

RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

SETTIMANA 13-19.07.2020

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Batisse D et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30454-0/fulltext	Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: viral relapse, reinfection or inflammatory rebound?	Case series su ricadute cliniche di COVID-19	Lo studio analizza pazienti che presentano un secondo episodio confermato di COVID-19, almeno 21 giorni dopo il primo episodio e dopo un intervallo privo di sintomi. Tra il 6 aprile e il 14 maggio 2020 sono stati identificati 11 pazienti (rapporto M / F 1,2 ; età media 55 anni). La durata mediana dei sintomi è stata di 18 giorni per il primo episodio e di 10 giorni per il secondo (per i 7 pazienti che alla fine si sono ripresi). Quattro erano operatori sanitari (pazienti 1-4, età mediana di 32,5 anni), tutti privi di significative comorbidità, che avevano presentato un primo episodio lieve di COVID-19 con un recupero completo: tre sono tornati a lavorare in unità COVID-dedicate mentre uno ha avuto una re-esposizione a casa. Tutti hanno avuto una ricaduta clinica ed hanno richiesto un congedo per malattia ma nessuno di loro è stato ricoverato. Al contrario, 7 pazienti con comorbidità (pazienti 5-11, età media 73 anni) hanno richiesto il ricovero in ospedale per entrambi gli episodi, con un intervallo di 11 giorni tra i due episodi. Sei di loro

			<p>hanno richiesto nuovamente ossigenoterapia durante il secondo episodio. Due pazienti sono deceduti per ARDS ed un altro per scompenso cardiaco. Tutti i pazienti avevano esame molecolare per SARS-CoV-2 positivo in entrambi gli episodi e tutti hanno mostrato segni TC di polmonite compatibile con COVID-19 durante il secondo episodio. Nove pazienti hanno effettuato anche un esame sierologico al giorno 21: cinque erano positivi, uno leggermente positivo e tre negativi. Questa case series di 11 pazienti che hanno manifestato due episodi distinti sintomatici di COVID-19, solleva due ipotesi patofisiologiche distinte: reinfezione virale o la riattivazione virale a partenza dai santuari. In conclusione, la possibilità di un secondo episodio a distanza dal primo ricovero per COVID-19, impone ancora maggior attenzione ai clinici impegnati nella gestione dell'infezione da SARS-CoV-2.</p>
<p>Cingolani A et al Infection https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01476-7</p>	<p>Baricitinib as rescue therapy in a patient with COVID-19 with no complete response to sarilumab</p>	<p>Case report su successo terapeutico con rescue therapy con baricitinib</p>	<p>Gli autori riportano il caso di un paziente maschio di 71 anni con insufficienza respiratoria associata a polmonite da SARS-CoV-2, ricoverato in ospedale per febbre, tosse e dispnea. Al momento del ricovero, i sintomi erano iniziati 6 giorni prima e la radiografia del torace mostrava segni radiografici di BPCO e coinvolgimento interstiziale bilaterale medio-basale. La frequenza respiratoria era di 24 atti per minuto e l'emogasanalisi mostrava un rapporto pO₂/FiO₂ di 209 mmHg. Venivano pertanto iniziate sia l'ossigenoterapia con maschera Venturi sia terapia orale con lopinavir/ritonavir, idrossiclorochina ed azitromicina. Il paziente ha inoltre ricevuto due dosi di sarilumab (800 mg complessivi, per via endovenosa) a distanza di 3 giorni tra loro. Dopo 4 giorni dalla prima dose di sarilumab, a causa di un aumento della frequenza respiratoria e ad una drastica riduzione del rapporto PO₂/FiO₂ (59 mmHg), il paziente veniva trasferito in terapia intensiva, dove veniva effettuata ossigenoterapia ad alto flusso ma non la</p>

			<p>ventilazione meccanica. Il paziente veniva quindi trasferito presso unità di sub-intensiva. Sette giorni dopo la somministrazione di sarilumab, è stata eseguita una TC che mostrava aree multiple di aumentata densità parenchimale principalmente di tipo consolidativo e, in parte, di tipo "vetro smerigliato", localizzate in entrambi i polmoni e con distribuzione subpleurale periferica . Considerando il persistente bisogno di supplementazione di ossigeno, il persistente basso rapporto PO₂ / FiO₂ (121 mmHg al momento della TC) ed il peggioramento del quadro radiologico, è stato quindi deciso di iniziare baricitinib come terapia di salvataggio, alla dose di 4 mg al giorno per 2 settimane, con rapido e marcato miglioramento delle condizioni cliniche e drastica riduzione del fabbisogno di ossigeno. Ad una nuova TC del torace, si osservava una significativa riduzione delle molteplici aree di aumentata densità parenchimale precedentemente presenti in tutti i lobi polmonari. Il paziente ha completato la terapia con baricitinib senza complicazioni. In conclusione, questo caso rappresenta un esempio di successo terapeutico della rescue therapy con baricitinib in un paziente con grave polmonite da COVID-19.</p>
--	--	--	---

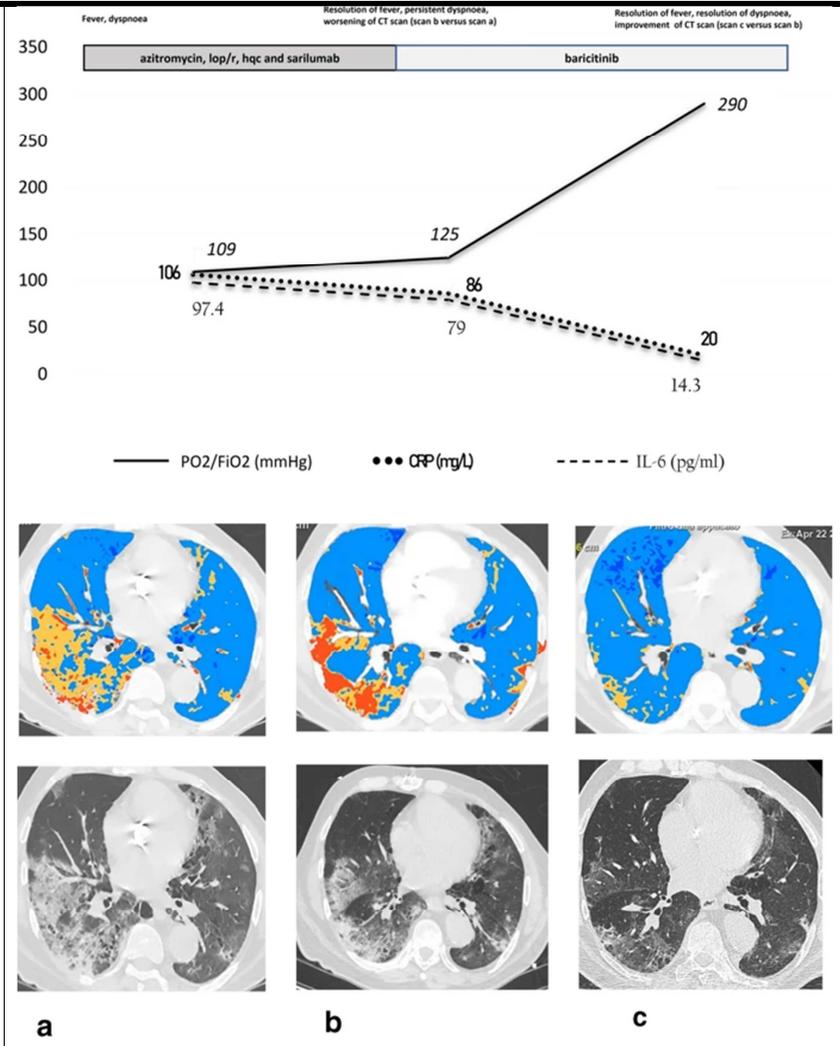


Figure. Disease course, laboratory parameters, and radiologic pictures according to sequential immune treatment. The image shows disease course, laboratory parameters, and radiologic pictures according to sequential immune treatment. CT scan a shows the radiological picture of the first week (after azitromycin, lop/r, hqc and sarilumab); CT scan b shows the second week (at baricitinib starting) and CT scan c shows the fourth week (after 2 weeks of baricitinib). HCQ hydroxychloroquine; Lop/r lopinavir/ritonavir

<p>The Lancet Editorial Team</p> <p>https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31517-8.pdf</p>	<p>COVID-19: the worst may be yet to come</p>	<p>Opinion paper sulla situazione globale della sfida a COVID-10 da parte dell'editorial team di <i>Lancet</i></p>	<p>Mentre gran parte dell'Europa occidentale inizia ad allentare i blocchi a livello nazionale ed anche continentale, a livello globale la pandemia potrebbe essere ancora in una fase « iniziale », con oltre 160'000 nuovi casi segnalati ogni giorno dal 25 giugno. I singoli Paesi raccolgono la casistica in modo diverso, quindi i confronti diretti sono difficili, ma i numeri mostrano un trend preoccupante. Gli Stati Uniti, il Brasile e l'India hanno registrato ciascuno più di 100'000 nuovi casi dal 26 giugno al 3 luglio. Ma la pandemia infuria anche in Russia, formando una « cintura » che raggiunge l'Asia centrale e il Medio Oriente e il subcontinente indiano. L'aumento dei casi di COVID-19 in Sudafrica significa che la pandemia ha un forte punto d'appoggio nell'Africa sub-sahariana, il che è particolarmente allarmante poiché vari Paesi dell'Africa stanno pensando di sbloccare entro fine mese il trasporto aereo. Alla fine di giugno, la regione del Mediterraneo orientale ha raggiunto 1 milione di casi di COVID-19. La maggior parte dei Paesi è alle prese con la difficile sfida di contenere il virus mentre cerca di impedire che il 66% della popolazione (classificata come povera o a rischio di povertà) peggiori ulteriormente la propria condizione. In India, dopo l'allentamento del lockdown, i casi stanno aumentando. Sfortunatamente, nonostante i 3 mesi di lockdown, questo lasso di tempo non è stato utilizzato in modo efficace per aumentare la capacità del sistema sanitario indiano, che rimane fortemente carente, con meno di otto medici per 10000 abitanti. In Centro e Sud America, il Brasile detiene il triste primato del maggior numero di casi di COVID-19, ma anche Messico, Colombia, Perù, Cile e</p>

			<p>Argentina hanno migliaia di casi. Per quanto concerne l'UE, due studi sulla sieroprevalenza di Spagna e Svizzera hanno documentato una sieroprevalenza stimata del 5% a livello nazionale (10% nelle aree urbane) e del 10,8%, rispettivamente ; alla luce di questi dati, si potrebbe concludere che la maggior parte della popolazione mondiale risulta ancora suscettibile a SARS-CoV-2. A distanza di 5 mesi da quando l'OMS ha dichiarato l'epidemia di SARS-CoV-2 un'emergenza sanitaria globale, il virus continua a circolare in maniera preoccupante. Per gran parte del mondo, il peggio potrebbe ancora dover arrivare.</p>
<p>Signorelli C et al Acta Biomedica https://mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/10134</p>	<p>COVID-19 mortality rate in nine high-income metropolitan regions</p>	<p>Confronto tra dati di mortalità in eccesso tra varie aree metropolitane di Paesi occidentali</p>	<p>Gli autori hanno riportato le casistiche di 9 aree metropolitane di Paesi occidentali ; i dati sulla mortalità sono riportati nelle figure sottostanti. Lo Stato di New York ha una popolazione di 19.378.102 abitanti (il 7,7% della popolazione ha più di 70 anni) e una densità di 159 abitanti / km². Nella regione ci sono 450 lungodegenze, dove sono avvenuti 3.405 decessi confermati e 2.522 probabili decessi per COVID-19 al 30 maggio 2020, rappresentando il 25,3% del totale dei decessi COVID-19 registrati nell'area. Per il periodo dal 1 ° febbraio al 30 maggio 2020, il tasso di mortalità in eccesso non attribuito a COVID-19 è risultato superiore del 27,3% (8.081 / 37.644) rispetto allo stesso periodo del 2019. La Regione di Bruxelles ha una popolazione di 1.208.542 abitanti (9,4 % dell'intera popolazione ha più di 70 anni) e una densità di 7.489 abitanti / km². Nella regione ci sono 146 lungodegenze, dove si sono registrati 643 decessi per COVID-19 al 7 giugno 2020, che rappresentano il 49,2% dei decessi totale COVID-relati registrato nella regione. Per il periodo dal 24 febbraio al 24 maggio 2020, il tasso di mortalità in eccesso non attribuito a COVID-19 è risultato superiore del 9,2% (134 / 1.455) rispetto allo stesso periodo del 2019. La comunidad di Madrid ha 6.661.949 abitanti (il 13,0% dei quali ha un'età superiore</p>

			<p>ai 70 anni) e una densità di popolazione di 829,84 abitanti/km². Nella regione ci sono 700 lungodegenze dove si sono registrati 1.251 decessi sicuramente legati a COVID-19 e 4.728 probabilmente correlati a COVID-19, che rappresentano il 68,8% delle morti da COVID-19 registrate nella regione. Per il periodo dal 1 ° gennaio al 24 maggio 2020, il tasso di mortalità in eccesso non attribuito a COVID-19 è risultato superiore del 42,1% (6.325 / 15.011) rispetto al 2019. La Catalogna ha 7.619.494 abitanti (il 6,9% dei quali ha più di 70 anni) e una densità di 235,63 abitanti / km². Nella regione ci sono 1.073 lungodegenze, dove si sono verificati 4.084 decessi confermati per COVID-19, che rappresentano il 73,1% dei decessi totali legati a COVID-19 registrati nella regione. Per il periodo dal 1 ° gennaio al 24 maggio 2020, il tasso di mortalità in eccesso non attribuito a COVID-19 è risultato superiore del 51,5% (5.919 / 11.494) rispetto allo stesso periodo del 2019. La regione dell'Île-de-France ha una popolazione totale di 12.278.210 abitanti (il 10,9% più vecchio di 70 anni) e una densità di 1.022,25 abitanti / km². Nella regione ci sono 760 lungodegenze, dove si sono registrati 5.621 decessi per COVID-19 al 28 maggio 2020, rappresentanti circa il 50% del totale dei decessi da COVID-19 registrati nel paese. Per il periodo dall'11 marzo al 20 maggio 2020, il tasso di mortalità in eccesso non attribuito a COVID-19 è risultato superiore del 37,5% (4.102 / 10.952) rispetto allo stesso periodo del 2019. La Greater London ha 8.899.375 abitanti (7,9% più vecchi di 70 anni) e una densità di 5.671 abitanti / km². Nella regione ci sono 426 lungodegenze, in cui si sono verificati 803 decessi confermati per COVID-19 nel periodo 10 aprile - 16 maggio 2020, che rappresentano il 14% del totale dei decessi COVID-19 registrati nella regione. Per il periodo dal 9 marzo al 16 maggio 2020, il tasso di mortalità in eccesso non attribuito a COVID-19 è risultato superiore</p>
--	--	--	---

			<p>del 19% (5.919 / 11.494) rispetto al valore medio del quinquennio precedente. Stockholms län ha 2,1 milioni di abitanti (l'11,8% più vecchio di 70 anni) e una densità di 325,17 abitanti / km². Nella regione ci sono 400 lungodegenze, dove sono avvenuti 630 decessi confermati per COVID-19 nel periodo 10 aprile - 16 maggio 2020, rappresentanti il 32% del totale dei decessi COVID-19 registrati nella regione. Per il periodo dal 9 marzo al 16 maggio 2020, il tasso di mortalità in eccesso non attribuito a COVID-19 è risultato superiore del 13,1% (298 / 2.275) rispetto allo stesso periodo del 2019. La regione di Hovedtsnden ha 1.846.023 abitanti (12,4% più vecchi di 70 anni) e un densità di 718,57 abitanti / km². Nella regione ci sono 229 lungodegenze, ma gli autori non sono riusciti a risalire ai dati relativi alla mortalità in queste strutture. Per il periodo dal 15 marzo al 26 maggio 2020, il tasso di mortalità in eccesso non attribuito a COVID-19 è risultato superiore dell'1,9% (206 / 10.741) rispetto allo stesso periodo del 2019. La Regione Lombardia ha una popolazione di 10.060.574 abitanti (17 % più vecchio di 70 anni) e una densità di 422 abitanti per km². Nella regione ci sono 717 lungodegenze, dove si è verificato circa il 50% dei decessi totali legati a COVID-19 registrati nella regione. Per il periodo dal 23 febbraio al 2 gennaio 2020, il tasso di mortalità in eccesso non attribuito a COVID-19 è risultato superiore del 66,5% (27.334 / 41.083) rispetto allo stesso periodo del 2019. In conclusione, si può affermare che l'impatto dell'epidemia è stato significativo in termini di mortalità in almeno 7 delle 9 aree metropolitane considerate. Inoltre, i dati sulla mortalità COVID-19 erano relativamente omogenei tra le aree anche se leggermente spostate nel tempo. Inoltre, la regione Lombardia ha riportato la più alta mortalità grezza per COVID-19 (specialmente nella seconda fase dell'epidemia) anche se poi il dato è risultato più simile alle altre regioni europee dopo la standardizzazione per età,</p>
--	--	--	--

avendo la regione Lombardia una popolazione più anziana, con conseguentemente alta prevalenza di condizioni croniche.

