RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

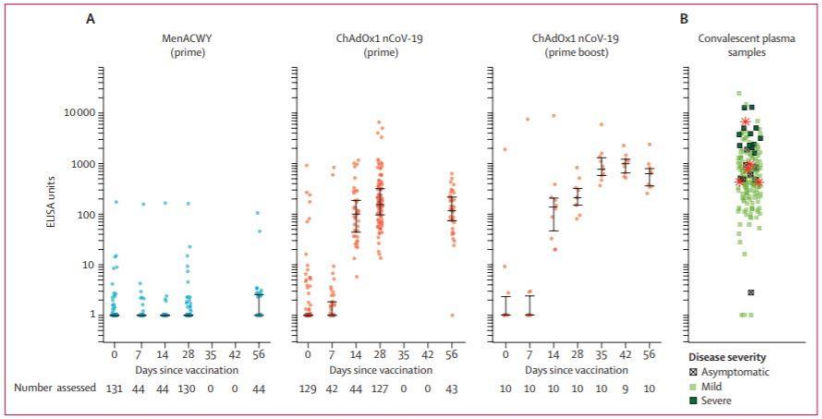
SETTIMANA 20-26.07.2020

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Folegatti PM et al The Lancet https://www.thelancet.com/lancet/article/s0140-6736(20)31604-4	Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial	Risultati preliminari dello studio sul vaccino ChAdOx1 nCoV-19	Gli autori hanno condotto un trial clinico di fase 1/2, in cieco, randomizzato, su un vaccino (ChAdOx1 nCoV-19) che esprime la Spike protein di SARS-CoV-2 ed utilizza come vettore un adenovirus di scimpanzé. Il gruppo di controllo era rappresentato da soggetti cui è stato somministrato il vaccino antimeningococcico tetravalente (MenACWY). Tra il 23 aprile e il 21 maggio 2020, 1077 partecipanti (adulti di età compresa tra 18 e 55 anni senza alcuna storia di infezione da SARS-CoV-2 o di sintomi compatibili con COVID-19), sono stati arruolati nello studio e assegnati a ricevere ChAdOx1 nCoV-19 (n = 543) o MenACWY (n = 534). L'età media dei partecipanti era di 35 anni, 536 (49,8%) partecipanti erano donne e 541 (50,2%) erano uomini e la maggioranza dei partecipanti (979 [90,9%]) erano di etnia caucasica. Mediante un successivo emendamento dello studio, 56 partecipanti nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 e 57 nel gruppo MenACWY hanno ricevuto paracetamolo profilattico. Tra coloro che non hanno ricevuto il paracetamolo

			profilattico, 328 (67%) di 487 partecipanti al Gruppo ChAdOx1 nCoV-19 e 180 (38%) di 477 partecipanti nel gruppo MenACWY hanno riferito dolore dopo la vaccinazione, che era per lo più di intensità da lieve a moderata. Con il paracetamolo profilattico, un numero minore di partecipanti ha riportato dolore. Astenia e cefalea sono state le reazioni sistemiche più comunemente riportate. Nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 è stata segnalata astenia da 340 (70%) partecipanti senza paracetamolo e 40 (71%) con paracetamolo. Nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19, gli anticorpi IgG anti SARS-CoV-2 hanno raggiunto il picco al 28° giorno e sono rimasti elevati al giorno 56 nei partecipanti che hanno ricevuto solo una dose mentre sono quantitativamente aumentati al giorno 56 nei dieci partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo. La presenza di anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 è stata rilevata in 32 (91%) dei 35 partecipanti dopo una prima dose e in tutti i 9 pazienti che hanno effettuato una dose booster, dopo la suddetta dose. In conclusione, lo studio mostra che una singola dose di ChAdOx1 nCoV-19 è in grado di stimolare una risposta anticorpale specifica contro la Spike protein di SARS-CoV-2 entro il giorno 28, con alto titolo neutralizzante, in particolare quando viene somministrata una dose booster.

