverati in ospedale durante il periodo di studio per COVID-19, 88 (2%) erano affetti da infezione da HIV (PWH). L'età media dei PWH era 61 anni e la maggior parte era di etnia afroamericana (40%) o ispanica / latina (30%). Coerentemente con quanto osservato nelle grandi coorti degli studi su HIV, i PWH presentavano una maggiore percentuale di fumatori (55% contro il 23%; p <0,001) e pazienti comorbidi rispetto a controlli HIV-negativi demograficamente simili, in particolare per quanto riguarda BPCO (10% vs. 3%; p <0,001), cirrosi epatica (6% vs. 2%; p = 0,02) e pregressa malattia oncologica (17% vs. 6%; p = 0,001). I PWH ed i pazienti sieronegativi presentavano una gravità di COVID-19 simile al momento del ricovero, misurata in base alla necessità di

			supplementazione di ossigeno (P = 0,15). Tutti i pazienti con HIV ricoverati erano in terapia antiretrovirale ; la maggior parte (78%) riceveva regimi basati su inibitori dell'integrasi. La maggioranza (58%) dei pazienti presentava una conta di linfociti CD4+ >200 cellule / mm3. I parametri di laboratorio al momento del ricovero erano simili per PWH e pazienti sieronegativi, ad eccezione di un valore di ferritina inferiore (p = 0,002) ed una minor conta leucocitaria (p = 0,02) nei PWH. Non sono state osservate differenze nel tasso di trasferimento in terapia intensiva nella coorte; il 18% dei PWH ha richiesto ventilazione meccanica e il 21% è deceduto durante il follow-up rispetto al 23% e 20% dei pazienti sieronegativi. Gli autori hanno osservato un tasso di mortalità simile nei due gruppi (p = 0,94). L'infezione da HIV non è risultata significativamente associata a rischio di morte nell'analisi multivariata dopo aggiustamento per dati demografici, BPCO, fumo, livello di ferritina al basale e conta dei globuli bianchi al basale. In analisi univariata, i PWH deceduti avevano meno probabilità di essere trattata con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) rispetto a quelli che non sono deceduti durante il ricovero (89% contro 99%; p = 0,04). Anche i PWH con PCR e procalcitonina più elevati al momento del ricovero presentavano un maggior rischio di mortalità intraospedaliera (entrambi p <0,008). In conclusione, lo studio non ha evidenziato differenze nell’outcome di COVID-19 tra pazienti con infezione da HIV e pazienti sieronegativi.

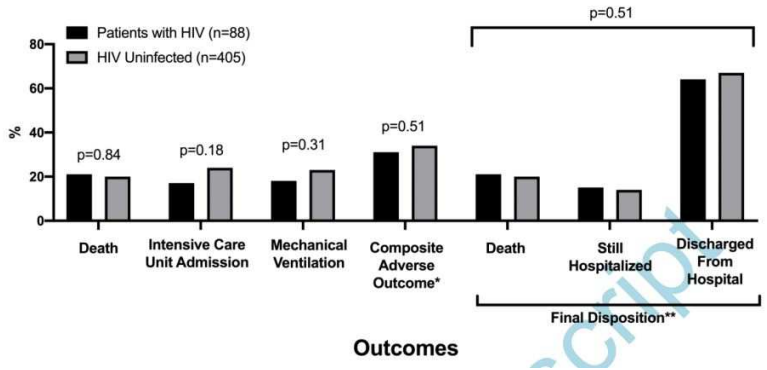


Figure 1. Major outcomes for people with HIV (PWH) and matched comparators hospitalized in New York City with COVID-19. (*Composite outcome including death, intensive care unit admission or mechanical ventilation; **Mutually exclusive categorical outcomes)