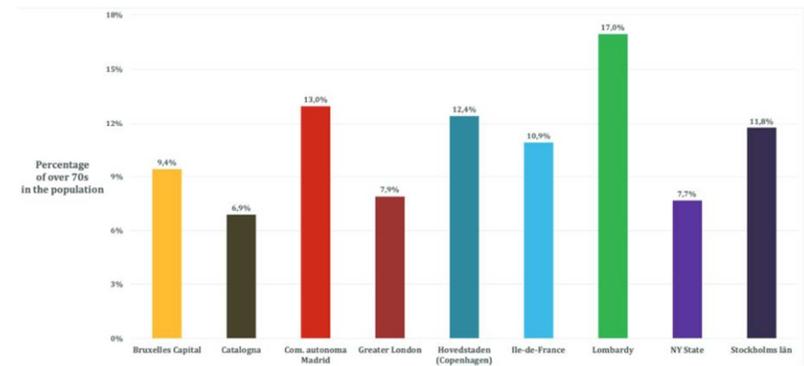


Figure 1. Population age distribution older than 70 years, in the nine Regions

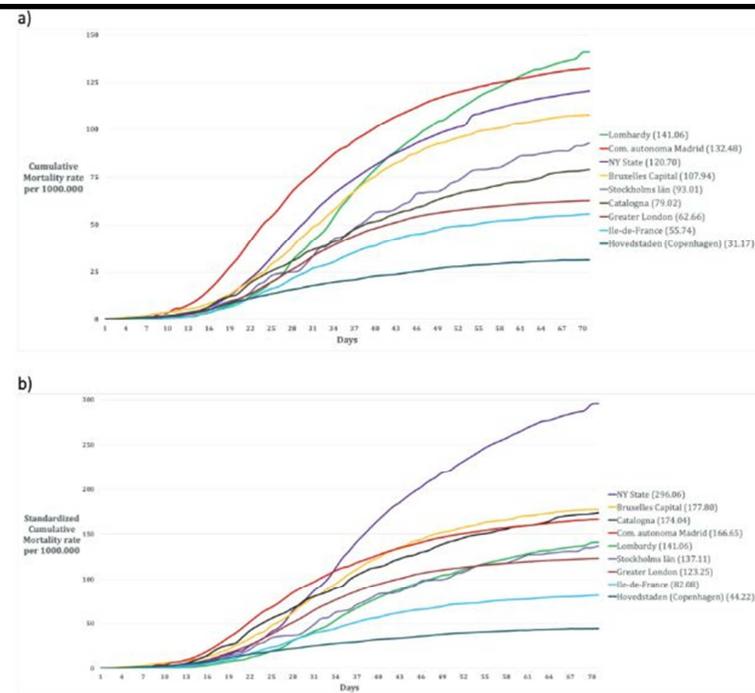


Figure 2. Cumulative daily mortality rate in the nine Regions (a) crude, and (b) age-standardized

Petersen E et al
Lancet Infectious Diseases

<https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473->

Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics

Commentary su confronto dati epidemiologici tra SARS, MERS, COVID-19 ed influenza

In questo lavoro, gli autori riassumono i principali dati epidemiologici dell'infezione da SARS-CoV-2, confrontandoli con quelli degli altri coronavirus epidemici e dell'influenza pandemica. Il valore di R0 per l'epidemia di SARS nel 2003 è stato stimato essere tra 2,0 e 3,0 nei primi mesi (fino alla fine di aprile), prima dell'introduzione delle misure di contenimento, che hanno provocato una riduzione del valore a 1,1, con un ampio intervallo di confidenza tra 0,4 e 2,4. Per MERS-CoV, l'R0 è stato stimato essere pari a 0,69 (IC al 95% 0,50–0,92), un valore basso in linea con il dato che MERS-CoV che non ha di fatto causato epidemie prolungate.

[3099\(20\)30484-9/fulltext](#)

Per SARS-CoV-2, gli studi hanno stimato l' R_0 tra 2,2 (IC 95% 1,4–3,9) e 2,7 (2,5–2,9); quindi, un R_0 medio di 2,5. Tutti e tre i coronavirus hanno un periodo di incubazione più lungo rispetto ai virus dell'influenza ; gli studi stimano che il periodo medio di incubazione di SARS-CoV-2 sia di circa 5 giorni. Una notevole differenza tra SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV risiede nel differente tropismo virale. Mentre SARS-CoV e MERS-CoV possiedono uno spiccato tropismo per le vie aeree inferiori, con una minor carica virale presente nel tratto respiratorio superiore, questo è diverso in SARS-CoV-2 dove il virus replica abbondantemente nel tratto respiratorio superiore (con evidenza di elevata e persistente replicazione anche nelle vie aeree inferiori, soprattutto in pazienti con forma grave di malattia) e ciò implica differenze anche per quanto concerne la trasmissibilità. Per la SARS, infatti, l'infezione era localizzata prevalentemente a livello del tratto respiratorio inferiore ; di conseguenza, la trasmissione di SARS-CoV era rara nei primi 5 giorni di malattia, e diversamente dalla trasmissione dell'influenza, anche la trasmissione in ambienti domestici era rara. Una differenza chiave tra la pandemia di SARS-CoV-2 e le pregresse pandemie influenzali è la distribuzione per età dei pazienti che presentano forma grave di malattia. Il tasso di mortalità nelle persone con infezione da SARS-CoV-2 aumenta rapidamente con l'età e i decessi sono quasi esclusivamente osservati nelle persone di età superiore ai 50 anni. Sebbene la maggior parte dei pazienti (90%) con COVID-19 presentino una forma lieve di malattia, la quota di pazienti che sviluppano ARDS è tale da esercitare una forte pressione sulle terapie intensive. Questa elevata necessità di supporto ventilatorio nei pazienti con forme severe di malattia è più elevata nei casi di SARS-CoV-2 rispetto a quanto osservato con la pandemia di influenza del 2009. Uno studio danese sulla pandemia di influenza A

			<p>H1N1 del 2009 ha rilevato che la percentuale di pazienti con influenza pandemica non ha mai superato il 4,5% del totale della capacità di posti letto di terapia intensiva a livello nazionale e il tasso di ricovero in terapia intensiva è stato stimato in circa 1 paziente su 5500 pazienti colpiti. Tali cifre non sono ancora disponibili per l'attuale pandemia di COVID-19, ma appare evidente che la capacità delle terapie intensive in questa pandemia è un elemento cruciale. Uno studio sull'eccesso di mortalità durante la pandemia influenzale del 2009, utilizzando dati provenienti da 33 paesi, ha rivelato che l'eccesso globale era di circa 300'000 morti. La mortalità in eccesso media per l'influenza stagionale si aggira intorno a 0,1-6,4 per 100000 persone di età inferiore ai 65 anni, 2,9-44,0 per 100000 persone di età compresa tra 65 e 74 anni e 17,9-223,5 per 100000 persone di età pari o superiore a 75 anni. Sebbene sia troppo presto per stimare i dati di COVID-19 e confrontarli con quelli delle pandemie influenzali, l'effetto di COVID-19 potrebbe essere maggiore in termini di eccesso mortalità. Per quanto riguarda l'incidenza di COVID-19, al 16 febbraio 2020, nello Hubei, la prima provincia colpita in Cina, vi erano stati 67 466 casi confermati e 2902 decessi. Queste cifre vorrebbero dire che è stato colpito lo 0,11% della popolazione, con un tasso di mortalità di 4,8 per 100000 abitanti, che è basso rispetto a quanto registrato da alcuni paesi europei, probabilmente perché le persone con sintomi lievi non sono state testate. Per l'influenza stagionale, i tassi di attacco oscillano tra il 10 e il 20% ogni stagione influenzale. Non è ancora chiaro quali siano le caratteristiche che differenziano SARS-CoV-2 da SARS-CoV e che abbiano consentito a questo nuovo coronavirus di provocare una pandemia. Anche al picco dell'epidemia di SARS-CoV del 2003, venivano segnalate circa 140 nuove infezioni a settimana, rispetto a più di 100000 infezioni a</p>
--	--	--	---

			<p>settimana nel caso di SARS-CoV-2. Le precedenti pandemie influenzali, verificatesi nel secolo scorso, ci insegnano che le pandemie tendono a manifestarsi a ondate nei primi 2-5 anni e quindi, all'aumentare dell'immunità della popolazione (naturalmente o attraverso la vaccinazione), il numero di casi infetti tende a diminuire. Questa ipotesi è attualmente quella più probabile anche per SARS-CoV-2. Tuttavia, gli autori concludono, il prossimo futuro richiederà una transizione verso una « nuova normalità », in cui una combinazione di distanziamento fisico, aumentata capacità di effettuare test molecolari, quarantena ed il tracciamento dei contatti saranno necessari per molto tempo.</p>
<p>Seow J et al medRxiv.org https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.09.20148429v1</p>	<p>Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection</p>	<p>Riduzione nel tempo di anticorpi neutralizzanti in pazienti con pregresso COVID-19</p>	<p>Lo studio ha indagato la risposta anticorpale in 65 individui con pregressa infezione da SARS-CoV-2 ; in particolare sono state ricercate, in diversi timepoints, IgG, IgM e IgA contro la spike protein (S), il receptor binding domain (RBD) e la proteina del nucleocapside (N). La coorte era composta dal 77,2% di uomini, con età media di 55,2 anni. Solo 2/65 individui (3,1%) non hanno generato una risposta Ab rilevabile contro nessuno degli antigeni nel periodo di follow-up. Sono state osservate risposte IgG contro gli antigeni S, RBD e N rispettivamente nel 92,3%, 89,2% e 93,8% degli individui. La frequenza degli individui che generavano una risposta IgM era simile a quanto osservato per le IgG, con sieropositivi rispettivamente del 92,3%, 92,3% e 95,4% nei confronti di S, RBD e N. La frequenza degli individui con una risposta di IgA a RBD e N era invece inferiore, con solo il 72,3% e l'84,6% di sieropositivi rispettivamente, mentre la frequenza di risposta IgA-mediata verso S era simile a quanto osservato per IgM ed IgG. L'analisi longitudinale su campioni sequenziali ha evidenziato il rapido declino della risposta IgM e IgA verso tutti e tre gli antigeni a 20 e 30 giorni per IgM e IgA, rispettivamente, come ci si potrebbe</p>

aspettare a seguito di un'infezione acuta. Per alcuni soggetti campionati >60 giorni, le risposte IgM e IgA si stavano avvicinando al basale. Al contrario, il titolo IgG è rimasto elevato nella maggior parte degli individui, anche fino a 94 giorni. E' stata però osservata una marcata riduzione nella carica degli anticorpi neutralizzanti. Mentre nella prima fase, oltre il 60% degli individui aveva alti titoli di anticorpi neutralizzanti, analizzando i campioni di siero raccolti dopo 65 giorni, la percentuale di individui con elevato titolo di anticorpi neutralizzanti si era ridotta al 16,7%. A questi timepoint, alcuni soggetti che avevano avuto un decorso molto lieve di malattia non avevano per nulla anticorpi neutralizzanti rilevabili. In conclusione, questo studio rivela che in alcuni individui l'infezione da SARS-CoV-2 genera solo una risposta transitoria anticorpale, che diminuisce rapidamente nel giro di poche settimane.

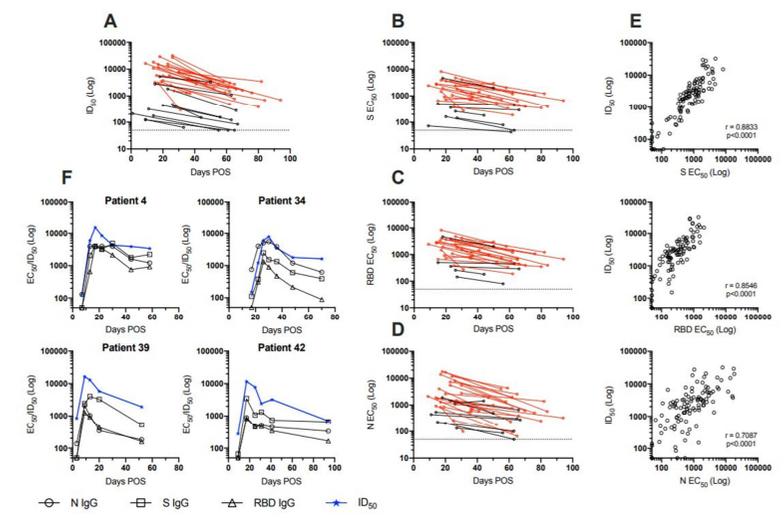


Figure 4: Longevity of the Ab response. A) ID50 at peak neutralization is plotted against the donor matched ID50 at the last time point sera was collected. Only individuals where the peak ID50 occurs before the last time point, and where the last time point is >30 days POS are included in this analysis. B-D) EC50 values for IgG binding to S, RBD and N were calculated at time point with peak ID50 and the final time point. EC50 at peak neutralization is plotted with the donor matched EC50

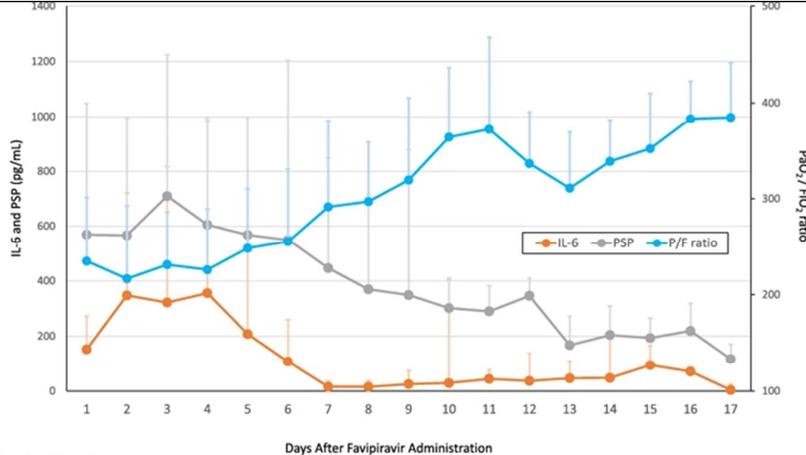
			<p>at the last time point sera was collected. Individuals with a disease severity 0-3 are shown in black and those with 4/5 are shown in red. E) Correlation of ID50 with IgG EC50 against S ($r^2 = 0.8293$), RBD ($r^2 = 0.7128$) and N ($r^2 = 0.4856$) (Spearman correlation, r). A linear regression was used to calculate the goodness of fit, r^2). F) Change in IgG EC50 514 measured against S, RBD and N and ID50 over time for 4 example patients (all severity 4).</p>
<p>Cegolon L et al BMJ Global Health https://gh.bmj.com/content/5/6/e002564</p>	<p>Hypothesis to explain the severe form of COVID-19 in Northern Italy</p>	<p>Studio italiano che ipotizza un meccanismo tipo ADE nella patogenesi delle forme severe di COVID-19</p>	<p>La maggior parte delle infezioni da COVID-19 sono asintomatiche o si manifestano con sintomi respiratori da lievi a moderati; tuttavia, circa il 14% -15% dei pazienti sviluppa una polmonite grave e il 5% -6% una condizione critica che richiede il trasferimento in terapia intensiva. La morte può eventualmente verificarsi dopo una media di 17,8 giorni dall'esordio dei sintomi. Tra tutti i paesi, l'Italia presenta, all'8 maggio 2020, il terzo numero più alto di casi di COVID-19 nel mondo dopo Stati Uniti e Spagna, la quarta più alta incidenza di malattia dopo Spagna, Belgio e Stati Uniti, il terzo numero totale più alto di decessi attribuito a COVID-19 dopo gli Stati Uniti e il Regno Unito e la terza prevalenza più alta di mortalità da COVID-19 dopo Belgio e Spagna. Numerosi fattori potrebbero aver contribuito ad incrementare il rischio di infezione da SARS-CoV-2 nel Nord Italia. L'età media in cui i giovani lasciano casa dei genitori è più alta in Italia rispetto ad altri paesi dell'Unione Europea, e tale convivenza multigenerazionale probabilmente ha contribuito ad aumentare la diffusione di COVID-19 tra gli anziani. L'uso universale delle mascherine è stato inizialmente scoraggiato in Italia al fine di preservare le scorte limitate di dispositivi di protezione individuale per l'uso da parte degli operatori sanitari; inoltre, inizialmente, era diffusa l'opinione che le mascherine chirurgiche fossero inefficaci nella protezione contro le infezioni da coronavirus. Le aree colpite nel Nord Italia (Lombardia, Emilia-Romagna, Piemonte e Veneto) sono caratterizzate da un'alta densità di popolazione e da un alto livello di inquinamento atmosferico, in particolare dal particolato fine (PM2.5), che è stato</p>

			<p>associato ad un aumento del rischio di morte da COVID-19 negli Stati Uniti. Inoltre, l'arrivo del picco di casi in Italia è stato preceduto da una iniziale sottovalutazione generale della minaccia di COVID-19 da parte del governo italiano e successivamente della popolazione generale, che ha percepito la malattia come una sorta di influenza, nonostante le preoccupanti notizie che arrivavano dalla Cina. I coronavirus umani sono noti per causare reinfezioni respiratorie a prescindere dall'immunità umorale preesistente, sia a livello individuale che di comunità. Allo stesso tempo, durante le prime fasi dell'epidemia di COVID-19 a Wuhan, è stata segnalata una elevata trasmissione nosocomiale di SARS-CoV-2 (41% del numero totale di pazienti). Ciò potrebbe essersi verificato anche in Italia. Gli autori quindi ipotizzano che ripetuti cicli di infezione all'interno di una comunità (specialmente tra gli anziani) - o anche in ambito ospedaliero – potrebbero portare a forme più gravi di COVID-19, con ARDS. Un'ipotesi che gli autori ritengono plausibile sarebbe quella dell'Antibody-Dependant Enhancement (ADE), correlato ad una precedente esposizione a SARS-CoV-2 o altri virus/coronavirus. Infatti, non si può escludere la circolazione e l'esposizione ad altri coronavirus simili a SARS-CoV-2 che non causano sintomi o causano sintomi lievi simili al raffreddore. Recentemente è stato riportato che la risposta anticorpale neutralizzante contro altri tipi di coronavirus umani aumenta con l'età nei pazienti adulti, e ciò può spiegare l'aumento del rischio lineare di COVID-19 di forma severa con l'aumentare dell'età, con una mortalità significativamente maggiore nei pazienti di età superiore ai 50 anni. Segnalazioni cliniche di "infezione bifasica" e "tempesta citochinica" sembrano puntare probabilmente in questa direzione: l'infezione bifasica è semplicemente il risultato immunologico di un'infezione secondaria da altri coronavirus o una reinfezione dovuta a SARS-CoV-2. In</p>
--	--	--	--