			 *Figure 3:* **SARS-CoV-2 IgG response by standardised ELISA to spike protein in trial participants (A) and in 180 convalescent plasma samples from 172 patients with PCR-confirmed COVID-19 and eight asymptomatic health-care workers (B)** Error bars show median (IQR). Participants in the prime boost group received their second dose at day 28. Lower limit of quantification is 1 ELISA unit. Red stars in panel B show five samples also tested on the Marburg VN assay (see figure 4). MenACWY=meningococcal group A, C, W-135, and Y conjugate vaccine. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Gupta S et al JAMA Internal Medicine https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2768602	Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US	Fattori associati a mortalità in pazienti con forma severa di COVID-19	Tra i 65 siti partecipanti allo studio, 2215 pazienti sono stati arruolati ed inclusi nell'analisi ; l'età media era di 60,5 anni e 1436 (64,8%) pazienti erano uomini. La durata mediana dei sintomi prima del ricovero in terapia intensiva era di 7 giorni ; i sintomi più comuni prima del ricovero in terapia intensiva erano tosse (1708 [77,1%]), dispnea (1658 [74,9%]) e febbre (1566 [70,7%]). Un totale di 1738 pazienti (78,5%) presentavano almeno 1 comorbidità, tra cui le più comuni erano ipertensione (1322 [59,7%]), diabete (861 [38,9%]) e malattie polmonari croniche (531 [24,0%]). Il rapporto mediano Pao2/Fio2 al momento del ricovero era pari a 124 mmHg. Nei 14 giorni successivi al ricovero in terapia intensiva, 1859 pazienti (83,9%) hanno necessitato di ventilazione meccanica invasiva, 1635 pazienti (73,8%) hanno sviluppato ARDS e 921 dei 2151 pazienti senza IRC al momento del ricovero (42,8%) hanno sviluppato IRA. 230 pazienti (10,4%) hanno avuto un evento tromboembolico. I farmaci più comunemente somministrati per il trattamento del COVID-19 sono stati idrossiclorochina (1761 [79,5%]), azitromicina

			(1320 [59,6%]) e anticoagulanti (920 [41,5%]). Complessivamente, 784 pazienti (35,4%) sono deceduti entro 28 giorni dal ricovero in terapia intensiva, 824 (37,2%) sono stati dimessi vivi dall'ospedale entro 28 giorni e 607 (27,4%) risultavano ancora ricoverati in ospedale al 28° giorno. Le cause più comuni di morte sono state l'insufficienza respiratoria (727 [92,7%]), lo shock settico (311 [39,7%]) e l'insufficienza renale (295 [37,6%]). Ad una analisi multivariata per valutare la presenza di predittori di mortalità a 28 giorni, l'età avanzata è stata associata in modo indipendente a un più alto rischio di morte (≥80 vs <40 anni: odds ratio [OR] 11,15; 95% CI, 6,19-20,06). Ulteriori fattori associati ad un aumentato rischio di exitus erano il sesso maschile (OR, 1,50; IC 95%, 1,19-1,90), un BMI più elevato (≥40 vs <25: OR, 1,51; IC 95%, 1,01-2,25), la coesistenza di una malattia coronarica (OR, 1,47; IC al 95%, 1,07-2,02), una neoplasia in fase attiva (OR, 2,15; IC al 95%, 1,35-3,43), la presenza di ipossiemia (Pao2/Fio2 <100 vs ≥300 mm Hg: OR, 2,94; IC al 95%, 2,11-4,08), la presenza di una disfunzione epatica (liver SOFA score pari a 2 vs 0: OR, 2,61; IC al 95%, 1,30-5,25) e disfunzione renale (renal SOFA score pari a 4 vs 0 : OR, 2.43; IC al 95%, 1,46–4,05) al momento del ricovero in terapia intensiva. In conclusione, in questo studio di coorte multicentrico su adulti in condizioni critiche con COVID-19 negli Stati Uniti, più di 1 paziente su 3 è deceduto entro 28 giorni dall'ammissione in terapia intensiva.
Collins LF et al AIDS https://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/900	Clinical characteristics, comorbidities and outcomes among persons with HIV hospitalized with coronavirus disease 2019 in Atlanta, GA	Caratteristiche di una coorte di pazienti con infezione da HIV e COVID-19	Dei 530 casi confermati di COVID-19 ricoverati presso l'ospedale promotore dello studio, 20 erano pazienti con infezione da HIV (PWH, 3,8%). L'età media era di 57 anni, il 65% erano uomini e l'85% erano di etnia afroamericana. Il 55% dei pazienti aveva ricevuto diagnosi di infezione da HIV oltre 10 anni prima. La conta assoluta e la percentuale di CD4+ mediane prima del ricovero erano pari a 425 cellule/mm3 e 29%, rispettivamente ; il 90% dei pazienti era