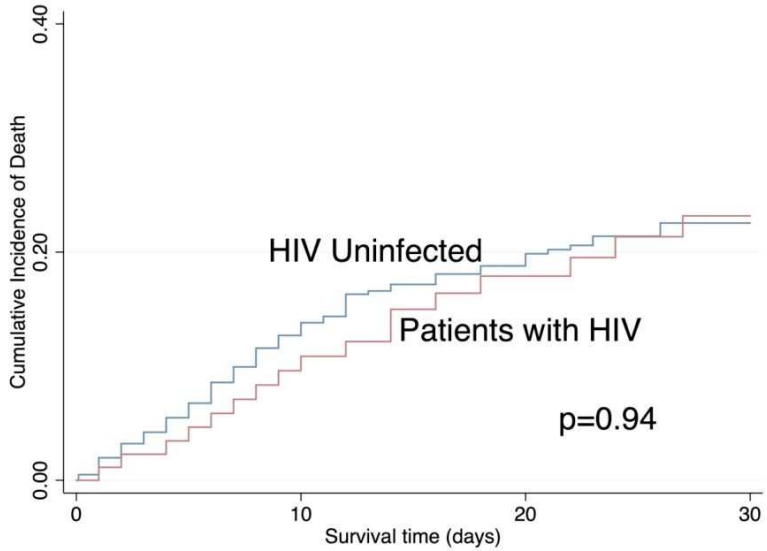
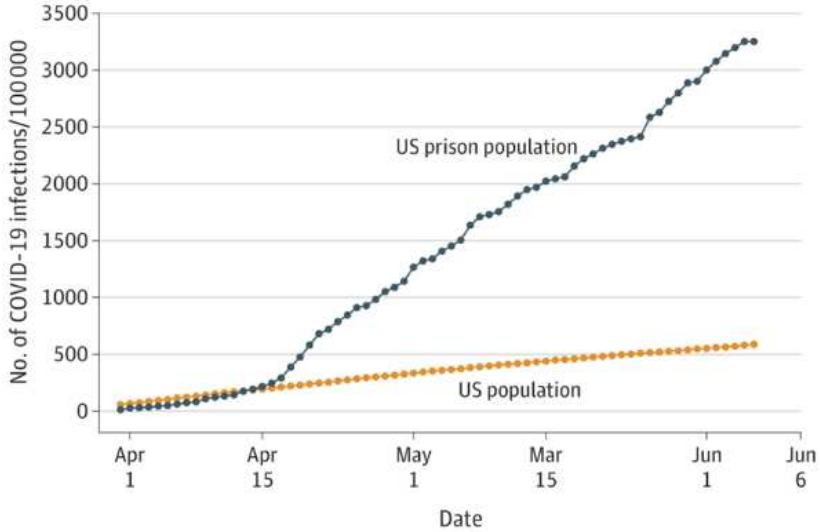


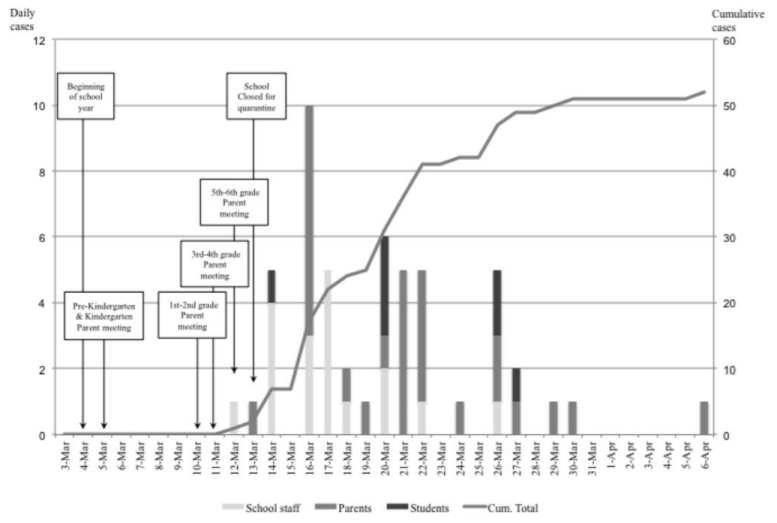
Figure 2. Cumulative incidence of death comparing PWH to matched uninfected comparators during COVID-19 pandemic, March-April 2020 in New York City

Saloner B et al JAMA https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768249?resultClick=1	COVID-19 Cases and Deaths in Federal and State Prisons	Incidenza e mortalità di COVID-19 nel sistema carcerario americano	Al 6 giugno 2020, sono stati registrati 42’107 casi di COVID-19 e 510 decessi tra 1’295’285 detenuti, con un tasso di incidenza di 3’251 per 100’000 detenuti. Considerando che il tasso di incidenza di COVID-19 all’interno della popolazione generale americana è pari a 587 casi per 100’000 abitanti, il tasso di incidenza tra i detenuti risulta 5,5 volte superiore. Il tasso di mortalità correlato a COVID-19 nelle carceri è risultato pari a 39 morti per 100’000 detenuti, un valore superiore al tasso di mortalità all’interno della popolazione generale statunitense, pari a 29 decessi ogni 100'000 abitanti. Tuttavia, gli individui di età pari o superiore a 65 anni costituivano una percentuale inferiore della popolazione carceraria rispetto alla popolazione statunitense (3% vs 16%, rispettivamente) e rappresentavano l'81% dei decessi COVID-19 nella popolazione statunitense. Il tasso di mortalità corretto nella popolazione carceraria era 3,0 volte superiore a quanto ci si aspetterebbe se le distribuzioni di età e sesso degli Stati Uniti e della popolazione carceraria fossero uguali. La figura mostra il numero di diagnosi quotidiane di COVID-19 nelle carceri statali e federali e nella popolazione degli Stati Uniti dal 31 marzo 2020 al 6 giugno 2020. Il tasso di incidenza di COVID-19 era inizialmente inferiore nelle carceri, ma in data 14 aprile ha poi superato quello della popolazione generale americana. Il tasso medio di crescita giornaliera dei casi è risultato pari all'8,3% al giorno nelle carceri e del 3,4% al giorno nella popolazione degli Stati Uniti. In conclusione, lo studio mostra l’elevata prevalenza di COVID-19 nelle carceri statunitensi, confermando la necessità di monitorare le strutture carcerarie, che possono rappresentare zone di facile diffusione per COVID-19.