			<p>conclusione, se confermata, questa ipotesi avrebbe implicazioni rilevanti per il trattamento di COVID-19 e lo sviluppo di un vaccino efficace. La ricerca di un vaccino contro i coronavirus umani è finora fallita, in parte perché gli individui immunizzati potrebbero potenzialmente trovarsi a maggior rischio di ADE. L'approvazione di un vaccino contro SARS-CoV-2 rischia quindi di incontrare ostacoli simili. Allo stesso modo, se questa ipotesi fosse corretta, l'immunità di gregge non sarebbe una possibilità con COVID-19. Ulteriori studi saranno necessari per valutare correttamente la questione.</p>
<p>Klompas M et al JAMA https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768396</p>	<p>Airborne Transmission of SARS-CoV-2 Theoretical Considerations and Available Evidence</p>	<p>Opinion paper su ipotesi di trasmissione aerosolica (e non droplet) di SARS-CoV-2</p>	<p>La pandemia di COVID-19 ha riaperto il dibattito, da tempo in atto, sulla misura in cui i virus respiratori, incluso SARS-CoV-2, possano essere trasmessi attraverso droplet piuttosto che aerosol. I droplet sono classicamente descritti come entità più grandi ($> 5 \mu\text{m}$) che cadono rapidamente a terra con la forza di gravità, in genere entro 2 metri dalla persona da cui originano. Gli aerosol, invece, sono particelle più piccole ($\leq 5 \mu\text{m}$) che evaporano rapidamente nell'aria, lasciando dietro di sé nuclei di goccioline sufficientemente piccoli e leggeri da rimanere sospesi nell'aria per ore (analogamente a quanto accade, ad esempio, per il polline). Determinare se siano i droplet o gli aerosol a predominare nella trasmissione di SARS-CoV-2 ha implicazioni critiche. Se, infatti, SARS-CoV-2 si diffonde principalmente mediante droplet, indossare una mascherina chirurgica, una visiera o tenere una distanza di 2 metri dagli altri individui dovrebbe essere sufficiente per impedire la trasmissione. Se, invece, SARS-CoV-2 viene trasmesso anche mediante aerosol, che possono rimanere sospesi nell'aria per periodi prolungati, le mascherine chirurgiche sarebbero inadeguate, gli schermi facciali fornirebbero solo una protezione parziale e la distanza di 2 metri non fornirebbe protezione dagli aerosol che rimangono sospesi nell'aria o sono trasportati da correnti. Vari studi hanno infatti</p>

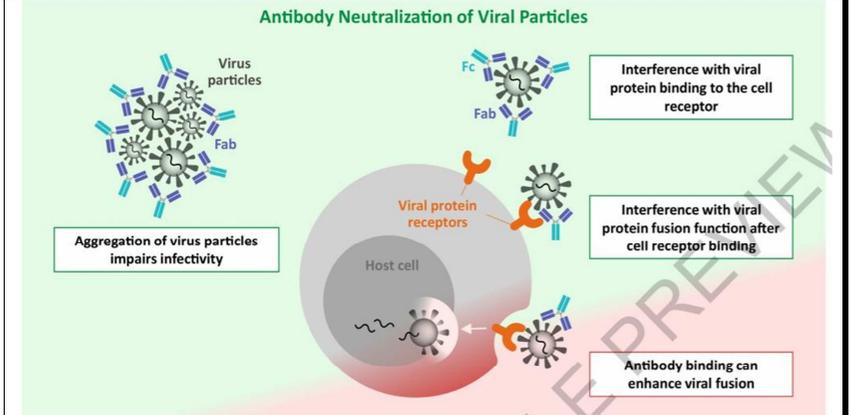
			<p>dimostrato che parlare e tossire produce una miscela di droplet e aerosol di differenti dimensioni, che queste secrezioni possono coprire una distanza di 8 metri e che è possibile che SARS-CoV-2 rimanga sospeso nell'aria per ore, tanto da poter essere isolato da campionature d'aria nelle stanze degli ospedali. Nonostante i dati sperimentali che suggeriscono la possibilità di trasmissione basata sull'aerosol, i dati sui tassi di infezione sono difficili da conciliare con la trasmissione a lungo raggio basata sull'aerosol. In primo luogo, il numero di riproduzione (R_0) di COVID-19, prima che fossero intraprese misure di contenimento, era stimato in circa 2,5. Questo numero di riproduzione è simile a quello dell'influenza e abbastanza diverso da quello dei virus che sono noti per diffondersi tramite aerosol (come ad esempio il morbillo, che ha un numero di riproduzione più vicino a 18). Considerando che la maggior parte delle persone con COVID-19 rimangono contagiose per circa 1 settimana, un numero di riproduzione da 2 a 3 è piuttosto piccolo dato il gran numero di interazioni che la maggior parte delle persone ha in circostanze normali durante un periodo di 7 giorni. O la quantità di SARS-CoV-2 necessaria per causare l'infezione è molto più grande di quanto richiesto dal morbillo o gli aerosol non sono la modalità di trasmissione dominante. Allo stesso modo, il tasso di attacco secondario per SARS-CoV-2 è basso ; studi che hanno valutato i contatti stretti dei pazienti con COVID-19 hanno mostrato che solo il 5% circa dei contatti viene infettato. Anche il tasso di attacco secondario tra gli operatori sanitari che assistono pazienti con COVID-19 indossando solo mascherine chirurgiche o addirittura non usando alcun dispositivo di protezione individuale è basso, meno del 3%. Questi dati sembrano più coerenti con una trasmissione mediata da droplet. In conclusione, l'attuale conoscenza delle modalità di trasmissione di SARS-CoV-2 è ancora</p>
--	--	--	--

			<p>limitata. Non ci sono dati sperimentali definitivi che provino o smentiscano la trasmissione mediante droplet rispetto alla trasmissione basata su aerosol ; tuttavia, i dati finora disponibili fanno ritenere poco probabile la trasmissione mediante aerosol di SARS-CoV-2, specialmente in spazi ben ventilati.</p>
<p>Yamamura H et al Critical Care</p> <p>https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03137-5</p>	<p>Effect of favipiravir and an antiinflammatory strategy for COVID-19</p>	<p>Dati preliminari su efficacia di favipiravir in pazienti con forma severa di COVID-19</p>	<p>Sono stati arruolati 13 pazienti affetti da COVID-19, necessitanti di ventilazione meccanica per grave insufficienza respiratoria, tra il 2 e il 27 aprile 2020. Il protocollo di trattamento era il seguente: favipiravir (3600 mg il giorno 1, 1600 mg dal giorno 2 al giorno 14), metilprednisolone (1000 mg per 3 giorni) ed eparina a basso peso molecolare (2000 UI ogni 12 ore). L'età media dei pazienti era di 63 anni e il 69,0% erano uomini. Solo un paziente ha necessitato di ECMO. Il tempo trascorso dalla prima comparsa dei sintomi alla somministrazione di favipiravir è stato di 8,7 giorni. Un paziente è deceduto dopo aver sviluppato una CID ed una insufficienza multiorgano. Il rapporto p/F è cambiato molto poco nei primi 6 giorni dall'inizio del trattamento, per poi gradualmente risalire. L'interleuchina-6 ha raggiunto il picco il giorno 4 e successivamente è diminuita; similmente, anche la presepsina ha raggiunto il picco il giorno 3, è rimasta pressoché invariata fino al giorno 6 e quindi è calata. In conclusione, il decorso clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti ventilati meccanicamente trattati con il regime analizzato, ha indicato che favipiravir potrebbe controllare, anche se solo parzialmente, i mediatori infiammatori, con una ripresa però lenta della funzionalità respiratoria.</p>

			 <p data-bbox="1243 614 2072 654"> IL-6 and PSP (pg/mL) and PaO₂/FIO₂ ratio Days After Favipiravir Administration No. of participants: 6, 7, 8, 11, 12, 12, 12, 13, 12, 11, 10, 10, 8, 4, 4, 4, 1 </p> <p data-bbox="1243 662 2072 901"> Changes of value, PaO₂/FIO₂, interleukin-6, and persepsin concentration in patients of SARS-CoV-2 infection. The graphs present trends in the mean (SD) values of the PaO₂/FIO₂, (P/F) ratio and interleukin-6 (IL-6) and presepsin (PSP) concentrations. Day 1 was the first favipiravir administration day, and administration of steroid was begun in almost all patients on day 6. The P/F ratio on day 1 was significantly lower than that on days 8–11 ($P < .05$). The IL-6 concentration peaked on day 4 and gradually decreased after that. The IL-6 on day 1 was significantly higher than that on days 7–12 ($P < .05$). The PSP on day 1 was significantly lower than that on days 7 and 11 ($P < .05$) </p>
<p data-bbox="134 989 313 1029">Arvin AM et al</p> <p data-bbox="134 1061 224 1093">Nature</p> <p data-bbox="134 1197 448 1316"> https://www.nature.com/articles/s41586-020-2538-8 </p>	<p data-bbox="470 1093 828 1212">A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2</p>	<p data-bbox="851 1061 1220 1252">Approfondimento sul rischio antibody-dependent enhancement in caso di infezione da SARS-CoV-2</p>	<p data-bbox="1243 925 2072 1412"> La possibilità che anche in pazienti con COVID-19 possa verificarsi il fenomeno del « antibody-dependent enhancement » (ADE) è un forte elemento di preoccupazione per lo sviluppo di vaccini e terapie anticorpali, poiché i meccanismi che sono alla base della protezione anticorpale avrebbero il potenziale teorico di amplificare il danno dell'infezione virale. Sebbene l'importanza degli anticorpi nella protezione dalle malattie infettive sia indiscutibile, la preoccupazione per l'ADE deriva dalla possibilità che gli anticorpi presenti al momento dell'infezione possano aumentare la severità della malattia. Il potenziamento della malattia da parte di meccanismi anticorpali è stato clinicamente descritto in bambini trattati con vaccino inattivato per VRS o vaccini contro il morbillo </p>

			<p>negli anni '60 e sarebbe il meccanismo alla base della gravità clinica in soggetti con febbre emorragica da dengue in caso di nuova infezione (secondaria) con altro sierotipo. Gli autori riportano quindi ipotesi degli effetti dell'ADE in altre malattie. Nel caso di VRS, studi su bambini immunizzati con vaccino inattivato con formalina (FI) - VRS, hanno osservato che i bambini <2 anni avevano più ricoveri per bronchiolite/polmonite da VRS (10/101 vs. controllo 2/173), in particolare quelli di età compresa tra 6-11 mesi. Studi successivi hanno documentato come la presenza di anticorpi non neutralizzanti verso la proteina di fusione fosse un fattore predisponente, a causa della costituzione di immunocomplessi (proteina F- anticorpi). L'influenza è ovviamente la principale malattia studiata quando si considera l'ipotesi che gli anticorpi cross-reattivi predispongono all'ADE, perché essenzialmente tutti gli individui possiedono anticorpi verso più ceppi pregressi che non sono completamente protettivi contro i ceppi che emergono l'anno successivo. Studi hanno correlato la presenza di anticorpi cross-reattivi e a bassa avidità con un peggior outcome in soggetti adulti colpiti dall'epidemia di H1N1 del 2009. In uno studio su un modello animale, inoltre, si osservava una forma severa di malattia polmonare in animali esposti a H1N1 e precedentemente vaccinati per H1N2. Nel caso della febbre emorragica da dengue, la fisiopatogenesi dell'ADE è stata associata alla presenza di anticorpi cross-reattivi scarsamente neutralizzanti contro un sierotipo eterologo di dengue. Sospettato di facilitare il verificarsi dell'ADE è anche il vaccino quadrivalente a virus attenuato per la dengue ; si è visto infatti che i bambini vaccinati (precedentemente sieronegativi per qualsiasi sierotipo) presentano un più elevato tasso di ricovero, con forme quindi tendenzialmente più gravi anche alla prima infezione. Bisogna inoltre notare come la valutazione circa il rischio</p>
--	--	--	--

			<p>di ADE in studi in vitro o su modelli animali sia molto difficile, sia perché i meccanismi protettivi e potenzialmente dannosi mediati dagli anticorpi sono gli stessi e sia perché il meccanismo di risposta è specie-specifico, per cui difficilmente traslabile da animale a uomo. Analizzando poi la possibilità che anche per quanto riguarda SARS-CoV-2 ci sia rischio di ADE, gli autori affermano che, a livello teorico, il rischio appare basso poiché gli studi finora disponibili riportano una bassa co-espressione di ACE2 e FCyRs, che riduce il rischio di ADE riducendo il numero di bersagli anticorpali disponibili. Inoltre, la crossreattività con i più comuni coronavirus appare limitata ; un maggior rischio di cross-reattività anticorpale è presente con SARS-CoV e MERS-CoV, ma data la bassa diffusione che questi virus hanno avuto nel mondo, il rischio di ADE ad essi correlati appare minimo. Per quanto valutabile, nei pochi studi disponibili su primati, non è stata osservata l'insorgenza di ADE dopo inoculazione di SARS-CoV-2 in primati precedentemente vaccinati. In conclusione, gli autori ritengono che sia ancora presto per valutare se anche nell'infezione da SARS-CoV-2 il rischio di ADE sia elevato ; sono necessari studi prospettici per valutare la possibile correlazione tra ADE e la vaccinazione per SARS-CoV-2.</p>
--	--	--	--

			<p style="text-align: center;">Antibody Neutralization of Viral Particles</p>  <p>Aggregation of virus particles impairs infectivity</p> <p>Interference with viral protein binding to the cell receptor</p> <p>Interference with viral protein fusion function after cell receptor binding</p> <p>Antibody binding can enhance viral fusion</p> <p>Fig. 1 Neutralization of viruses by functions of the IgG Fab fragment. Mechanisms of antibody-mediated neutralization of viruses by functions of the IgG Fab fragment that block binding to cell surface receptors and inhibit infectivity by aggregating viral particles and inhibiting steps in the viral life cycle such as fusion. Binding of antibodies with certain properties may allow changes in the viral entry protein that accelerate fusion.</p>
--	--	--	---

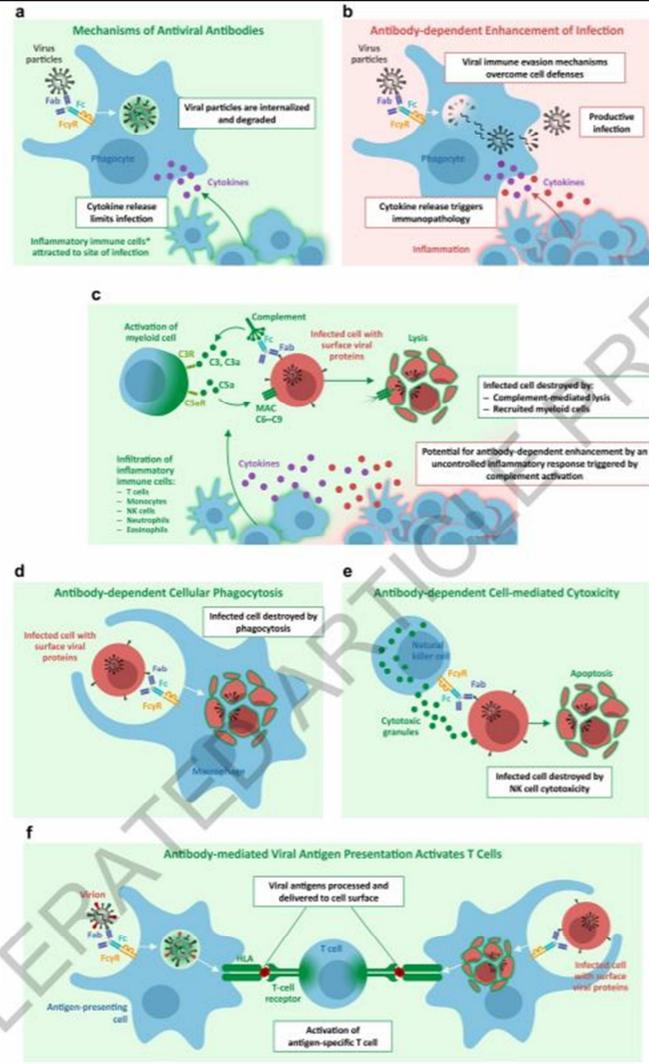
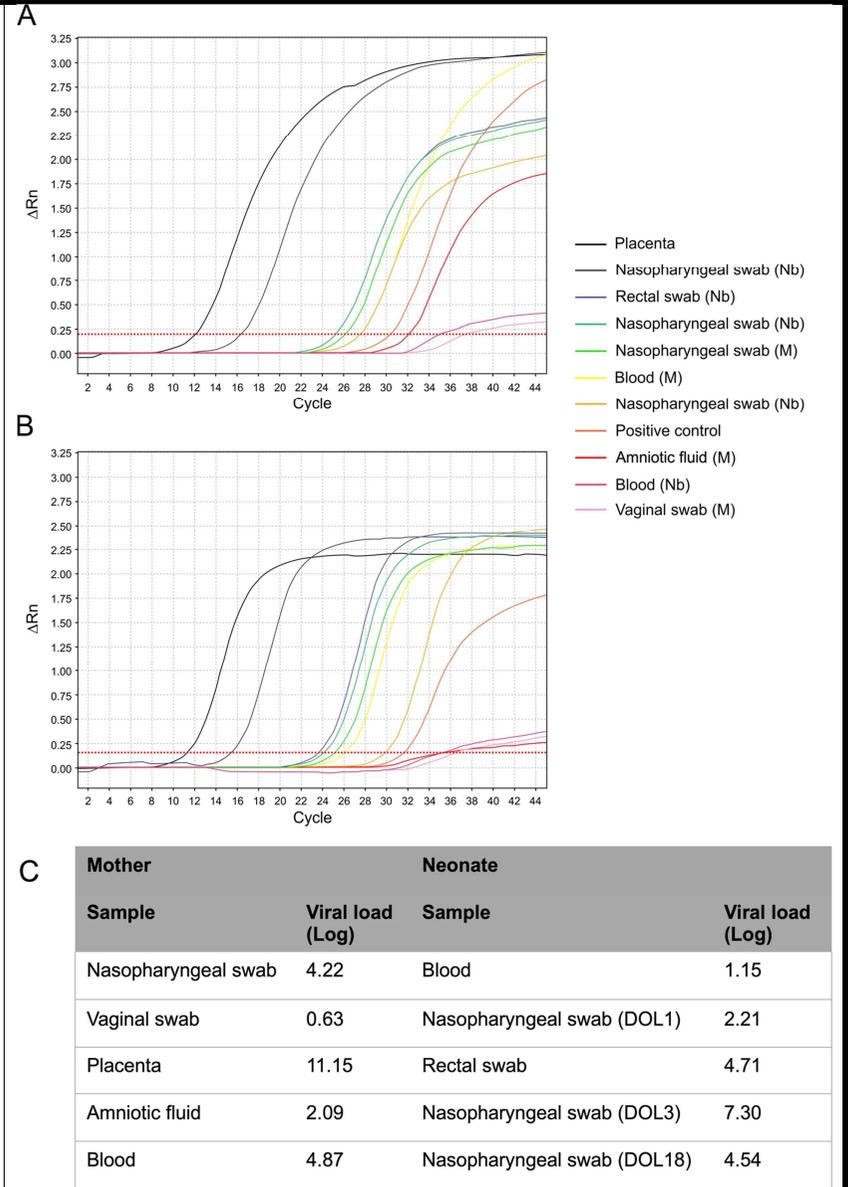