0/Clinical_characteristics,_comorbidities_and.96670.aspx			virologicamente soppresso. La durata mediana dei sintomi al momento del ricovero era di 5 giorni; tra i sintomi, la tosse (90%), la febbre (65%), l'astenia (60%) e la dispnea (60%) erano i più comuni. Due pazienti hanno manifestato sia anosmia che ageusia. Il 40% dei pazienti ha necessitato di supplementazione di ossigeno, compresi due pazienti che sono stati intubati. La durata media del ricovero è stata di 5 giorni ; il 30% dei pazienti ha richiesto il trasferimento in terapia intensiva, il 15% ha richiesto intubazione e il 15% è deceduto. Tutti i 20 pazienti erano già in terapia antiretrovirale e il 95% ha riferito ottimale aderenza alla terapia al momento del ricovero. All'80% è stato prescritto un regime contenente inibitori dell'integrasi, più comunemente BIC/FTC/TAF (35%) o DTG/ABC/3TC (25%). Il carico di comorbidità non-AIDS relate era elevato in questa coorte, con il 50% dei pazienti con ≥ 5 comorbidità e solo il 15% senza comorbidità. Le comorbidità più frequenti sono risultate l'ipertensione (70%), la dislipidemia (60%), il diabete (45%) e le malattie psichiatriche (40%). In conclusione, in questa coorte di pazienti con infezione da HIV e COVID-19, è stata osservata una mortalità del 15%, probabilmente condizionata dall'elevato tasso di comorbidità dei pazienti analizzati.
Alteri C et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa956/5872588	Nasopharyngeal SARS-CoV-2 load at hospital admission as predictor of mortality	Cycle threshold del primo tampone nasofaringeo e sua correlazione con mortalità introspedaliera	Gli autori hanno studiato la correlazione tra la carica virale di SARS-CoV-2 rilevata nel primo tampone rinofaringeo e la mortalità intraospedaliera a 30 giorni in 206 pazienti adulti con infezione da SARS-CoV-2, ricoverati all'ospedale Niguarda (Milano, Italia) a partire dal 5 marzo e che sono morti o sono stati dimessi entro il 23 aprile 2020. Il tempo mediano dall'esordio dei sintomi al ricovero in ospedale è stato di 6 giorni. Al ricovero, 188/206 (91,3%) pazienti presentavano una polmonite interstiziale con opacità a vetro smerigliato. Da notare che il 20,7% dei non sopravvissuti presentava valori di Cycle threshold (Ct) iniziali <20 (cariche virali ≥10^7

			copie/mL), contro solo il 5,3% dei sopravvissuti (p <0,001). Le analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier hanno mostrato un aumento progressivo della mortalità a 30 giorni all'aumentare della carica virale di SARS-CoV-2 nel tampone nasofaringeo. Trenta giorni dopo l'insorgenza della malattia, il tasso di sopravvivenza è sceso al 35,3% nei pazienti con Ct <20 (cariche virali $\geq 10^7$ copie / mL), contro l'81,0% nei pazienti con Ct> 35 (cariche virali $<10^3$ copie / mL) (p = 0,001). In particolare, il 36,4% dei pazienti con Ct iniziale <20 è deceduto entro sette giorni, contro il 14,3% e lo 0,0% dei pazienti con Ct iniziale compreso tra 20 e 24,9 e pazienti con threshold superiore (Ct> 25) (p = 0,006). Nelle analisi di regressione di Cox, su 19 variabili analizzate, un valore di Ct <20 è rimasto uno dei predittori più forti di mortalità intraospedaliera, sia in analisi univariata (HR: 8,38 [2,66-26,37], p = 0,00015), sia in analisi multivariata (HR: 3,94 [1,75-8,87], p = 0,001) dopo aver corretto per presenza di comorbidità, creatinina, valore di D-dimero e di proteina C reattiva). In conclusione, lo studio dimostra come l'alta carica virale rilevata al primo tampone nasofaringeo sia un fattore di rischio indipendente per mortalità intraospedaliera.