			Figure. Trends in Cumulative Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Confirmed Case Rate per 100 000 People for Prison and US Populations 
Khalil A et al JAMA https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768389	Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic	Cambi nell'incidenza di morte endouterina fetale durante l'epidemia di COVID-19	Ci sono state 1681 nascite (1631 parti singoli, 22 gemellari e 2 trigemellari) nel periodo prepandemico e 1718 nascite (1666 parti singoli e 26 parti gemellari) nel periodo pandemico. Ci sono state meno donne nullipare nel periodo pandemico rispetto al periodo prepandemico (45,6% vs 52,2%; P <0,001) e meno donne con ipertensione (3,7% vs 5,7%; P = 0,005) nel periodo pandemico rispetto al periodo prepandemico. L'incidenza di morte endouterina fetale (MEF) è risultata significativamente più alta durante il periodo pandemico (n = 16 [9.31 per 1000 nascite]; nessuna associata a COVID-19) rispetto al periodo prepandemico (n = 4 [2,38 per 1000 nascite]), per una differenza di 6,93 per 1000 nascite (P = 0,01). L'incidenza di MEF rimaneva significativamente più elevata anche escludendo gli aborti tardivi per anomalie fetali (durante il periodo pandemico 6,98 per 1000 nascite vs 1,19 in il periodo prepandemico; differenza, 5,79 [IC 95%, 1,54-10,1]; P = .01). Non sono state osservate differenze significative nel numero di parti

			pretermine, nei trasferimenti in terapie intensive neonatali e nella percentuale di parti cesarei tra i due periodi. Durante il periodo pandemico, 19 donne con COVID-19 sono state ricoverate nel reparto maternità dell'ospedale sito dello studio : nessuna delle donne in gravidanza che hanno avuto un parto prematuro presentava sintomi indicativi di COVID-19, né gli esami post mortem o l'esame istologico placentare hanno suggerito un'infezione da SARS-CoV-2. In conclusione, questo studio dimostra un aumento del tasso di MEF durante il periodo pandemico.
Torres JP et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa955/5869860	SARS-CoV-2 antibody prevalence in blood in a large school community subject to a Covid-19 outbreak: a cross-sectional study	Studio di sieroprevalenza in una scuola di Santiago, Cile	All'interno delle analisi sono stati inseriti 1.009 studenti, che rappresentano il 38% dell'intero corpo studentesco, e 235 membri del personale, i quali rappresentavano il 74% dell'intero personale scolastico. I tassi di positività anticorpale sono risultati pari al 9,9% (IC 95%: 8,6-11,5) per gli studenti e 16,6% (IC 95%: 12,1- 21.9) per il personale scolastico. Tra gli studenti, i bambini con sierologia positiva erano più giovani e avevano maggiori probabilità di aver riferito un contatto con uno o più casi confermati, rispetto ai bambini sieronegativi. Complessivamente 490/1.009 (49%) studenti e 171/235 (73%) del personale hanno dichiarato la presenza di uno o più sintomi dall'inizio dell'epidemia. Nei bambini, dolori addominali e febbre sono risultati significativamente più comuni tra i soggetti sieropositivi (21% e 17%) rispetto ai bambini con sierologia negativa (9% e 6%, rispettivamente). Anche rimuovendo dall'analisi i bambini con un precedente tampone positivo, queste differenze rimangono significative (22% e 14% vs 9% e 5%). Tra il personale scolastico, gli individui con anticorpi positivi hanno riportato una frequenza significativamente maggiore di astenia (54% contro 30%), dolore addominale (21% contro 7%), febbre (36% contro 7%), mialgia (46% contro 24 %), dispnea (26% contro 6%), dolore toracico (33% contro 8%) e iposmia (31% contro 5%). Dopo

			aver rimosso gli individui con tampone positivo, queste differenze rimangono significative solo per la febbre e il dolore toracico (rispettivamente 14% contro 6% e 25% contro 7%). Tra gli individui con sierologia positiva, il 40% (IC 95%: 30-50%) degli studenti e il 18% (IC 95%: 8-34%) del personale non ha riportato sintomi (P = 0,01). Gli studenti positivi agli anticorpi erano distribuiti in tutte le classi, ma l'incidenza calava nelle classi superiori. Simile andamento è stato osservato tra gli insegnanti. I bambini positivi agli anticorpi hanno avuto in media 1,8 contatti con un caso confermato di COVID-19, mentre i bambini sieronegativi hanno avuto in medica 1,4 contatti (P = 0,01). I risultati confermano che maggiore è il numero di contatti, maggiore è la probabilità che il bambino presenti una sierologia positiva (OR: 1,4; P = 0,05). Il contatto COVID-19 più comune per i bambini con sierologia positiva era rappresentato da un insegnante (21% contro 12% dei sieronegativi; P = 0,022), un familiare (11% contro 2%; P <0,001), un compagno di classe (9% contro 4%; P = 0,03), oppure una tata (4% vs. 0,1%; P <0,001). Le fonti con la maggiore probabilità di contagio per gli studenti sono quindi risultate: una tata (OR: 27.9), un familiare (OR: 5.4), un compagno di classe (OR: 3.2) e un insegnante (OR: 2.2). In conclusione, in questo studio effettuato in una scuola cilena, i tassi di positività anticorpale sono risultati pari al 10% e 17% tra studenti e personale scolastico, rispettivamente. Gli adulti, principalmente attraverso il contatto adulto-adulto, sembrano essere stati i più coinvolti, a giudizio degli autori.