Fig. 2 | Antibody effector functions of the IgG Fc fragment. Antibody effector functions are mediated by binding of the IgG Fc domain to Fc gamma receptors on myeloid cells or to components of the complement system. These activities occur when the antibody binds the target virus protein either on virions or on infected cells. A. Viral particles are internalized and degraded and local cytokine release recruits immune cells. B. If cells are permissive, increased progeny virions may be produced. When virus-antibody complexes are taken up,

			<p>a detrimental cytokine response may be generated. C. Binding of the IgG Fc fragment to C1q leads the activation of complement components C3, C3a and C5a and of the complement membrane attack complex (MAC) that disrupts membranes. C3 and C5a facilitate phagocytosis by myeloid cells. C3a and C5a are anaphylatoxins that attract inflammatory cells, which can secrete cytokines that enhance antiviral immunity but may be detrimental if produced in excess. D. and E. The IgG Fc domain binds to multiple types of Fc gamma receptors on myeloid cells to trigger effector functions. The specific consequences of this interaction are dependent on the FcγR that is involved and are not detailed here. D. Antibody-dependent phagocytosis (ADPC) by macrophages and dendritic cells. E. Antibody-dependent cytotoxicity (ADCC) by natural killer cells. F. Antibody-mediated antigen presentation following the uptake of virus or virus-infected cells by phagocytic cells leads to the activation of antiviral T cells</p>
<p>Vivanti AJ et al Nature Communications https://www.nature.com/articles/s41467-020-17436-6</p>	<p>Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection</p>	<p>Case Report su trasmissione transplacentare di SARS-CoV-2 nell'ultimo trimestre di gravidanza</p>	<p>Una 23enne, primigravida, nullipara, è stata ricoverata a marzo us a 35 + 2 settimane di gestazione con febbre (38,6 ° C), tosse ed abbondante espettorazione da 2 giorni. L'esame molecolare da tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2 è risultato positivo. La gravidanza era proseguita senza complicanze e tutti gli esami ecografici e i test di routine erano risultati normali fino alla diagnosi di COVID-19. Tre giorni dopo il ricovero, a causa di un alterato tracciato cardiocografico, è stato eseguito un taglio cesareo, con membrane amniotiche intatte, in completo isolamento e in anestesia generale a causa dei sintomi respiratori materni. Il liquido amniotico è stato raccolto prima della rottura delle membrane, durante il taglio cesareo, ed è risultato positivo per i geni E e S di SARS-CoV-2. Il neonato era maschio (età gestazionale 35 + 5 settimane; peso alla nascita 2540 g). Gli indici di Apgar erano 4, 2 e 7 rispettivamente a 1, 5 e 10 minuti. Sangue e BAL del neonato sono stati analizzati con esame molecolare ed entrambi sono risultati positivi per i geni E e S di SARS-CoV-2. I tamponi nasofaringei e rettali sono stati raccolti per la prima volta dopo aver pulito il bambino a 1 ora di vita, e poi ripetuti a 3 e 18 giorni di età postnatale: sono risultati tutti positivi per i due geni di SARS-CoV-2. Il neonato non ha ricevuto farmaci antivirali o altri trattamenti</p>

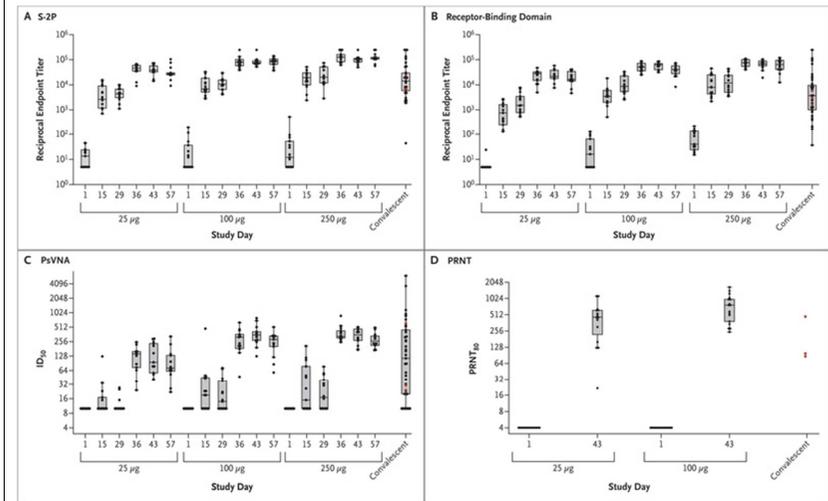
			<p>specifici, si è gradualmente ripreso e alla fine è stato dimesso dall'ospedale dopo 18 giorni. Anche l'esame molecolare da campione placentare era risultato positivo per i geni E ed S di SARS-CoV-2; la carica virale era molto più elevata nel tessuto placentare rispetto al liquido amniotico e al sangue materno o neonatale. In conclusione, il lavoro fornisce la dimostrazione che la trasmissione transplacentare dell'infezione da SARS-CoV-2 è possibile nelle ultime settimane di gravidanza.</p>
--	--	--	---



a, b The E and S genes of SARS-CoV-2, respectively, for maternal and neonatal samples (X and Y axes represent the amount of amplified RNA and the number of cycles, respectively;

			<p>the earlier the signal is detected, the lowest is the number of cycles and the higher the viral load is). c The viral load for each sample (expressed as Log copies/million of cells for the placenta and as Log copies/mL for all other specimens). All maternal samples were obtained right before the delivery or during C-section; newborn samples are listed chronologically and were obtained from the first to the third day of life, except for the last nasopharyngeal swab (obtained at 18 days of postnatal age). Colored lines represent the results of RT-PCR assay for each sample. The deep orange line represents the positive control, which is a SARS-CoV-2 culture supernatant (more details in "Methods"). Nasopharyngeal swabs at 1, 3 and 18 day of life are represented by the light orange, gray and green curves, respectively. Viral load in BAL fluidis not shown. DOL days of life, M maternal samples, Nb newborn samples.</p>
<p>Jackson LA et al</p> <p>The New England Journal of Medicine</p> <p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022483?query=featured_coronavirus</p>	<p>An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report</p>	<p>Risultati preliminari di un trial di fase 1 su un possibile vaccino contro SARS-CoV-2</p>	<p>Lo studio è un trial clinico di fase 1, open-label, che ha arruolato 45 adulti sani, di età compresa tra 18 e 55 anni, i quali hanno ricevuto due vaccinazioni, a distanza di 28 giorni, con mRNA-1273 in una dose di 25 µg, 100 µg o 250 µg (tre gruppi). C'erano 15 partecipanti in ciascun gruppo. Tre partecipanti non hanno ricevuto la seconda vaccinazione, di cui uno nel gruppo da 25 µg in seguito all'insorgenza di orticaria su entrambe le gambe, con insorgenza 5 giorni dopo la prima vaccinazione, e due (uno nel gruppo da 25 µg e uno nel gruppo da 250 µg) che hanno perso la seconda finestra di vaccinazione a causa dell'isolamento per sospetto Covid-19 (entrambi in seguito risultati negativi). A parte l'episodio di orticaria sopra menzionato, non sono stati rilevati eventi avversi tali da causare interruzione dello studio. Nessuno dei partecipanti ha presentato febbre dopo la prima vaccinazione. Dopo la seconda vaccinazione, nessun partecipante nel gruppo da 25 µg, 6 (40%) nel gruppo da 100 µg e 8 (57%) nel gruppo da 250 µg hanno riferito comparsa di febbre; uno degli eventi (temperatura massima, 39,6 ° C) nel gruppo da 250 µg è stato classificato come grave. Gli eventi avversi a livello topico, quando presenti, erano quasi tutti lievi o moderati; il dolore a livello del sito di iniezione era comune. Nessun</p>

partecipante presentava anticorpi neutralizzanti per SARS-CoV-2 prima della vaccinazione. Dopo la prima vaccinazione, le risposte al test di neutralizzazione sono state rilevate in meno della metà dei partecipanti, con un effetto dose-relato. Successivamente, dopo la seconda vaccinazione, tutti i pazienti sono risultati positivi al test di neutralizzazione. In questa interim-analysis, con censor al giorno 57, non è stato possibile valutare il perdurare nel tempo della risposta immunitaria; tuttavia, il disegno dello studio prevede che i partecipanti vengano seguiti per 1 anno dopo la seconda vaccinazione, per cui successive analisi potranno chiarire questo aspetto. In conclusione, il vaccino mRNA-1273 ha indotto risposte immunitarie anti-SARS-CoV-2 in tutti i partecipanti e non sono stati identificati eventi avversi di severità tale da causare interruzione dello studio.



Shown are geometric mean reciprocal end-point enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) IgG titers to S-2P (Panel A) and receptor-binding domain (Panel B), PsVNA ID50 responses (Panel C), and live virus PRNT80 responses (Panel D). In Panel A and Panel B, boxes and horizontal bars denote interquartile range (IQR) and median area under the

			<p>curve (AUC), respectively. Whisker endpoints are equal to the maximum and minimum values below or above the median ± 1.5 times the IQR. The convalescent serum panel includes specimens from 41 participants; red dots indicate the 3 specimens that were also tested in the PRNT assay. The other 38 specimens were used to calculate summary statistics for the box plot in the convalescent serum panel. In Panel C, boxes and horizontal bars denote IQR and median ID50, respectively. Whisker end points are equal to the maximum and minimum values below or above the median ± 1.5 times the IQR. In the convalescent serum panel, red dots indicate the 3 specimens that were also tested in the PRNT assay. The other 38 specimens were used to calculate summary statistics for the box plot in the convalescent panel. In Panel D, boxes and horizontal bars denote IQR and median PRNT80, respectively. Whisker end points are equal to the maximum and minimum values below or above the median ± 1.5 times the IQR. The three convalescent serum specimens were also tested in ELISA and PsVNA assays. Because of the time-intensive nature of the PRNT assay, for this preliminary report, PRNT results were available only for the 25-μg and 100-μg dose groups.</p>
<p>Cassone A & Crisanti A researchsquare.com https://www.researchsquare.com/article/rs-39944/v1</p>	<p>Can Reasoned Mass Testing Impact on Covid-19 Hard Outcomes in Wide Community Contexts? An Evidence-based Opinion</p>	<p>Opinion paper con confronto tra metodi di sorveglianza epidemiologica adoperati in Lombardia e Veneto</p>	<p>Gli autori intendono valutare i risultati di due differenti metodi di sorveglianza epidemiologica : il tracciamento attivo dei contatti con esami anche ad asintomatici (reasoned mass testing, RMS) ed il symptoms-based case detection (SBCD), che consiste invece nel testare solo i soggetti sintomatici. Per confrontare le due metodiche, gli autori hanno deciso di confrontare i dati di due regioni italiane (Veneto e Lombardia), in cui l'emergenza COVID è iniziata nello stesso momento (dal 21 febbraio 2020). Mentre però la Lombardia, circa una settimana dopo, ha preferito adottare una metodica di sorveglianza SBCD, probabilmente basandosi sul presupposto che solo i soggetti sintomatici fossero contagiosi, il Veneto ha continuato l'approccio RMS e ha effettivamente rafforzato la ricerca di soggetti potenzialmente contagiosi e asintomatici mediante ampie campagne di screening per SARS-CoV-2. Dal punto di vista metodologico, lo studio prevede la valutazione, in due time-points distinti, del case fatality rate (CFR) e della mortalità nelle due regioni analizzate. Come mostrato nella tabella sottoriportata, al primo timepoint, vi era una mortalità circa 15 volte inferiore e una mortalità attribuibile a Covid-19 7,5 volte</p>

			<p>inferiore in Veneto rispetto alla Lombardia. Gli autori aggiungono inoltre che vi è stato un tasso di ospedalizzazione più basso del 2,5% in Veneto. Le suddette differenze di mortalità sono state ridotte (a circa la metà dei valori) ma non eliminate al secondo time-point, ovvero dopo che la Lombardia ha ridotto l'approccio symptoms-based ed iniziato a screenare anche gli asintomatici. Il CFR così elevato in Lombardia è probabilmente spiegato dal basso denominatore dovuto alla scelta di testare solo i soggetti sintomatici. Quando infatti ci si è discostati da questo approccio volto solo a ricercare i sintomatici, portando ad una maggiore identificazione e isolamento di casi più lievi e infezioni asintomatiche nel post-lockdown, il CFR è andato a ridursi grazie ad un denominatore più elevato. Da notare come il CFR del Veneto, in entrambi i time-points, è particolarmente basso (inferiore all'1%), vicino a quello che si suppone essere la mortalità "reale", in condizioni ottimali di rilevazione dei casi e mancanza di fattori confondenti. In conclusione, lo studio mostra come la pratica di testare solo i soggetti sintomatici possa risultare controproducente e « fuorviante » quando si vanno a valutare i dati epidemiologici.</p>
--	--	--	---

			<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Timepoint</th> <th colspan="2">CFR^b</th> <th colspan="2">Mortality^c</th> </tr> <tr> <th>L</th> <th>V</th> <th>L</th> <th>V</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>March, 28^c</td> <td>6.0 (5.8-4.5)</td> <td>0.4(0.37-0.43)</td> <td>60.3 (58.6-613)</td> <td>8.0 (7.3-8.9)</td> </tr> <tr> <td>May, 31^d</td> <td>2.5 (2.48-2.54)</td> <td>0.29(0.27-0.30)</td> <td>161.3 (159-164)</td> <td>42.6(40.8-44.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Ratio of SARS-2-CoV positive subjects at home to those hospitalized b) CFR, Case fatality <u>rate</u>, %: (95% confidence interval) calculated as in Ref. 5 and adjusted for number of SARS-2-CoV PCR tests and notified infections (see Ref. 6) c) Covid-19 attributable mortality x 100000 subjects (95% confidence interval) d) Official cumulated data (www.salute.gov.it) at the specified <u>timepoint</u>, two weeks after start of national lockdown. e) Official cumulated data (www.salute.gov.it) at the specified timepoint, two weeks after end of national lockdown</p> <p>TABLE1. Indicators of Covid-19 outcomes in two Italian Regions, Lombardy (L) and Veneto (V) .</p>	Timepoint	CFR ^b		Mortality ^c		L	V	L	V	March, 28 ^c	6.0 (5.8-4.5)	0.4(0.37-0.43)	60.3 (58.6-613)	8.0 (7.3-8.9)	May, 31 ^d	2.5 (2.48-2.54)	0.29(0.27-0.30)	161.3 (159-164)	42.6(40.8-44.6)
Timepoint	CFR ^b		Mortality ^c																			
	L	V	L	V																		
March, 28 ^c	6.0 (5.8-4.5)	0.4(0.37-0.43)	60.3 (58.6-613)	8.0 (7.3-8.9)																		
May, 31 ^d	2.5 (2.48-2.54)	0.29(0.27-0.30)	161.3 (159-164)	42.6(40.8-44.6)																		
Byrd KM et al JIAS https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jia2.25573	SARS-CoV-2 and HIV coinfection: clinical experience from Rhode Island, United States	Studio di coorte su una popolazione HIV-positiva colpita da COVID-19	Tra il 30 marzo e il 20 maggio, 27 individui HIV-positivi sono stati diagnosticati con COVID-19; lo 0,18% delle diagnosi COVID - 19 nello stato del Rhode Island durante quel periodo di tempo. Nove pazienti sono stati ricoverati in ospedale e 18 seguiti ambulatorialmente. Nel complesso, 20 pazienti erano di sesso maschile e il range di età andava dai 30 ai 71 anni; 13/27 erano di etnia ispanica e 6/27 afroamericana. Tutti i pazienti presentavano una carica virale <200 copie/mL al momento della diagnosi ed erano in terapia antiretrovirale, con un conteggio di linfociti CD4+ compreso tra 87 e 1441 cell/μL. Ventisei dei 27 presentavano sintomi attribuibili a COVID-19. I nove pazienti che hanno																			