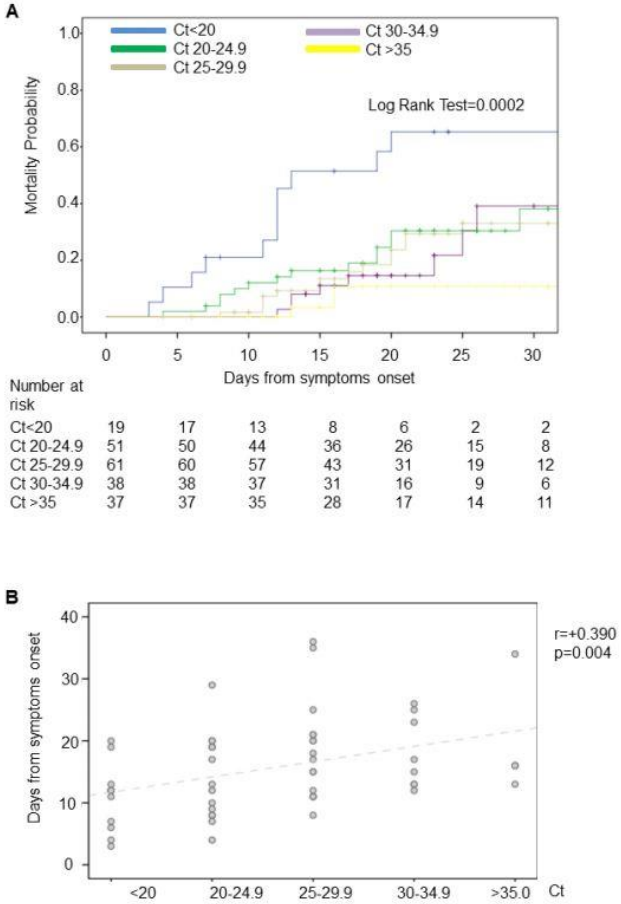
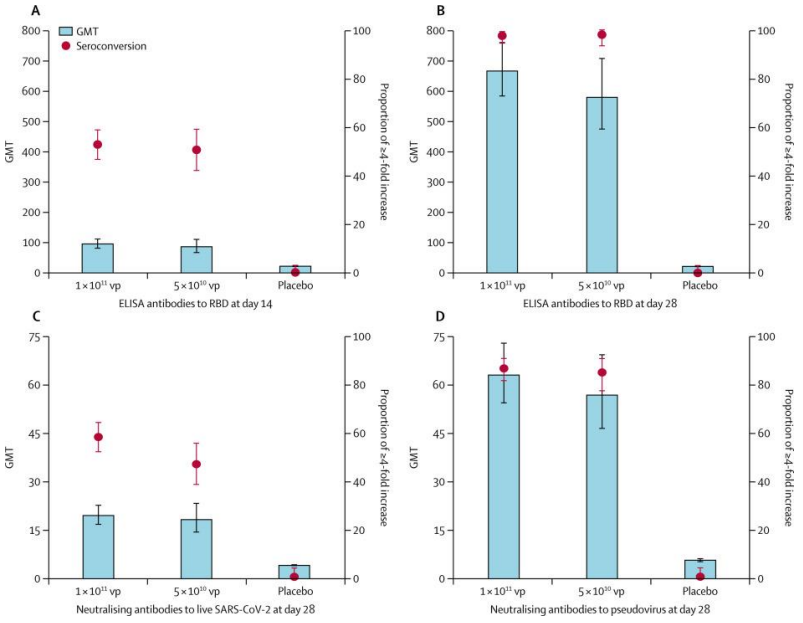


Figure. Contribution of nasopharyngeal SARS-CoV-2 shedding to in-hospital mortality. (A) Kaplan-Meier estimates of mortality probability within the first 30 days from disease onset, according to nasopharyngeal Ct values at admission. (B) Nasopharyngeal Ct values at admission against time of mortality from disease onset (days) in non survivors. The Pearson correlation coefficient between Ct values and time of mortality is displayed in the top-right corner (r = +0.390).