			 **Figure 1. Description of the school outbreak, including selected parent-teacher meetings and the daily and cumulative number of confirmed cases (by RT-PCR) among parents, staff, and students.**
Liu Q et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30470-9/fulltext	Clinical characteristics of COVID-19 patients with complication of cardiac arrhythmia	Caratteristiche cliniche di pazienti COVID-19 con episodi di aritmia	Un totale di 234 pazienti con COVID-19 sono stati inclusi nello studio ; il 4,3% (10/234) dei quali ha sviluppato aritmia nel corso del follow-up. L'età media dei 234 pazienti era di 58 anni e l'età media dei pazienti con aritmia cardiaca era di 69 anni. Dei 10 pazienti con aritmia, solo 3 avevano pre-esistente ipertensione arteriosa e 2 avevano preesistenti malattie coronariche. Sono stati analizzati, mediante curve ROC, i possibili fattori predittori di aritmia cardiaca. Il valore di cutoff ottimale dell'età era di 64,5 anni, con un'area sotto la curva ROC (AUC) di 0,732 (IC 95%: 0,584-0,880), per una sensibilità dell'80% ed una specificità del 68,3%. Il valore di cutoff ottimale della conta linfocitaria era 0,915 × 10^9/L, con un AUC di 0,789 (IC 95%: 0,655-0,923), per una sensibilità del 90,0% e una specificità del 61,9%. Il valore di cutoff ottimale dell'albumina era di 35,0 g/L, con una AUC di 0,727 (IC 95%: 0,578-0,875), per una

			sensibilità dell'80% ed una specificità del 66,1%. Il valore di cutoff ottimale di LDH era 401,5 U/L, con un AUC di 0,816 (IC 95%: 0,644-0,988), per una sensibilità dell'80% ed una specificità dell'88,3%. Il valore di cutoff ottimale della creatina chinasi (CK) era 101,5 U/L, con un AUC di 0,849 (IC 95%: 0,720-0,978), per una sensibilità dell'83,3% ed una specificità dell'80,1%. Pertanto, tra i parametri ematochimici, il valore delle CK al momento del ricovero si è dimostrato il più adatto nel prevedere l'aritmia cardiaca tra i pazienti con COVID-19, seguito dal valore di LDH. I risultati hanno mostrato che un'età >64,5 anni (OR 8,62, IC 95%: 1,79-41,63), una conta linfocitria <0,915 × 10^9 / L (OR 12,13, IC 95%: 1,51-97,35), un valore di albumina <35,0 g / L (OR 7,15 , IC al 95%: 1,48-34,49), un valore di LDH >401,5 U / L (OR 30,1, IC al 95%: 6,05-149,69, p <0,001) ed un valore di CK >101,5 U / L (OR 20,0, IC al 95%: 2,26-176,7) sono risultati fattori di rischio di aritmia. Questo studio, a giudizio degli autori, potrebbe suggerire che le artmie cardiache siano una conseguenza del COVID-19 stesso.