			<p>necessitato di ricovero ospedaliero sono stati ricoverati da uno a tredici giorni (per una media di 8 giorni). Di questi pazienti, tre erano residenti presso una lungodegenza, tre avevano una saturazione di O₂ <94% al momento del ricovero; sei hanno ricevuto remdesivir e tutti lo hanno tollerato bene (inclusi 2 pazienti con una storia di epatite C). Nessun paziente ha richiesto il trasferimento in terapia intensiva. Dei pazienti ricoverati, otto sono stati dimessi e uno è deceduto; questo paziente era affetto da carcinoma a cellule renali metastatico ed era già stato inserito in un percorso di cure palliative. In conclusione, lo studio descrive una coorte di pazienti con infezione da HIV e COVID-19; i pazienti analizzati hanno avuto un decorso regolare, a differenza di quanto descritto da altre casistiche che riportavano una maggior prevalenza di forme severe nella popolazione HIV-positiva con COVID-19.</p>
<p>Lamoth F et al Clinical Microbiology and Infection https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30412-2/pdf</p>	<p>Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients</p>	<p>Incidenza di aspergillosi polmonare invasiva in pazienti con forma severa di COVID-19</p>	<p>Un totale di 118 pazienti sono stati ricoverati in terapia intensiva per una forma severa di COVID-19 nel centro promotore dello studio tra il 6 marzo e l'11 maggio 2020, e 80 di loro sono stati sottoposti a ventilazione meccanica. Tra questi, 3 (3,8%) pazienti soddisfacevano i criteri per la diagnosi di aspergillosi polmonare invasiva (IPA). Nessuno dei pazienti con IPA presentava condizioni predisponenti; tuttavia, tutti loro avevano ricevuto tocilizumab in corso di trattamento per COVID-19 entro 4 giorni dalla diagnosi di IPA. Tutti e tre i pazienti avevano, infatti, sperimentato un peggioramento della funzionalità respiratoria in seguito alla somministrazione di tocilizumab e non avevano risposto ad una iniziale terapia antibiotica ad ampio spettro. Nessun altro agente è stato isolato agli esami colturali oltre ad <i>Aspergillus</i> spp. ad eccezione di un caso (<i>Haemophilus influenzae</i>). Tutti e tre i pazienti sono stati quindi trattati con voriconazolo, con un esito favorevole per due di loro, mentre un paziente è in seguito deceduto. Lo</p>

			<p>studio, seppur condotto su un campione molto limitato, analizza la problematica dell'aspergillosi polmonare invasiva in pazienti con COVID-19 sottoposti a ventilazione meccanica. Da quanto osservato dagli autori, la recente somministrazione del farmaco anti-IL6 tocilizumab, potrebbe rappresentare un fattore di rischio per IPA. Saranno però necessari ulteriori studi per chiarire questo aspetto.</p>
<p>Bianco A et al medRxiv.org https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.05.20123463v2</p>	<p>UV-C irradiation is highly effective in inactivating and inhibiting SARS-CoV-2 replication</p>	<p>Studio su effetto dei raggi ultravioletti UV-C su SARS-CoV-2</p>	<p>Nello studio, gli autori descrivono l'effetto di raggi UV-C monocromatici (254 nm) su SARS-CoV-2, dimostrando che queste radiazioni sono effettivamente in grado di inattivare il virus. Sono state somministrate tre diverse quantità di energia, corrispondenti a 3,7, 16,9 e 84,4 mJ/cm² su campioni di SARS-CoV-2 a tre diverse concentrazioni, valutate come multiplicity of infection (MOI) di 0.05, 5, 1000. La prima concentrazione è equivalente alla contaminazione di basso livello osservata in ambienti chiusi (ad es. stanze d'ospedale), la seconda corrisponde alla concentrazione media trovata nell'espettorato di pazienti con COVID-19 mentre il terzo valore corrisponde ad una concentrazione molto elevata, corrispondente a quella osservata nei pazienti con forma critica di COVID-19. L'effetto dell'esposizione UV-C è risultato estremamente evidente indipendentemente dal MOI impiegato. Non è stato possibile osservare la replicazione virale per le prime 48 ore alla concentrazione più bassa (0,05 MOI) nè in campioni irradiati nè in quelli non irradiati da UV-C. Tuttavia, 6 giorni dopo, la replicazione virale era chiaramente evidente nelle cellule non esposte ai raggi UV-C, mentre risultava completamente inibita a seguito dell'irradiazione UV-C, anche con una energia di anche a 3,7 mJ / cm². Alla concentrazione virale intermedia (5 MOI), è stata osservata un'efficace riduzione del numero di copie virali già con una dose di 3,7 mJ / cm², con una riduzione >3 log dopo 24 ore. Inoltre, il numero di copie non è aumentato nel tempo, suggerendo</p>

			<p>un'efficace e persistente inattivazione del virus da parte delle radiazioni. Le cellule irradiate con la dose massima di UV-C hanno manifestato lo stesso comportamento. Un risultato diverso è stato osservato nelle colture cellulari a più alta concentrazione (1000 MOI). In queste colture, la replicazione virale è significativamente diminuita in modo dose-dipendente già nelle prime 24 ore con un fattore di 10^3 a 3,7 mJ / cm² e 10^4 a 16,9 mJ / cm². Dopo 48 ore, tuttavia, la concentrazione virale è nuovamente aumentata nelle colture esposte alla dose più bassa di radiazioni UV-C, mentre è rimasta stabile per le dosi di 16,9 e 84,4 mJ / cm², e lo stesso è stato osservato a 72 ore. Questo significa che una quantità di energia pari a 3,7 mJ/cm² non è stata sufficiente per inattivare definitivamente questa concentrazione virale. In conclusione, lo studio mostra come le radiazioni UV-C siano in grado di inibire SARS-CoV-2 (anche ad elevate concentrazioni virali), con effetto dose-dipendente.</p>
--	--	--	--

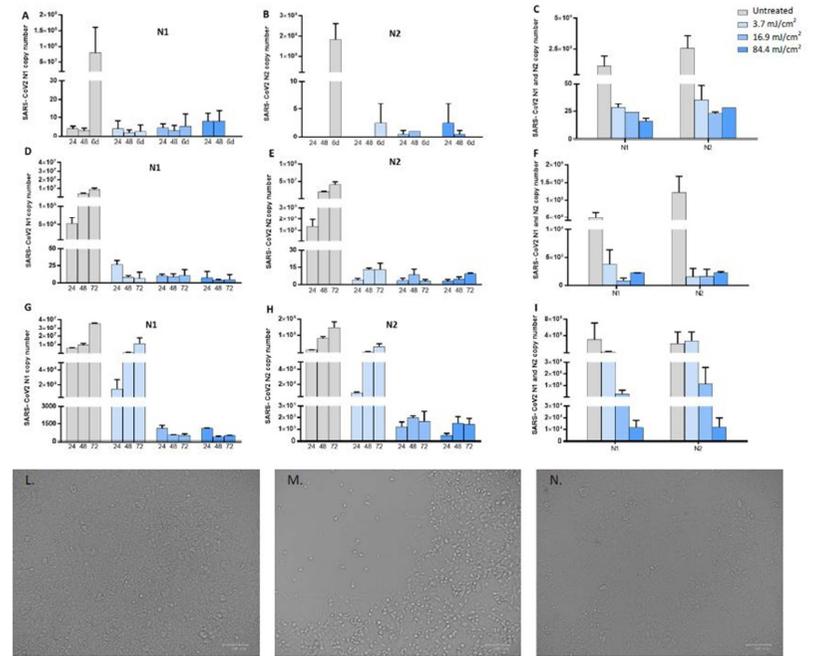


Figure 1. Viral replication of UV-irradiated SARS-CoV-2 virus in in vitro VeroE6 cells. Vero E6 cells were infected with UV-C irradiated SARS-CoV-2 virus at a MOI of 0.05 (A, B and C), 5 (D, E and F) or 1000 (G, H and I). Culture supernatants were harvested at the indicated times (24, 48 72 hours and 6 days) and virus titers were measured by absolute copy number quantification (Real-Time PCR) (A, B, D, E, G and F). Viral replication was assessed on cell lysate harvested at the end of cell cultures at 72 hours (5 and 1000 MOI) (panel F and I) and 6 days (0,05 MOI) (Panel C) post infection. All cell culture conditions were seeded in duplicate. (L) No cytopathic effect was observed in uninfected cultured VeroE6 monolayers maintained in 50mJ/cm² UV-treated complete medium for 72 hours. (M) In vitro infection of SARS-CoV-2 (5 MOI) UV-C untreated VeroE6 cells resulted in an evident cytopathic effect. (N) SARSCoV-2 irradiation with 3.7 mJ/cm² UV-C rescued the cytopathic effect induced by UV-C untreated virus.

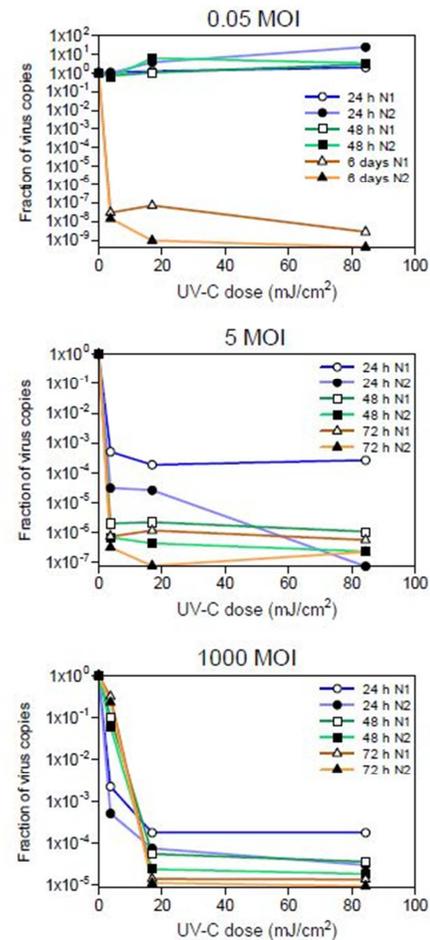


Fig2. Plots of the measured virus copies normalized at the untreated sample in the different conditions.

Brooks JT et al
JAMA

Universal Masking to Prevent
SARS-CoV-2 Transmission—
The Time Is Now

Commentary su utilizzo
delle mascherine in
comunità

Recentemente su JAMA, Wang et al [1] hanno riportato prove del fatto che l'utilizzo di maschere chirurgiche da parte sia degli operatori sanitari che dei pazienti, può aiutare a ridurre la trasmissione intraospedaliera di SARS-CoV-2. Gli autori riportano

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768532>

infatti che, prima dell'adozione della misura di utilizzo « universale » della mascherina, le nuove infezioni tra gli operatori sanitari (con contatto diretto o indiretto con i pazienti) stavano aumentando esponenzialmente, dallo 0% al 21,3% (un aumento medio dell'1,16% al giorno). Tuttavia, dopo la messa in atto di questa politica aziendale, la percentuale di operatori sanitari sintomatici risultati positivi al tampone è costantemente diminuita, passando dal 14,7% all'11,5% (una riduzione media dello 0,49% al giorno). Durante il periodo di osservazione, il numero di operatori sintomatici testati ogni giorno non era diminuito ed, allo stesso tempo, il numero giornaliero di nuove infezioni da SARS-CoV-2 nello stato del Massachusetts era in costante aumento. Coprire la bocca e il naso con materiali filtranti ha due scopi: quello di protezione personale contro l'inalazione di agenti patogeni e particolati nocivi e quello di « source control », ovvero prevenire l'esposizione di altri ad agenti infettivi che possono essere espulsi durante la respirazione. Benchè l'utilizzo da parte della popolazione di strumenti di protezione individuale è marcatamente aumentato dall'inizio della pandemia, in particolare nei Paesi in cui l'utilizzo di questi presidi è divenuto obbligatorio, permane una certa resistenza. Alcuni hanno sollevato dubbi sul fatto che mascherine fatte in casa e realizzati con stoffe varie possano essere meno efficaci rispetto ai prodotti fabbricati commercialmente. Invece, studi dimostrano come le mascherine in tessuto possono limitare in maniera sostanziale la dispersione di droplet e aerosol nell'intervallo da 1 a 10 µm e, inoltre, utilizzare stoffe non industriali aumenta la compliance perchè meglio tollerate e più traspiranti rispetto alle mascherine chirurgiche prodotte industrialmente. Con un meccanismo simile a quanto osservato per l'immunità di gregge con i vaccini, più persone indossano mascherine (anche quelle in stoffa) nei luoghi pubblici

			<p>dove è difficile mantenere distanze di sicurezza, più l'intera comunità è protetta. Gli autori confermano che non sempre è necessario indossare una mascherina, ad esempio quando si è in macchina da soli o quando si fa attività fisica in un'area isolata, ma quando si è in compagnia o si transita per luoghi affollati, una mascherina, anche in stoffa, può aiutare a ridurre la diffusione di SARS-CoV-2. In conclusione, gli autori ritengono che vadano promosse, da parte dei governi, campagne di sensibilizzazione per incentivare l'uso di mascherine, un piccolo sacrificio della comunità in questa delicata fase della lotta al COVID-19.</p> <p>Reference</p> <p>1. Wang X, Ferro EG, Zhou G, Hashimoto D, Bhatt DL. Association between universal masking in a health care system and SARS-CoV-2 positivity among health care workers. JAMA. Published online July 14, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12897</p>
<p>Tagliabue A & Forni G</p> <p>lincei.it</p> <p>https://www.lincei.it/it/article/covid-19-who-will-produce-vaccine</p>	<p>COVID-19: Who will produce the vaccine?</p>	<p>Editoriale su prospettive per i vaccini contro SARS-CoV-2</p>	<p>In questo editoriale, gli autori analizzano in dettaglio le prospettive circa la scoperta e la commercializzazione di un vaccino contro SARS-CoV-2. Sebbene, a loro giudizio, molto lavoro debba ancora essere fatto prima di arrivare ad un vaccino efficace, numerosi dati sembrano essere incoraggianti. SARS-CoV-2, infatti, possiede un ampio genoma virale, produce molte proteine, alcune delle quali controllano efficacemente la sua replicazione, per cui le mutazioni sono più rare rispetto a quanto osservato in altri virus (ad esempio il virus dell'influenza). Questo è un dato di fondamentale importanza perché suggerisce che questo virus non muta rapidamente. Tuttavia, altri dati ci portano a dire che arrivare ad un vaccino per COVID-19 non sarà così semplice. Alcuni pazienti guariti sembrano infatti non avere anticorpi, e si hanno ancora troppo pochi dati sul</p>

			<p>ruolo protettivo svolto dai linfociti T in questa malattia. La maggioranza dei pazienti guariti sembrano essere protetti verso un secondo contagio, ma ci sono stati casi in cui i pazienti si sono riammalati. Per quanto poi perduri la protezione acquisita dal paziente guarito è un'altra tra le molte informazioni che ci mancano, poiché i tempi di osservazione sono ancora troppo brevi. Al momento vari sono i vaccini candidati in fase di sviluppo, costruiti con vari approcci per arrivare alla stimolazione immunitaria. L'epitopo principale è rappresentato dalla Spike protein di SARS-CoV-2, che sembra essere in grado di indurre una valida risposta anticorpale. Oltre alla difficoltà tecnica di arrivare ad un vaccino efficace, bisogna considerare anche le difficoltà economiche. Arrivare alla commercializzazione di un vaccino costa all'incirca da uno a due miliardi di euro, e le probabilità di successo sono basse. In condizioni normali solo il 6% dei "vaccini candidati" viene messo in commercio. Ma la pandemia non è una situazione normale, sia per il suo costo sociale ed economico, sia per le innegabili valenze politiche che assume la messa in commercio di un vaccino efficace. Interessi economici spingono a creare "alleanze" tra aziende farmaceutiche per arrivare tra i "primi" in questa gara. A questo si aggiunge l'interesse, nemmeno troppo velato, da parte dei governi di arrivare il prima possibile al vaccino. Bisogna anche chiedersi, una volta messi in commercio, questi vaccini per chi saranno realmente disponibili. Sembra infatti inevitabile che i nuovi vaccini, una volta messi a punto e verificati, per un tempo non tanto breve non potranno essere disponibili per chiunque desideri vaccinarsi. Parte della popolazione mondiale non avrà a disposizione questi vaccini, sia perché magari non avranno risorse per rifornirsene sia perché magari sono Paesi con problemi sanitari molto più gravi. Ma quasi certamente, e per un tempo di cui è difficile prevedere la durata, i</p>
--	--	--	--

vaccini anti Covid-19 saranno disponibili solo in alcune nazioni. In conclusione, in questo lavoro gli autori commentano il percorso per arrivare alla commercializzazione di un vaccino per SARS-CoV-2, tenendo in conto gli interessi economici e politici che sono in gioco.