Almario CV et al American Journal of Gastroenterology https://journals.lww.com/ajg/Documents/AJG-20-1811_R1(PUBLISH%20AS%20WEBPART).pdf	Increased Risk of COVID-19 among users of Proton Pump Inhibitors	Studio che valuta associazione tra uso di PPI e COVID-19	Al fine di avere un quadro il più possibile completo, gli autori hanno creato un questionario online per raccogliere informazioni circa sintomi gastrointestinali, terapia con PPI o inibitori H2 e risultato del tampone per SARS-CoV-2. Alla fine dello studio, hanno completato il questionario 86602 soggetti, 53130 (61.3%) hanno riportatato sintomi, tra cui 36498 (68.7%) che hanno riferito episodi di dolori addominali e 39969 (75.2%) con reflusso o bruciore epigastrico. 3386 (6.4%) hanno riferito di essere risultati positivi a SARS-CoV-2; tra di loro, 3267 (96.5%) presentavano sintomi compatibili con COVID-19. Ad una analisi multivariata, l'uso di PPI è risultato associato in maniera indipendente ad un aumentato rischio di risultare positivi al tampone per SARS-CoV-2; in particolare, i pazienti che assumevano PPI una volta al giorno hanno mostrato un aOR pari a 2.15, mentre chi lo assumeva due volte al giorno aveva un aOR di 3.67. Per quanto concerne gli inibitori di H2, la loro associazione con SARS-CoV-2 non è risultata significativa. Altri fattori associati ad aumentata probabilità di avere tampone positivo sono stati: sesso maschile (aOR 1.23), status di fumatore attivo (aOR 5.05), etnia afroamericana (aOR 1.80) ed etnia ispanica (aOR 3.54). In conclusione, questo studio dimostra una associazione tra uso di PPI e COVID-19; gli autori ipotizzano che l'ipocloridria e l'alterazione del pH gastrico (già associata ad un aumentato rischio di infezione da SARS-CoV-1) possano essere i meccanismi più plausibili per spiegare questa associazione.
Zhu FC et al The Lancet	Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind,	Risultati di trial di fase 2 su vaccino per SARS-CoV-2	In questo trial clinico di fase 2, doppio cieco, controllato con placebo, 508 partecipanti sono stati randomizzati a ricevere il vaccino (basato sulla Spike protein di SARS-CoV-2 e che utilizza come vettore un adenovirus-5 inattivato) o placebo. 253 partecipanti sono stati assegnati al gruppo vaccino che ha ricevuto una dose di 1×10^{11} particelle virali, 129 al gruppo che ha ricevuto

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31605-6/fulltext	placebo-controlled, phase 2 trial		vaccino alla dose di 5×10^{10} particelle virali e 126 al gruppo placebo. L'età media dei partecipanti era di 39,7 anni (intervallo 18–83), con 309 (61%) individui di età compresa tra 18 e 44 anni, 134 (26%) tra 45 e 54 anni e 65 (13%) di età pari o superiore a 55 anni nei gruppi di trattamento. 254 (50%) dei 508 partecipanti erano di sesso maschile. Le risposte anticorpali indotte dal vaccino sono state rilevate a partire dal 14 ° giorno di follow-up, con titoli medi (GMT) di 94,5 (IC 95% 80,5–110,8) e 85,1 (66,0–109,7) nei gruppi di 1×10^{11} particelle e 5×10^{10} particelle, rispettivamente. Al giorno 28, gli anticorpi hanno raggiunto il picco a 656,5 (575,2–749,2) nel gruppo dose 1×10^{11} particelle virali e 571,0 (467,6–697,3) nel gruppo 5×10^{10}. Il 96% (244/253) dei partecipanti nel gruppo 1×10^{11} particelle ed il 97% (125 di 129) dei partecipanti nel gruppo 5×10^{10} particelle, hanno mostrato sieroconversione al giorno 28. Entrambe le dosi di vaccino hanno indotto significative risposte anticorpali neutralizzanti a SARS-CoV-2, con titolo medio di 19,5 e 18,3 nei partecipanti dei gruppi di dosaggio 1×10^{11} e 5×10^{10}, rispettivamente, al giorno 28 post vaccinazione. Nei primi 14 giorni dalla vaccinazione, 183 (72%) dei 253 partecipanti nel gruppo 1×10^{11} particelle e 96 (74%) dei 129 partecipanti nel gruppo 5×10^{10} particelle, hanno riportato almeno una reazione avversa, entrambi significativamente superiori ai 46 (37%) dei 126 partecipanti nel gruppo placebo ($p < 0,0001$). Le reazioni sistemiche più comuni sono state astenia, febbre e cefalea. La reazione al sito di iniezione più comune è stata il dolore, riportato dal 57% del gruppo 1×10^{11} particelle e dal 56% del gruppo 5×10^{10} particelle. Sebbene la maggior parte delle reazioni avverse sia stata segnalata come lieve o moderata, 24 (9%) su 253 partecipanti che hanno ricevuto il vaccino alla dose di 1×10^{11} particelle virali hanno avuto reazioni avverse gravi (grado 3), una proporzione significativamente più alta rispetto