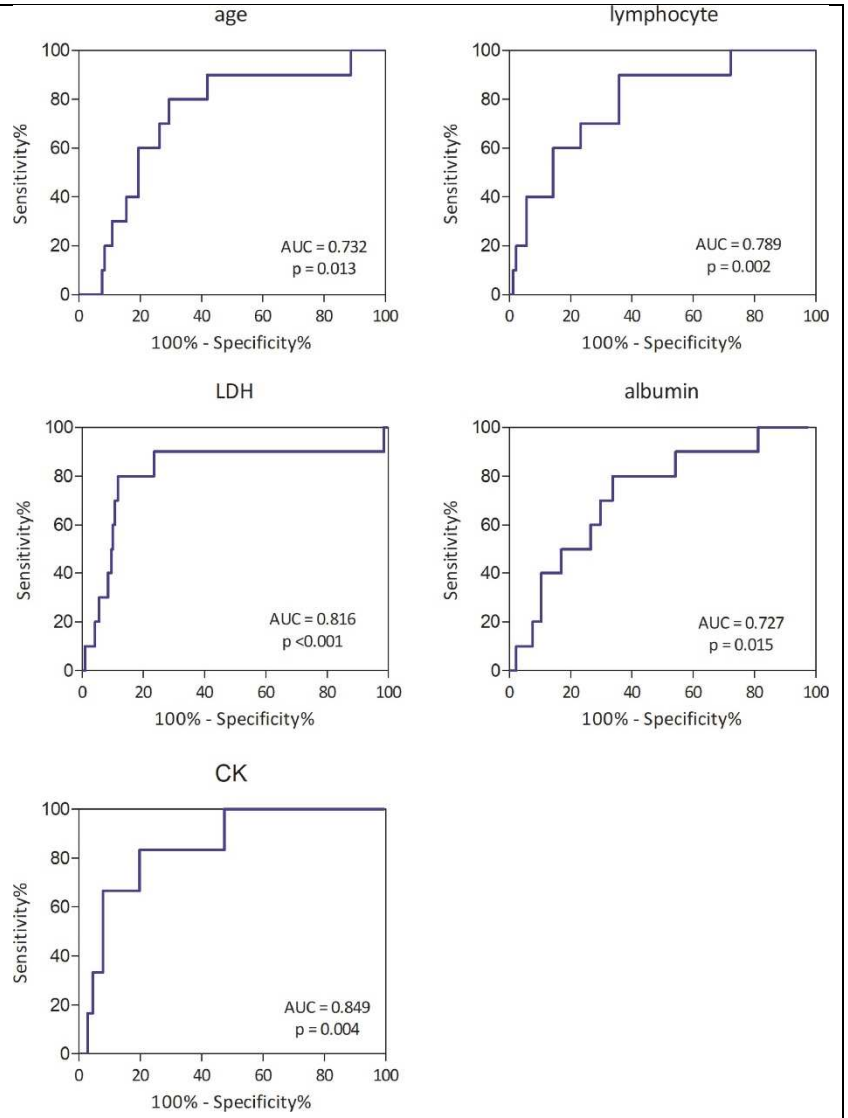
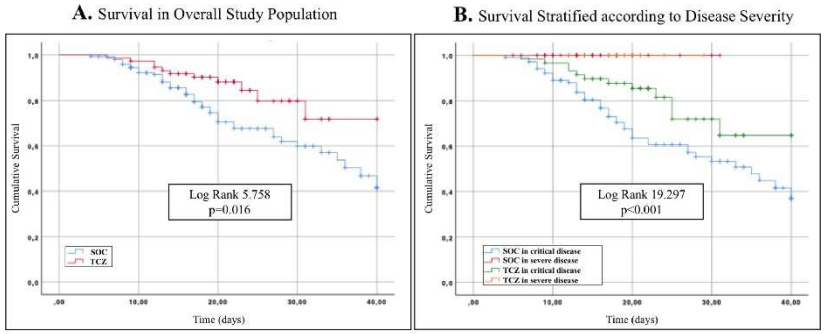


Figure. Receiver operating characteristic curve of risk factors of cardiac arrhythmia in patients with COVID-19

Rossotti R et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30467-9/fulltext	SAFETY AND EFFICACY OF ANTI-IL6-RECEPTOR TOCILIZUMAB USE IN SEVERE AND CRITICAL PATIENTS AFFECTED BY CORONAVIRUS DISEASE 2019: A COMPARATIVE ANALYSIS	Efficacia e sicurezza di tocilizumab in una coorte di pazienti di Milano	Sono stati arruollati un totale di 222 pazienti: 74 pazienti trattati con tocilizumab (TCZ) e 148 controlli trattati con standard of care (SOC, rappresentato da idrossiclorochina più lopinavir/ritonavir o remdesivir). I pazienti erano principalmente di sesso maschile (81,5%), di etnia caucasica (82,0%) e con un'età media di 59 anni. La funzionalità respiratoria era gravemente compromessa, come emerge da un rapporto p/F mediano di 180 mmHg. Nell'analisi di sopravvivenza globale la somministrazione di TCZ ha mostrato un beneficio rispetto a SOC, con un Hazard Ratio (HR) di 0,499 (IC 95% 0,262-0,952, p = 0,035) secondo il modello di regressione di Cox. Nei soggetti con patologie gravi, TCZ non sembra avere alcun effetto benefico, mentre è risultato correlato con un significativo miglioramento in pazienti critici. Il numero di dosi di TCZ non sembra aver avuto un impatto sulla sopravvivenza (HR 0,748, IC 95% 0,201–2,785, p = 0,665). Da notare che la somministrazione di TCZ è stata associata a una degenza ospedaliera più lunga con una HR di 1.658 (IC 95% 1.088–2.524, p = 0.019). Dopo la somministrazione di TCZ, come previsto, i valori di PCR sono diminuiti in modo significativo mentre la conta di leucociti, di linfociti e delle piastrine sono aumentate. Inoltre, è stato osservato un significativo aumento di ALT passando da un valore basale di 37 UI / L a 110 UI / L entro il giorno 7. La funzionalità respiratoria ha mostrato un andamento peculiare : nei pazienti sottoposti a intubazione immediatamente dopo il ricovero, TCZ ha avuto un effetto benefico; al contrario, i soggetti che hanno ricevuto TCZ al di fuori della terapia intensiva hanno necessitato di ventilazione meccanica dopo la somministrazione (Log Rank 12.659 con p <0,001). Alla fine del follow-up, un terzo dei 74 soggetti trattati (35,1%) ha mostrato un peggioramento delle condizioni cliniche (in termini di necessirà di ventilazione o morte), mentre la maggioranza (64,9%) è rimasta stazionaria o è migliorata. Per quanto concerne la