OPERATION WARP SPEED: Selected vaccine candidates					
COMPANY	PLATFORM	EXISTING VACCINES	DOSES	FINANCE	PHASE 1-2 CLINICAL TRIALS
MODERNA	mRNA	No	Multiple	483 M\$	Phase 2
Univ Oxford AstraZeneca	Adenovirus	No	Multiple	1.2 B\$	Phase 2
Johnson & Johnson	Adenovirus	No	Multiple	500 M\$	
MERCK	VSV	Ebola	Single	38 M\$	
	Measle	No	Multiple		
PFIZER	mRNA	No	Multiple	Faster alone	Phase I-2
SANOFI	Protein	Yes	Multiple	30 M\$	

Table I. Operation Warp Speed: selected “candidate vaccines”

Vaccine candidates in China				
COMPANY	PLATFORM	EXISTING VACCINES	DOSES	PHASE 1-3 CLINICAL TRIALS
Can Sino Biol	Adenovirus	No	Multiple	Phase 2-3
Wuhan Inst & Sinopharm	Inactivated SARS-CoV-2	Yes	Multiple	Phase 1-2
Beijing Inst & Sinopharm	Inactivated SARS-CoV-2	Yes	Multiple	Phase 1-2
Sinovac	Inactivated SARS-CoV-2 plus adjuvant	Yes	Multiple	Phase 1-2
Inst Med Biol & Chinese Acad Med	Inactivated SARS-CoV-2	Yes	Multiple	Phase 1-2

Table II. Candidate vaccines that are currently clinically tested in China

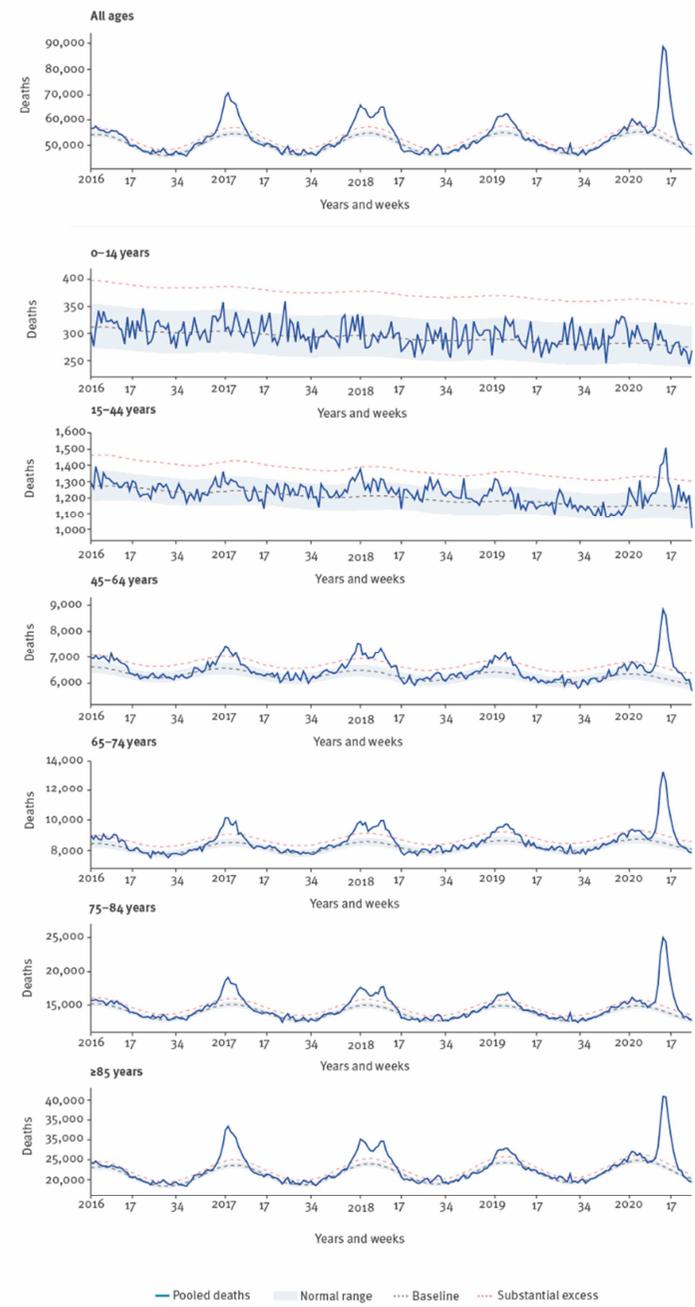
Other vaccine candidates in clinical trial				
COMPANY	PLATFORM	EXISTING VACCINES	DOSES	PHASE 1-2 CLINICAL TRIALS
Novavax, USA	Spike protein	Yes	Multiple	Phase 1-2
Inovio, USA	DNA	No	Multiple	Phase 1
Univ Oxford & AstraZeneca, UK	Adenovirus	No	Multiple	Phase 2-3

Table III. Other "candidate vaccines" that are currently clinically tested

<p>Perez-Saez J et al</p> <p>Lancet Infectious Diseases</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30584-3/fulltext</p>	<p>Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland</p>	<p>Studio su tasso di letalità per COVID-19 a Ginevra, Svizzera</p>	<p>Il tasso di letalità (infection fatality rate, IFR) di una patologia infettiva, è probabilmente lo strumento più utile per valutare l'impatto di una malattia infettiva nella popolazione. Dal 24 febbraio al 2 giugno 2020, ci sono stati 5039 casi confermati di COVID-19 e 286 decessi ad esso correlati a Ginevra (popolazione di 506765 abitanti). Tra le 286 persone decedute per COVID-19, la più giovane aveva 31 anni. Le persone con infezione da SARS-CoV-2 di età compresa tra 20 e 49 anni avevano un IFR dello 0.0092% (CI95% 0.0042–0.016), con l'IFR che aumentava allo 0.14% (0.096 –0.19) per le persone di età compresa tra 50 e 64 anni e arrivava fino al 5-6% (4.3–7.4) per le persone di età pari o superiore a 65 anni. Dopo aver tenuto conto della demografia e della sieroprevalenza specifica per fascia d'età, gli autori hanno stimato un IFR complessivo dello 0.64% (0.38–0.98). Due sono le limitazioni principali dello studio. Delle 268 persone di età pari o superiore a 65 anni poi decedute, 134 (50%) erano residenti in strutture di lungodegenza, dove risiede circa l'8% della popolazione di Ginevra. E' molto probabile che questa popolazione sia stata sottorappresentata nello studio, causando una errata stima dell'IFR nella fascia di età degli over 65 anni. Inoltre, le stime dell'IFR si basano sulle conoscenze attuali circa la cinetica anticorpale, che potrebbe però differire a seconda della severità della malattia, portando a un diverso IFR. In conclusione, questi risultati rivelano che le stime del tasso di letalità di COVID-19 nella popolazione di Ginevra nascondono una grande eterogeneità per fascia d'età, facendo emergere la necessità di misure di sanità pubblica personalizzate e mirate a seconda della fascia d'età.</p>
--	---	---	---

<p>Vestergaard LS et al</p> <p>Eurosurveillance</p> <p>https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.26.2001214</p>	<p>Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe – preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020</p>	<p>Studio su mortalità in eccesso in Europa tra marzo e aprile 2020</p>	<p>La mortalità « all-cause » ha iniziato a superare i livelli previsti in Italia intorno alla settimana-10 (1-8 marzo) / 2020. Nelle settimane successive, è stata rilevata un'eccessiva mortalità in diversi altri paesi della coorte EuroMOMO, tra cui: Belgio, Inghilterra, Francia, Paesi Bassi, Irlanda del Nord, Portogallo, Scozia, Spagna, Svezia, Svizzera e Galles. Le stime complessive sulla mortalità per i 24 paesi europei partecipanti hanno mostrato una tendenza crescente durante le prime settimane di marzo 2020 e un livello di mortalità in eccesso superiore a quattro « z-scores » (sovrapponibili alle deviazioni standard) rispetto all'atteso nella settimana 11 (9-15 marzo) / 2020 (Figura). La mortalità è risultata più elevata tra gli individui di età pari o superiore a 65 anni, ma in alcuni paesi è stato anche osservato un marcato eccesso di mortalità nella fascia d'età tra 45 e 64 anni e alcuni paesi (in particolare Inghilterra e Spagna) hanno persino notato un eccesso di mortalità nella fascia di età 15-44 anni. Non è stata osservata mortalità in eccesso nei bambini di età compresa tra 0 e 14 anni. La mortalità è aumentata rapidamente nelle successive 3 settimane e ha raggiunto il picco in tutti i paesi durante la settimana 14 (30 marzo-5 aprile) / 2020, quando è stato raggiunto un totale di 88.581 morti (tutte le età). Entro la settimana 15 (6-12 aprile) / 2020 la mortalità in eccesso ha iniziato a diminuire in tutte le fasce d'età; tuttavia, alla settimana 18/2020 è stata ancora osservata una sostanziale mortalità per tutte le età, pari a circa 60.000 morti. Nella settimana 14, la peggiore per mortalità, un eccesso di 35.802 morti è stato stimato in tutte le età, di cui 32.815 (92%) tra le persone di età ≥65 anni. In confronto, la più alta mortalità in eccesso in qualsiasi settimana durante i precedenti 4 anni era stata raggiunta con 16.165 decessi (tutte le età) durante la settimana 2 nel 2017, vale a dire durante la stagione influenzale 2016/17. La mortalità in eccesso cumulativa</p>
--	--	---	---

			<p>dalla settimana 1 alla settimana18 / 2020 ha raggiunto un totale di 185.287 decessi (tutte le età), di cui 24.438 (13%) nelle persone di età compresa tra 65 e 74 anni, 55.226 (30%) nelle persone di età compresa tra 75 e 84 anni e 88.598 (48%) nelle persone di età ≥ 85 anni. Il numero di decessi cumulativi nelle fasce di età più giovani ha raggiunto 14.339 (8%) nella fascia 45-64 anni e 1.843 (1%) in quella 15-44 anni. In conclusione, gli autori affermano che la mortalità in eccesso registrata nello studio può essere nella quasi totalità dei casi attribuita a COVID-19, vista la limitata presenza di casi di influenza notificati durante il periodo di punta della mortalità COVID-19 nei paesi partecipanti e l'assenza di altri importanti eventi di salute pubblica.</p>
--	--	--	---



— Pooled deaths ■ Normal range ··· Baseline - - - Substantial excess

Figure 1. EuroMOMO pooled estimates of all-cause mortality shown for all ages combined and by age group, week 1/2016 – week 18/2020.



<p>Mafham MM et al</p> <p>The Lancet</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31356-8/fulltext</p>	<p>COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England</p>	<p>Differenze in termini di ricovero ospedaliero per sindromi coronariche acute tra i primi mesi del 2020 e analogo periodo del 2019</p>	<p>Nel 2019, il numero medio di ricoveri settimanali per sindrome coronarica acuta da febbraio ad aprile (3082 a settimana), è stato simile al numero medio degli altri mesi dell'anno (2994 a settimana). Tra la metà di febbraio 2020 e la fine di marzo 2020 è stata osservata una riduzione nel numero dei ricoveri ospedalieri per sindrome coronarica acuta, arrivando a 1813 a settimana (riduzione proporzionale del 40%, IC al 95% 37-43). Questo calo è stato parzialmente invertito tra aprile e maggio 2020, tanto che nell'ultima settimana di maggio 2020 vi sono stati 2522 ricoveri, il che rappresentava una riduzione del 16% (IC 95–13 13-20) rispetto al 2019. La riduzione cumulativa percentuale dei ricoveri per tutti gli infarti acuti del miocardio è stata del 35% (IC 95% 32-39), passando da una media di 2061 ricoveri a settimana nel 2019 a 1335 a settimana alla fine di marzo 2020. Nello specifico, per quanto concerne gli STEMI, ci sono stati 621 ricoveri a settimana nel 2019 e 477 a settimana nel 2020 (percentuale riduzione degli ingressi del 23%, IC 95% 16–30). La riduzione percentuale dei ricoveri per NSTEMI è stata invece del 42% (95% CI 38-46), con 1267 ricoveri a settimana nel 2019 e 733 a settimana nel 2020. I ricoveri per STEMI e NSTEMI sono aumentati tra aprile e maggio 2020, in modo tale che, nell'ultima settimana di maggio 2020, il tasso di riduzione era inferiore solo del 10% rispetto al 2019 per STEMI (IC 95% 2-17; 561 ricoveri a settimana) e del 24% per NSTEMI (IC 95% 19–19 28; 966 ricoveri alla settimana). Alla fine di marzo 2020, la durata mediana del ricovero per i pazienti ricoverati con qualsiasi sindrome coronarica acuta è passata da 4 giorni (nel 2019) a 3 giorni. Per STEMI, la riduzione mediana è passata da 3 giorni a 2 giorni e per NSTEMI da 5 giorni a 3 giorni. Non vi è stata alcuna evidente differenza in termini di mortalità intraospedaliera tra i due periodi analizzati. In conclusione, la sostanziale riduzione dei ricoveri per</p>
---	--	--	---

sindrome coronarica acuta durante la pandemia di COVID-19 rappresenta una seria preoccupazione, perché i pazienti con sintomi indicativi di ischemia miocardica acuta beneficiano di una rapida valutazione in ospedale e ciò, durante questa pandemia, non è sempre garantito.

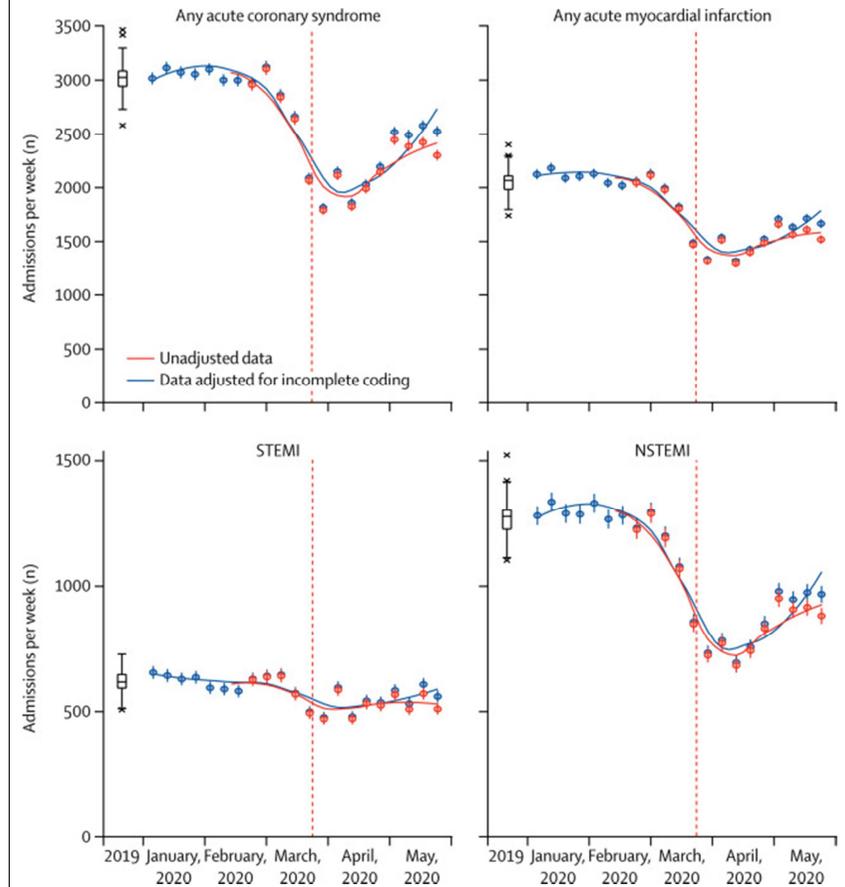


Figure 1. Weekly admissions to acute National Health Service hospital trusts in England with an acute coronary syndrome, by type. For weekly admissions in 2019, boxplots show the median and IQR, with whiskers extending (up to) 1.5 times the IQR above the upper quartile and below the lower quartile, with any weekly

counts beyond those ranges indicated by x. For 2020, a locally estimated scatterplot smoothing spline is fitted through the weekly reported counts, with datapoints and SEs plotted. The date of the UK COVID-19 lockdown (March 23, 2020) is shown with a vertical dotted line. STEMI=ST-elevation myocardial infarction. NSTEMI=non-ST-elevation myocardial infarction.