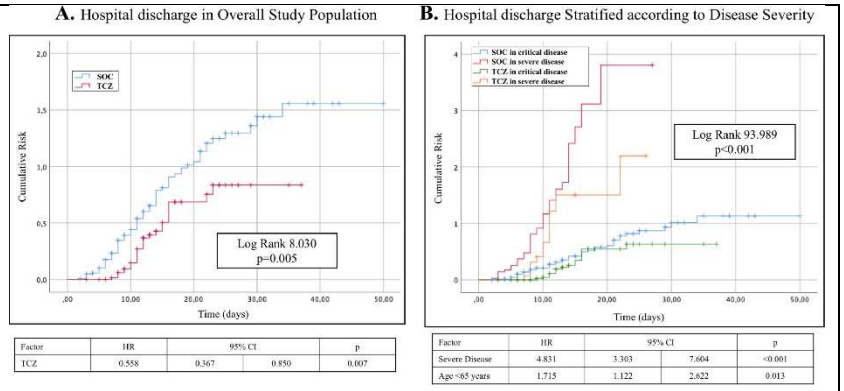
sicurezza del farmaco, sono state osservate 27 complicanze infettive in 24 pazienti (32,4%). La maggior parte (21 su 27) è stata registrata in pazienti in terapia intensiva. In conclusione, questo studio conferma la potenziale efficacia di TCZ nel trattamento di COVID-19, specialmente in pazienti critici. Tuttavia, gli autori suggeriscono di usarlo con cautela a causa di eventi avversi correlati al farmaco, possibile peggioramento respiratorio paradosso transitorio e infezioni batteriche.



Factor	HR	95% CI		p
TCZ	0.499	0.262	0.952	0.035
REMDESIVIR	0.595	0.235	1.508	0.274

Factor	HR	95% CI		p
Critical Disease	30.055	1.420	636.284	0.029
P/F <150 mmHg	3.837	1.195	12.313	0.024

Figure 1. Kaplan Meier probability curves and Cox regression models for survival in the overall population (A) and stratified according to disease severity (B).

			 **Figure 2. Kaplan Meier probability curves and Cox regression models for hospital discharge in the overall population (A) and stratified according to disease severity (B).**
Shaigany S et al The Lancet https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31526-9/fulltext	An adult with Kawasaki like Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19	Case report su caso di malattia infiammatoria multisistemica in un adulto	Lo studio riporta il caso di un uomo ricoverato presso il New York University Langone Health a New York, USA, con una sindrome infiammatoria multisistemica nel contesto di COVID-19, similmente a quanto finora riportato in pazienti pediatrici. Il paziente è un uomo ispanico, di 45 anni, senza alcuna comorbidità nota presentatosi al pronto soccorso con una storia di 6 giorni di febbre, mal di gola, diarrea, dolore agli arti inferiori bilateralmente, congiuntivite ed esantema diffuso, dopo aver assistito sua moglie per COVID-19 due settimane prima. L'esame molecolare per SARS-CoV-2 è risultato positivo e la radiografia del torace mostrava una polmonite interstiziale bilaterale, compatibile con COVID-19. Al momento del ricovero il paziente si presentava febbrile (temperatura massima 39,4 ° C), ipoteso, tachicardico con episodi di fibrillazione atriale a rapida risposta ventricolare. Un successivo ecocardiogramma transtoracico documentava ipocinesia globale della parete ventricolare sinistra con una frazione di eiezione del 40%. Data la costellazione di segni/sintomi del paziente (febbre da più di 5 giorni, eritema cutaneo, congiuntivite bilaterale non essudativa, eritema o screpolature delle labbra, linfoadenopatia

			cervicale unilaterale >1,5 cm di diametro), egli rientrava nei criteri per la diagnosi di malattia di Kawasaki, per cui veniva diagnosticata la sindrome infiammatoria multisistemica associata a COVID-19 (MIS-C). Il paziente è stato sottoposto a terapia con eparina a basso peso molecolare, immunoglobuline endovena (2 g/kg) per 2 giorni e una singola dose endovenosa di tocilizumab (400 mg). In seguito alla somministrazione di immunoglobuline e tocilizumab, il paziente ha mostrato miglioramento clinico con defervescenza, risoluzione di tachicardia e tachipnea, miglioramento dell'eruzione cutanea e della congiuntivite e riduzione dei markers infiammatori. E' stato dimesso 9 giorni dopo il ricovero. Alla visita ambulatoriale di follow-up, si è documentata completa risoluzione del rash cutaneo e normalizzazione dei reperti ecocardiografici. In conclusione, il lavoro riporta uno dei primi casi osservati di MIS-C in un paziente adulto, richiamando la necessità da parte dei clinici di considerare anche questa possibile diagnosi in pazienti con COVID-19.
Somers EC et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa954/5870306	Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19	Efficacia e sicurezza di tocilizumab in pazienti con COVID-19 in ventilazione meccanica	Lo studio ha incluso 154 pazienti in ventilazione meccanica: 78 trattati con tocilizumab e 76 trattati con lo standard of care (nel lavoro viene riportata la sola idrossiclorochina come terapia standard adoperata nella struttura sede dello studio all'epoca dello studio, salvo poi l'introduzione di remdesivir o steroidi a discrezione dei curanti). Il tempo di follow-up mediano è stato di 47 giorni. I pazienti trattati con tocilizumab erano più giovani (media 55 contro 60 anni; p = 0,05) e con meno probabilità di avere una malattia polmonare cronica (10% contro 28%; p = 0,006) o renale cronica (35% vs. 49%; p = 0,08). I pazienti trattati con tocilizumab presentavano inoltre un valore di D-dimero inferiore (mediano 2,4 contro 6,5 mg / dL; p = 0,005) e concentrazioni sieriche di albumina più alte (media 3,5 vs. 3,1 g / dL; p <0,001); infine il rapporto mediano PaO2 / FiO2 era più basso nel gruppo tocilizumab

			(mediana 155 vs 198; p = 0,001). La probabilità di sopravvivenza è risultata significativamente più alta tra i pazienti trattati con tocilizumab rispetto ai controlli (p = 0,0189). All'analisi di Cox, tocilizumab è stato associato a un minor rischio di morte, dopo aver corretto per i dati demografici [HR 0,54 (IC 95% 0,29 - 1,00)]. Anche il tasso di mortalità a 28 giorni era inferiore per i pazienti trattati con tocilizumab (18% vs. 36%; p = 0,01). Per quanto concerne la sicurezza del trattamento, i pazienti che hanno ricevuto tocilizumab avevano una probabilità più che doppia di sviluppare una sovrainfezione batterica rispetto ai controlli (54% vs. 26%; p <0,001), dovuta in primis ad un grande aumento delle polmoniti associate alla ventilazione meccanica (45% vs. 20%; p <0,001). I tassi di mortalità a 28 giorni erano simili tra i pazienti trattati con tocilizumab che avevano una sovrainfezione batterica e quelli che non la avevano [8/37 (22%) contro 6/41 (15%); p = 0,42]. Durante il periodo di studio, il 56% dei pazienti che hanno ricevuto tocilizumab è stato dimesso vivo rispetto al 40% dei pazienti non trattati (p = 0,04). In conclusione, in questo studio osservazionale su pazienti con forme molto severe di COVID-19 che necessitano di meccanica la ventilazione, il tocilizumab è stato associato in modo indipendente ad una migliore sopravvivenza. È importante sottolineare che, tuttavia, tocilizumab è stato anche associato ad una maggiore incidenza di polmoniti batteriche secondarie.

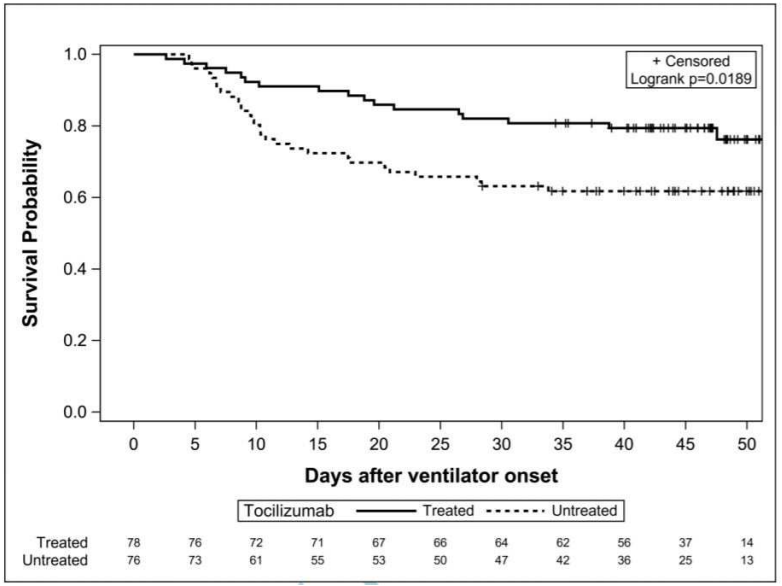


Figure 1. Kaplan-Meier estimates for probability of survival as a function of time since mechanical ventilation onset, stratified by tocilizumab treatment (n=154; n=46 deaths).

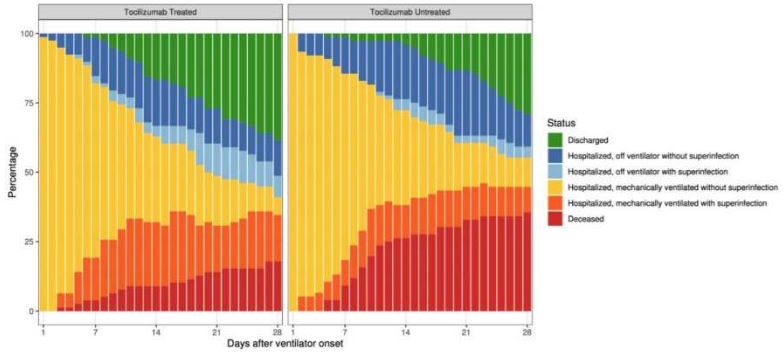


Figure 2. The distribution of patient status, by number of days after onset of mechanical ventilation through day 28 of follow-up.