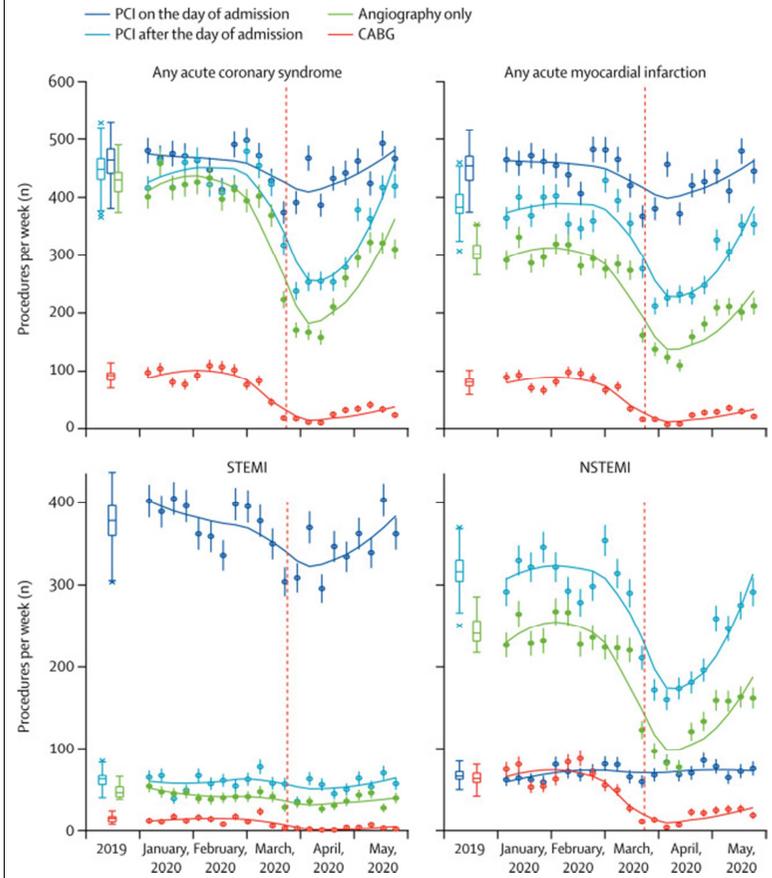


Figure 2. Weekly admissions to acute National Health Service hospital trusts in England with an acute coronary syndrome receiving a coronary procedure. For weekly admissions in 2019, boxplots (coloured according to type of procedure) show the median and IQR, with whiskers extending (up to) 1.5 times the IQR above the upper quartile and below the lower quartile, with any weekly counts beyond those ranges indicated by x. For 2020, a locally estimated scatterplot smoothing spline is fitted through the weekly reported counts, with datapoints

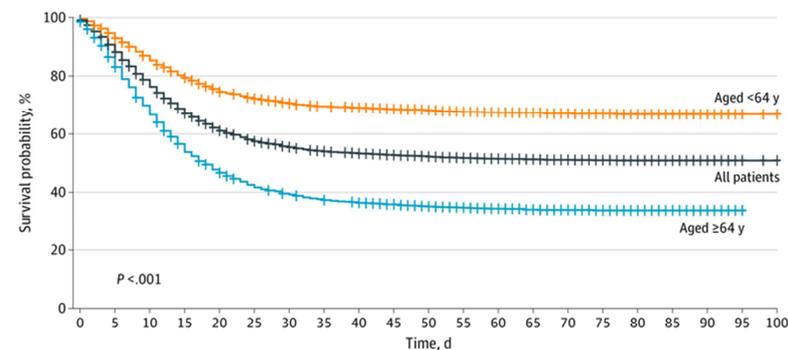
			and SEs plotted. The date of the UK COVID-19 lockdown (March 23, 2020) is shown with a vertical dotted line. CABG=coronary artery bypass graft. STEMI=ST-elevation myocardial infarction. NSTEMI=non-ST-elevation myocardial infarction. PCI=percutaneous coronary intervention.
<p>The RECOVERY Collaborative Group</p> <p>The New England Journal of Medicine</p> <p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436?query=featured_home</p>	<p>Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report</p>	<p>Efficacia e sicurezza del trattamento con desametasone in pazienti con COVID-19</p>	<p>In questo studio, 6425 pazienti sono stati randomizzati per ricevere desametasone (2104 pazienti) o le sole cure di supporto (gruppo SOC, 4321 pazienti). L'età media dei pazienti era di 66,1 anni e il 36% dei pazienti era di sesso femminile. Alla randomizzazione, il 16% necessitava di ventilazione meccanica invasiva o ECMO, il 60% era in ossigenoterapia (con o senza NIV) e il 24% non necessitava di alcun supporto respiratorio. La durata mediana del trattamento è stata di 7 giorni. Nel gruppo SOC, l'8% dei pazienti ha ricevuto desametasone come parte delle loro cure cliniche. L'uso dell'azitromicina durante il periodo di follow-up è stato simile nel gruppo desametasone e nel gruppo SOC (24% vs. 25%) e una percentuale compresa tra 0 e 3% dei pazienti ha ricevuto idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir o antagonisti dell'interleuchina-6. La mortalità a 28 giorni è risultata significativamente più bassa nel gruppo desametasone rispetto al gruppo SOC, con 482 pazienti (22,9%) deceduti nel gruppo desametasone e 1110 pazienti (25,7%) deceduti nel gruppo SOC (P <0,001). Nel gruppo desametasone, la mortalità è stata inferiore a quella del gruppo SOC tra i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva (29,3% vs. 41,4%) e in quelli che ricevevano ossigenoterapia senza ventilazione meccanica invasiva (23,3% vs. 26,2%). Tuttavia, non vi è stato alcun effetto evidente del desametasone tra i pazienti che non avevano ricevuto alcun supporto respiratorio alla randomizzazione (17,8% vs. 14,0%). I pazienti con una durata dei sintomi più lunga (che avevano maggiori probabilità di ricevere una ventilazione meccanica invasiva alla</p>

			<p>randomizzazione) hanno mostrato un maggiore beneficio in termini di riduzione della mortalità in risposta al trattamento con desametasone. La terapia con desametasone è stata associata a una riduzione della mortalità a 28 giorni tra i soggetti con sintomi per più di 7 giorni, ma non tra quelli con una insorgenza dei sintomi più recente. I pazienti nel gruppo desametasone hanno avuto una durata più breve del ricovero rispetto a quelli del gruppo SOC (mediana, 12 giorni contro 13 giorni) e una maggiore probabilità di dimissione entro 28 giorni. Il massimo effetto sulla dimissione a 28 giorni è stato riscontrato tra i pazienti che stavano ricevendo una ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione. In conclusione, i risultati mostrano che tra i pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19, l'uso di desametasone per un massimo di 10 giorni ha comportato una mortalità a 28 giorni inferiore rispetto allo standard of care nei pazienti in ventilazione meccanica e in quelli in ossigenoterapia. Nei pazienti con forma più lieve di malattia (non necessitanti di ossigenoterapia) non è stato osservato alcun beneficio.</p>
--	--	--	---

			<p>A All Participants (N=6425)</p> <p>Rate ratio, 0.83 (95% CI, 0.75-0.93) P<0.001</p> <table border="1"> <tr><td colspan="6">No. at Risk</td></tr> <tr><td>Usual care</td><td>4321</td><td>3754</td><td>3427</td><td>3271</td><td>3205</td></tr> <tr><td>Dexamethasone</td><td>2104</td><td>1903</td><td>1725</td><td>1659</td><td>1621</td></tr> </table>	No. at Risk						Usual care	4321	3754	3427	3271	3205	Dexamethasone	2104	1903	1725	1659	1621	<p>B Invasive Mechanical Ventilation (N=1007)</p> <p>Rate ratio, 0.64 (95% CI, 0.51-0.81)</p> <table border="1"> <tr><td colspan="6">No. at Risk</td></tr> <tr><td>Usual care</td><td>683</td><td>572</td><td>481</td><td>424</td><td>400</td></tr> <tr><td>Dexamethasone</td><td>324</td><td>290</td><td>248</td><td>232</td><td>228</td></tr> </table>	No. at Risk						Usual care	683	572	481	424	400	Dexamethasone	324	290	248	232	228
No. at Risk																																								
Usual care	4321	3754	3427	3271	3205																																			
Dexamethasone	2104	1903	1725	1659	1621																																			
No. at Risk																																								
Usual care	683	572	481	424	400																																			
Dexamethasone	324	290	248	232	228																																			
		<p>C Oxygen Only (N=3883)</p> <p>Rate ratio, 0.82 (95% CI, 0.72-0.94)</p> <table border="1"> <tr><td colspan="6">No. at Risk</td></tr> <tr><td>Usual care</td><td>2604</td><td>2195</td><td>2018</td><td>1950</td><td>1916</td></tr> <tr><td>Dexamethasone</td><td>1279</td><td>1135</td><td>1036</td><td>1006</td><td>981</td></tr> </table>	No. at Risk						Usual care	2604	2195	2018	1950	1916	Dexamethasone	1279	1135	1036	1006	981	<p>D No Oxygen Received (N=1535)</p> <p>Rate ratio, 1.19 (95% CI, 0.91-1.55)</p> <table border="1"> <tr><td colspan="6">No. at Risk</td></tr> <tr><td>Usual care</td><td>1034</td><td>987</td><td>928</td><td>897</td><td>889</td></tr> <tr><td>Dexamethasone</td><td>501</td><td>478</td><td>441</td><td>421</td><td>412</td></tr> </table>	No. at Risk						Usual care	1034	987	928	897	889	Dexamethasone	501	478	441	421	412	
No. at Risk																																								
Usual care	2604	2195	2018	1950	1916																																			
Dexamethasone	1279	1135	1036	1006	981																																			
No. at Risk																																								
Usual care	1034	987	928	897	889																																			
Dexamethasone	501	478	441	421	412																																			
			<p>Figure. Mortality at 28 Days in All Patients and According to Respiratory Support at Randomization.</p> <p>Shown are Kaplan–Meier survival curves for 28-day mortality among all the patients in the trial (primary outcome) (Panel A) and in three respiratory-support subgroups according to whether the patients were undergoing invasive mechanical ventilation (Panel B), receiving oxygen only without mechanical ventilation (Panel C), or receiving no supplemental oxygen (Panel D) at the time of randomization. The Kaplan–Meier curves have not been adjusted for age. The rate ratios have been adjusted for the age of the patients in three categories (<70 years, 70 to 79 years, and ≥80 years). Estimates of the rate ratios and 95% confidence intervals in Panels B, C, and D were derived from a single age-adjusted regression model involving an interaction term between treatment assignment and level of respiratory support at randomization.</p>																																					

<p>Grasselli G et al</p> <p>JAMA Internal Medicine</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2768601</p>	<p>Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy</p>	<p>Fattori associati a mortalità in una corte di pazienti con COVID-19 ricoverati in terapia intensiva</p>	<p>Sono stati analizzati i dati di 3988 pazienti (età media 63 anni) ricoverati in terapia intensiva (ICU) in Lombardia con sospetta infezione da SARS-CoV-2. La maggior parte dei pazienti erano uomini (3188 [79,9%]), con un'età media di 63 anni ; 800 pazienti erano donne (20,1%), con un'età media di 64 anni. Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi al trasferimento in terapia intensiva è stato di 10 giorni. 1998 dei 3300 pazienti (60,5%) presentavano almeno una comorbidità : la più comune era l'ipertensione arteriosa (1643 [42,1%]), seguita da ipercolesterolemia (545 [16,5%]) e malattie cardiache (533 [16,2%]). Dopo un follow-up mediano di 69 giorni, gli autori hanno osservato 1926 decessi (mortalità complessiva, 48,3%) per un tasso di mortalità pari a 12 per 1000 giorni-paziente. Ci sono stati 1769 decessi in ICU (44,3%), per un tasso di mortalità in ICU pari a 27 per 1000 giorni-paziente. Al momento del censor, 91 pazienti (2,3%) erano ancora in terapia intensiva e 2049 (51,4%) erano stati dimessi dall'ICU. Di questi, 1480 pazienti (37,1%) erano stati dimessi dall'ospedale e 501 (12,6%) erano ancora ricoverati; il tasso di mortalità per i pazienti dimessi dall'ICU era pari a 2 per 1000 giorni-paziente. Dei 2049 pazienti dimessi dall'ICU, 134 (6,5%) sono stati riammessi in ICU dopo la dimissione. All'ammissione in terapia intensiva, l'87,3% ha necessitato di intubazione ; 350 pazienti sono stati sottoposti a supporto respiratorio non invasivo con NIV (10,4%). All'analisi multivariata, un'età maggiore (per ogni 10 anni in più, HR 1,75; IC 95%, 1,60 -1,92) ed il sesso maschile (HR 1,57; IC 95%, 1,31-1,88) sono risultati fattori significativamente associati alla mortalità. Tra le comorbidità, una storia di BPCO (HR 1,68; IC 95%, 1,28-2,19), ipercolesterolemia (HR 1,25; IC 95%, 1,02-1,52) e diabete mellito (HR 1,18; IC 95%, 1,01-1,39) sono risultati significativamente associati alla mortalità. Per quanto concerne i</p>
---	---	--	---

parametri all'ingresso in ICU, una minor PEEP (HR 1,04; IC 95%, 1,01-1,06), una minor FiO2 (HR, 1,14; IC 95%, 1,10-1,19) ed un aumentato rapporto PaO2/FiO2 (HR, 0,80; IC 95%, 0,74-0,87) sono risultati associati con un minor rischio di mortalità. In conclusione, lo studio mostra un'elevata mortalità COVID-19-relata in terapia intensiva, in modo particolare tra i pazienti più anziani e con comorbidità.



No. at risk

All patients	3988	3609	3118	2716	2443	2274	2168	2102	2057	1987	1885	1730	1542	1275	976	669	423	225	67	18	1
Aged <64 y	2059	1945	1776	1635	1532	1467	1423	1393	1371	1334	1284	1205	1092	924	696	471	290	149	40	9	1
Aged ≥64 y	1929	1664	1342	1081	911	807	745	709	686	653	601	525	450	351	280	198	133	76	27	9	0

Figure. Kaplan-Meier Analysis of Survival of Patients Admitted to the Intensive Care Unit

Mitja O et al

CID

<https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589>

Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial

Trial clinico su efficacia di idrossiclorochina nel velocizzare la clearance virale in pazienti con forma lieve di COVID-19

I partecipanti, affetti da forma lieve di COVID-19 e non necessitanti di ricovero ospedaliero, sono stati randomizzati (1: 1) al braccio di controllo (nessun trattamento) o al braccio di intervento (idrossiclorochina, HCQ). Tra il 17 marzo e il 28 aprile 2020, sono stati screenati 753 pazienti; tuttavia, la popolazione finale ITT era composta da 293 pazienti, con 157 pazienti nel braccio di controllo e 136 nel braccio HCQ. L'età media dei pazienti era di 41,6 anni e 201 (68,6%) erano donne. Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi all'arruolamento è stato di 3 giorni. Un totale del 53,2% dei

			<p>pazienti (156 su 293) ha riferito almeno una comorbidità. Febbre, tosse e anosmia sono risultati i sintomi di presentazione più comuni. La carica virale media nel tampone rinofaringeo al basale era pari a 7,90 log₁₀ copie / mL. La maggior parte dei pazienti erano operatori sanitari (86,7%). Per quanto riguarda l'outcome primario, ovvero la riduzione della carica virale nei tamponi rinofaringei, non sono state osservate differenze significative tra il braccio di controllo e il braccio di intervento né al giorno 3 né al giorno 7. L'outcome clinico del rischio di ricovero è risultato simile tra il braccio di controllo (7,1%, 11/157) e il braccio di intervento (5,9%, 8/136; RR 0,75). Nessun paziente ha richiesto ventilazione meccanica o è deceduto durante il periodo di studio. Il tempo mediano dalla randomizzazione alla risoluzione dei sintomi di COVID-19 non è risultato significativamente diverso tra il braccio di controllo (12 giorni) ed il braccio di intervento (10 giorni; p = 0,38). Per quanto concerne lo studio sulla sicurezza, l'8,7% dei pazienti nel gruppo di controllo ed il 72,0% dei pazienti nel gruppo di intervento hanno avuto almeno un evento avverso durante i 28 giorni di follow-up. Gli eventi avversi più frequenti correlati al trattamento tra i partecipanti trattati con HCQ erano quelli gastrointestinali (ad es. diarrea, nausea e dolore addominale) ed i disturbi del sistema nervoso (ad es. sonnolenza, cefalea e la percezione di un sapore metallico). In conclusione, i risultati di questo studio randomizzato controllato escludono in modo convincente qualsiasi significativo beneficio virologico o clinico dell'utilizzo di HCQ in pazienti ambulatoriali con forma lieve di COVID-19.</p>
--	--	--	---

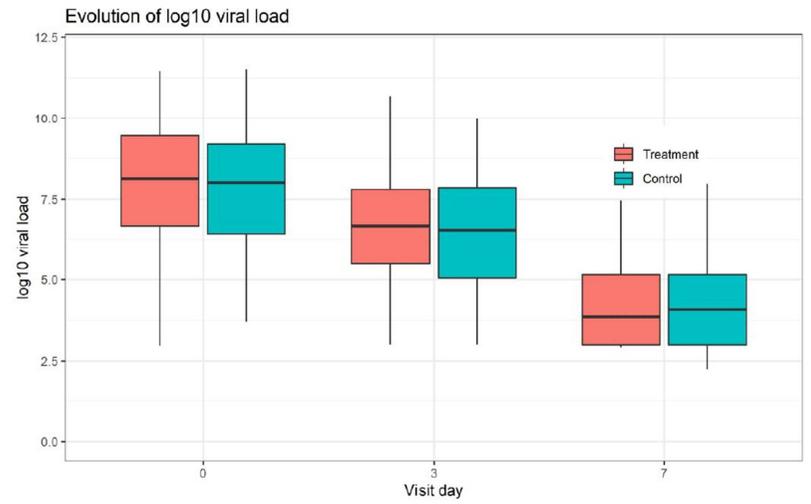


Figure 1. Change from baseline in SARS-CoV-2 viral RNA on nasopharyngeal swabs

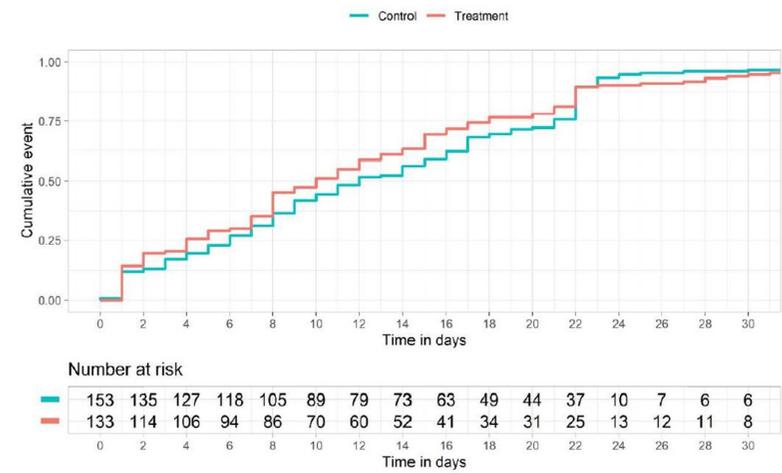


Figure 2. Time to clinical improvement from randomization

<p>Skipper CP et al</p> <p>Annals of Internal Medicine</p> <p>https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207</p>	<p>Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19</p>	<p>Trial clinico randomizzato in soggetti con recente comparsa di sintomi su efficacia di idrossiclorochina nel ridurre intensità e durata dei sintomi</p>	<p>423 partecipanti sono stati arruolati, di cui 241 (57%) erano operatori sanitari. I partecipanti allo studio, individui sintomatici con COVID-19 certo o fortemente sospetto, entro 4 giorni dalla comparsa dei sintomi, sono stati randomizzati o nel gruppo idrossiclorochina o nel gruppo placebo. L'età media era di 40 anni e il 56% (n = 238) erano donne. Le più frequenti comorbidità riferite includevano asma (11%), ipertensione arteriosa (11%) e diabete (4%); il 68% dei partecipanti non ha riportato condizioni mediche croniche. All'arruolamento, 413 partecipanti (98%) hanno riportato almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19; la tosse (65%), l'astenia (52%) e la cefalea (51%) erano i più diffusi. I sintomi al basale sono risultati simili tra i gruppi di studio e il numero mediano di sintomi compatibili con COVID-19 riportati era 4. Al giorno 14 dello studio, il 24% (49 su 201) dei soggetti in trattamento con idrossiclorochina ha riportato sintomi rispetto al 30% (59 su 194) in trattamento con placebo (P = 0,21). Per l'outcome primario, è stata valutata la variazione del punteggio di gravità dei sintomi nell'arco di 14 giorni. Il gruppo idrossiclorochina ha avuto una riduzione media dal basale di 2,60 punti sulla scala VAS a 10 punti per gravità dei sintomi, rispetto a una riduzione di 2,33 punti nel gruppo placebo (differenza assoluta -0,27 punti; P = 0,117). Nel complesso, l'idrossiclorochina non è si è dimostrata in grado di ridurre prevalenza o gravità dei sintomi durante il periodo di studio di 14 giorni. Il tasso di ricovero o di mortalità non è risultato differente tra i gruppi (P = 0,29). Al completamento del regime terapeutico in studio, il 77% (157 su 203) dei partecipanti trattati con idrossiclorochina ha riferito di aver aderito completamente al regime, rispetto all'86% (166 su 194) di coloro che hanno ricevuto placebo. Gli effetti avversi (principalmente effetti collaterali gastrointestinali) sono stati più comuni nei soggetti trattati con</p>
---	---	--	--

idrossiclorochina rispetto al placebo (43% contro 22%; $P < 0,001$). In conclusione, in questo studio randomizzato su pazienti ambulatoriali sintomatici con COVID-19, un ciclo di 5 giorni di idrossiclorochina non è riuscito a mostrare un sostanziale beneficio clinico nel migliorare il tasso di risoluzione dei sintomi di COVID-19.