Kirschenbaum D et al The Lancet https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31525-7/fulltext	Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19	Reperti autoptici di neuropatia olfattiva in pazienti deceduti per COVID-19	Lo studio riporta due casi di neuropatia olfattiva diagnosticata all'esame autoptico in pazienti con infezione da SARS-CoV-2. Il paziente 1, un uomo di 70 anni, e il paziente 2, un uomo di 79 anni, sono infatti risultati entrambi positivi all'esame molecolare per SARS-CoV-2. Il paziente 1 era un soggetto trapiantato renale con malattia coronarica e ipertensione arteriosa ; egli ha sviluppato un'insufficienza respiratoria progressiva dovuta alla polmonite da COVID-19 e ha necessitato di ventilazione meccanica ed è stato trattato con idrossiclorochina. Al paziente 2 era stata precedentemente diagnosticata una grave ipertensione polmonare ed è stato ricoverato con febbre, tosse e dispnea ingravescente, nonché perdita di gusto e olfatto. Anche lui è stato trattato con idrossiclorochina ; tuttavia, ha rifiutato ogni trattamento invasivo. Il paziente 1 è deceduto 8 giorni dopo il ricovero, mentre il paziente 2 6 giorni dopo. L'analisi istologica post mortem dell'epitelio olfattivo in entrambi i pazienti ha mostrato importanti infiltrati leucocitari nella lamina propria e atrofia focale della mucosa. Gli autori hanno riscontrato una leggera predominanza di cellule T CD3+ rispetto ai linfociti B CD20+. Le fibre nervose olfattive nella lamina propria erano negative per la proteina base della mielina, pur presentando segni diffusi di danno assonale. I leucociti CD45+ diffusi erano indicativi di una neuropatia infiammatoria; gli infiltrati comprendevano anche linfociti T, sia CD4+ che CD8+. In entrambi i pazienti, le vie olfattive hanno mostrato pochi ed isolati infiltrati CD45+. Entrambi gli encefali mostravano infiltrati leucocitari perivascolari, prevalentemente nei gangli della base, e microtrombi intravascolari. In conclusione, gli autori ipotizzano che il danno indotto da SARS-CoV-2 potrebbe essere mediato dall'ingresso virale attraverso l'enzima ACE2 e la serin proteasi 2, che sono espressi in cellule non neurali dell'epitelio olfattivo. Non è chiaro se la neuropatia infiammatoria osservata sia il risultato di un danno virale

			diretto o sia mediata da un danno alle cellule non neurali di supporto.
Sachs JD et al The Lancet https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31494-X.pdf	The Lancet COVID-19 Commission	Statement della Lancet COVID-19 commission	La pandemia di COVID-19 ha, inequivocabilmente, portato a radicali cambiamenti nella vita di miliardi di persone. Ad aprile 2020, oltre la metà della popolazione mondiale risiedeva in paesi che avevano introdotto misure di lockdown, con conseguenze dirompenti su individui, aziende e interi settori della società, come ad esempio il turismo. Il Fondo Monetario Internazionale (FMI) ha stimato una riduzione del prodotto interno lordo globale tra –3% e –4,9%. A ciò bisogna aggiungere che trattamenti efficaci per COVID-19 e/o vaccini specifici necessitano ancora di diversi mesi per essere sviluppati. Al fine di tenere alta l'attenzione su COVID-19 e per tentare di velocizzare il processo di ricerca, è stata creata la « Lancet COVID-19 commission ». Le sfide che questa commissione si propone di affrontare sono quattro : la prima e più impegnativa sfida è quella di debellare la pandemia il più rapidamente possibile. La seconda è quella di venire incontro alle popolazioni più vulnerabili come i poveri, le minoranze e gli anziani. La terza è quella di impedire che l'emergenza sanitaria pubblica si trasformi in una fulminante crisi finanziaria per governi, imprese e famiglie. La quarta sfida è quella di iniziare a progettare il mondo « post-COVID », con sistemi sanitari più solidi ed economie che si evolvano sulla base di uno sviluppo sostenibile e inclusivo. La commissione sarà composta da figure eminenti nel mondo della ricerca scientifica così come della politica e della finanza e si impegna alla trasparenza, progettando di rilasciare periodici report (il primo è previsto per Settembre 2020, in concomitanza con l'assemblea generale dell'ONU). La commissione è ottimista che questa pandemia possa essere controllata attraverso strategie di cooperazione innovative,

			eque e globali, che devono essere intraprese congiuntamente da tutti i governi, con il fermo impegno di non lasciare indietro nessuno.