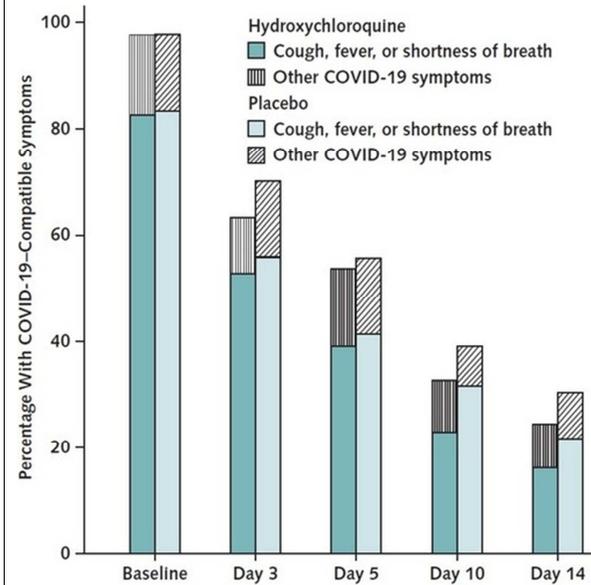


Figure 1. Percentage of participants with ongoing COVID-19 symptoms.

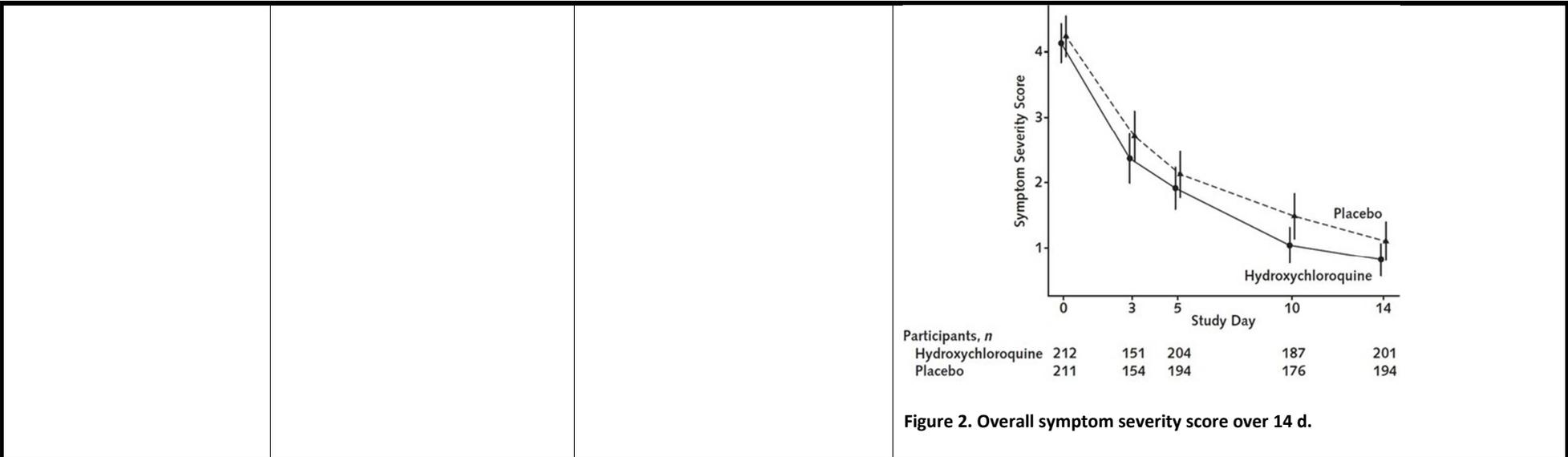


Figure 2. Overall symptom severity score over 14 d.

Chougar L et al
 Radiology
<https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020202422>

Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological Manifestations

Case series su reperti ad esame RM encefalo in pazienti con COVID-19

Durante il periodo di inclusione, 1176 pazienti sono stati ricoverati nell'ospedale promotore dello studio per sospetto COVID-19 ; 308 di questi pazienti (26,2%) presentavano manifestazioni neurologiche e/o psichiatriche, di cui 223 presentavano sintomi neurologici acuti ex novo (cioè non avevano alcuna precedente storia di malattia neurologica, 72,4%). Settantatre di questi pazienti sono stati inclusi nello studio. Tra questi 73 pazienti, l'esame molecolare per SARS-CoV-2 è risultato positivo in 67 pazienti (91,8%). Nei 6 rimanenti pazienti con tampone negativo (8,2%), le scansioni TC toraciche erano altamente suggestive di polmonite interstiziale da SARS-CoV-2. Trentacinque pazienti erano ricoverati in terapia intensiva (47,9%) e 38 in reparti di degenza ordinaria (52,1%). L'età media dei pazienti era di 58,5 anni ed il 65,8% erano di sesso maschile. Gli esami RM sono stati eseguiti 22,3 giorni (intervallo: 0-65 giorni, significativamente più tardi nel gruppo di pazienti trasferiti in ICU, p<0,001) dopo l'insorgenza dei sintomi attribuibili a COVID-19 e 5,9 giorni (intervallo: 0-30) dopo l'insorgenza dei sintomi neurologici. Le

			<p>manifestazioni neurologiche più frequenti sono risultate : compromissione della coscienza non spiegata dalla terapia farmacologica (39/73, 53,4%), deficit neurologico focale (31/73, 42,5%) e convulsioni (10/73, 13,7%). Gli esami di risonanza magnetica non hanno rivelato anomalie significative in 30 pazienti (22 non-ICU e 8 ICU), mentre sono stati osservati reperti patologici in 43 pazienti (43/73, 58,9%). Diciassette pazienti presentavano segni radiologici di ictus ischemico acuto, un paziente aveva trombosi venosa profonda, 8 presentavano microemorragie multiple, 9 avevano anomalie della perfusione correlate a crisi epilettiche, 10 avevano anomalie della perfusione isolate, 4 pazienti presentavano lesioni della sostanza bianca con enhancing multifocale, 3 avevano aree di ridotta diffusione all'interno dello splenio del corpo calloso, 3 presentavano lesioni ipossico-ischemiche, 2 una sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), 3 anomalie metaboliche e 2 presentavano un quadro di neurite. In conclusione, questo studio fornisce una descrizione dettagliata dei reperti di neuroimaging in una serie di pazienti con COVID-19. Di particolare interesse la presenza di due quadri RM, ovvero le lesioni della sostanza bianca con enhancing perivascolare, che possono essere riferibili a lesioni vasculitiche e/o lesioni infiammatorie con coinvolgimento angiocentrico e le anomalie dei gangli della base, incluso il coinvolgimento della substantia nigra.</p>
<p>Ponziani FR et al AP&T https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/a</p>	<p>Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARS-CoV-2 positive patients</p>	<p>Focus su coinvolgimento epatico in un'ampia coorte di pazienti con COVID-19</p>	<p>515 pazienti risultati affetti da COVID-19 sono stati inclusi nello studio : l'età media era di 65 anni, con una prevalenza di uomini (62,7%). Tutti i pazienti hanno riportato sintomi simil-influenzali, come febbre (487 [94,6%]), tosse (327 [63,5%]), astenia (46 [8,9%]) e mialgie (11 [2,1%]); i sintomi gastrointestinali sono stati osservati in 49 pazienti (9,5%) : diarrea (34), vomito (8), dolore addominale (3), sanguinamento rettale (3). Sono stati segnalati anche ageusia</p>

[pt.15996](#)

e/o anosmia (7 [1,4%]) e congiuntivite (6 [1,2%]). La dispnea era presente in 229 (44,5%) pazienti. In 415 pazienti (80,6%) sono stati osservati segni radiologici di polmonite. Il 68% dei pazienti analizzati presentava almeno una comorbidità ed il 58,8% di loro presentava più di una condizione patologica preesistente. Le comorbidità più comunemente osservate sono state: ipertensione arteriosa (168 [48%]), malattie cardiovascolari (100 [28,6%]) e diabete mellito (60 [17,1%]). Quattrocentoquarantotto (87%) pazienti hanno necessitato di ricovero e, tra questi, 146 (32,6%) hanno presentato ARDS e 77 (15%) hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva. Complessivamente, sono state riscontrate anomalie nei test di funzionalità epatica in 161 pazienti (31,3%). L'aumento di AST, ALT e Gamma-GT sopra i valori di riferimento è stato riscontrato nel 20,4%, 19% e 13,6% dei pazienti, rispettivamente ; queste alterazioni sono state lievi / moderate (inferiori a 3 volte il limite) e solo nel 5% dei casi è stato osservato un aumento più grave, superiore a 3 volte il limite. Dopo un follow-up mediano di 16 giorni, 77 (15%) dei pazienti ospedalizzati sono deceduti, 410 (79,6%) sono stati dimessi e 28 (5,4%) erano ancora ricoverati. Le alterazioni dei test di funzionalità epatica al basale sono risultate associate a un rischio maggiore di ricovero in terapia intensiva (OR 2,19 [IC 95% 1,24-3,89], p = 0,007) ma non ad un aumentato rischio di morte (OR 0,84 [IC 95% 0,49-1,41], p = 0,51). L'età avanzata, la presenza di comorbidità multiple, l'ammissione in terapia intensiva, i valori elevati di PCR e fosfatasi alcalina sono stati invece associati ad un aumentato rischio di morte nel modello di regressione multivariata. In conclusione, l'infezione da SARS-CoV-2 in questa ampia coorte non è risultata associata a danno epatico clinicamente significativo. Anomalie dei test di funzionalità epatica al basale possono essere riscontrate in oltre il 30% dei pazienti, in particolare nei pazienti con

ARDS; queste alterazioni sono associate ad un aumentato rischio di ricovero in terapia intensiva, ma non ad un aumento del rischio di morte, e tendono a normalizzarsi nel tempo.

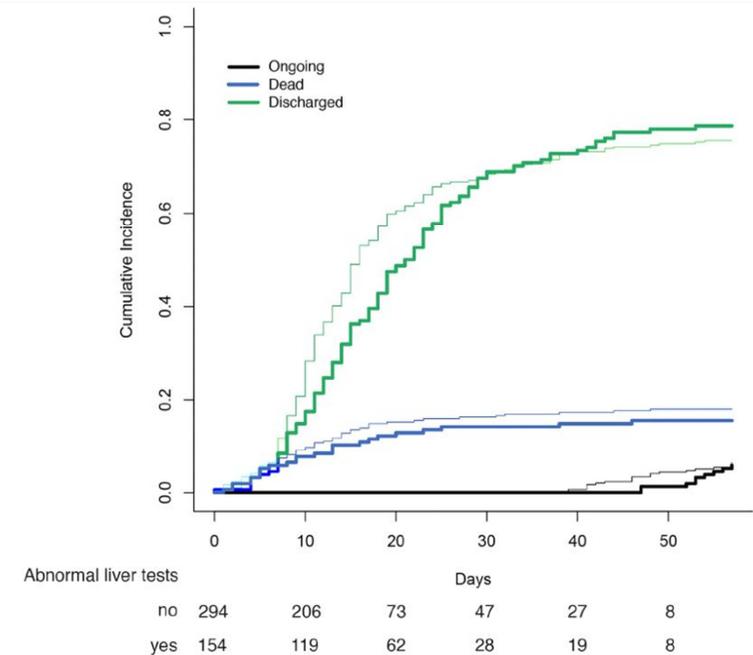


Figure. Cumulative incidence of events in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Green line: discharged patients; blue line: deceased patients; black line: patients who were still hospitalized. Bold lines and thin lines represent patients with abnormal or normal liver function tests, respectively.

Fischer B et al
Eurosurveillance

SARS-CoV-2 IgG seroprevalence in blood donors located in three different federal states, Germany, March to June

Studio su sieroprevalenza tra donatori di sangue condotto in Germania

3186 donatori di sangue regolari (2.257 [70,84%] uomini e 929 [29,16%] donne), che hanno effettuato una donazione nel periodo tra il 9 marzo e il 3 giugno 2020, sono stati sottoposti a screening per la presenza di IgG anti-SARS-CoV-2. Tutti i donatori sono stati sottoposti a visita medica prima della donazione, hanno riferito di

<p>https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.28.2001285#html_fulltext</p>	<p>2020</p>		<p>non avere malattie attuali o recenti e nessuno di loro presentava sintomi/segni di infezione come febbre o leucocitosi. Nel complesso, gli autori hanno osservato una sieroprevalenza di IgG anti-SARS-CoV-2 dello 0,91% (29/3.186; IC al 95%: 0,58–1,24) nella coorte analizzata : 24 donatori maschi e cinque donne. Nessuna differenza statisticamente significativa nella sieroprevalenza è stata osservata tra uomini e donne ($p = 0,156$). Nessuno dei donatori di sangue sieropositivo ha riportato una storia medica positiva nota di infezione da SARS-CoV-2. Rispetto ad altri studi, la bassa sieroprevalenza per SARS-CoV-2 rilevata nello studio potrebbe essere spiegata dalla precoce introduzione di interventi preventivi, non farmacologici, nella fase precoce dell'epidemia. Oltre ai donatori di sangue certamente sieropositivi, lo 0,3% degli individui della coorte ha mostrato livelli anticorpali « dubbi ». Questi donatori potrebbero essere stati infettati molto di recente e quindi non aver ancora montato una risposta IgG completa. Tuttavia, questo presuppone in tutti i loro casi che si tratti di un'infezione asintomatica poiché tutti i donatori di sangue apparivano apparentemente sani e privi di sintomi rilevabili fisicamente. In conclusione, concordemente con quanto osservato in altri studi di sieroprevalenza condotti in Europa, lo studio mostra una bassa prevalenza di IgG per SARS-CoV-2 nella popolazione generale in Germania.</p>
--	-------------	--	---

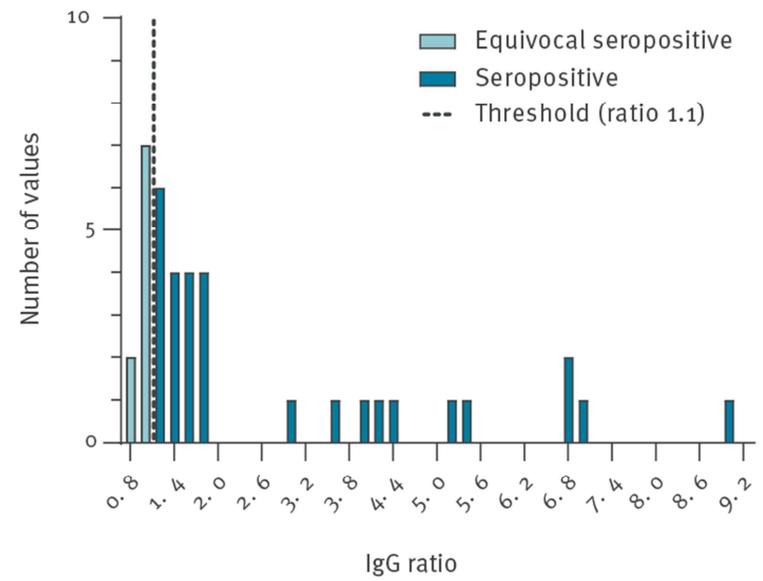


Figure. Distribution of anti-SARS-CoV-2 IgG ratios of blood donors with seropositive and equivocal test results, Germany, March-June 2020, (n = 3,186). Equivocal were not considered for seroprevalence calculation. The dashed vertical line indicates the IgG seropositivity threshold (ratio ≥ 1.1).