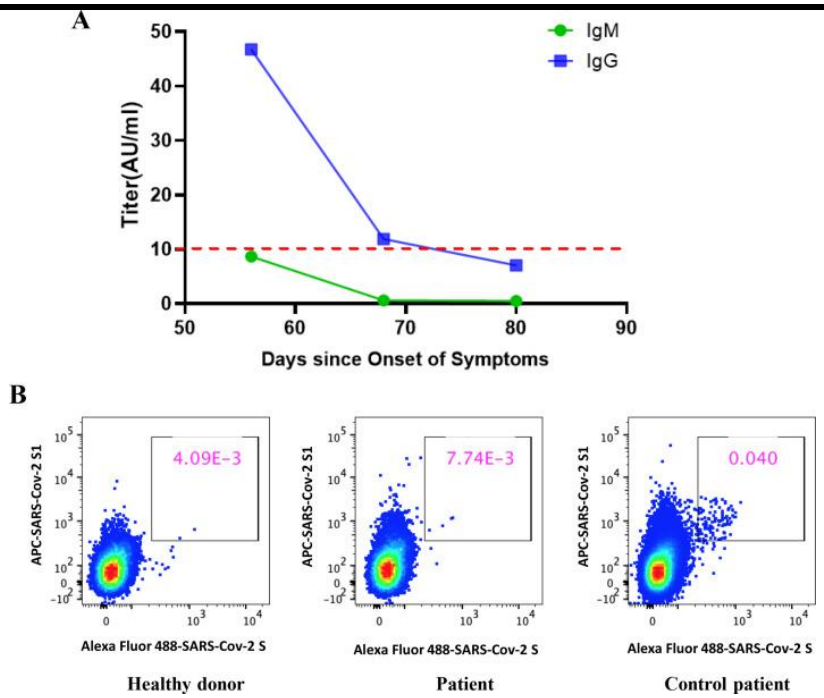
			a quanto osservato nel gruppo ad altro dosaggio (p = 0,0011) o nel gruppo placebo (p = 0,0004). In conclusione, questo trial di fase 2 mostra una buona risposta immunologica dopo la somministrazione del vaccino, seppur con il limite di un limitato tempo di follow-up.  **Figure. Specific antibody responses to RBD, neutralising antibodies to live severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and pseudovirus post vaccination**
Bilaloglu S et al JAMA	Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System	Incidenza di eventi tromboembolici in una coorte di pazienti con COVID-19	Sono stati inclusi nell'analisi 3334 pazienti ricoverati per COVID-19 : l'età mediana era di 64 anni anni ed il 39,6% erano donne. Almeno 1 evento trombotico si è verificato in 533 (16,0%) pazienti; 207 (6,2%) erano eventi venosi (3,2% embolia polmonare e 3,9% TVP) e 365 (11,1%) erano arteriosi (ictus ischemico dell'1,6%, infarto miocardico dell'8,9% e tromboembolia sistemica dell'1,0%). All'analisi multivariata, età, sesso, etnia ispanica, malattia coronarica, pregresso infarto miocardico e livelli di D-dimero più

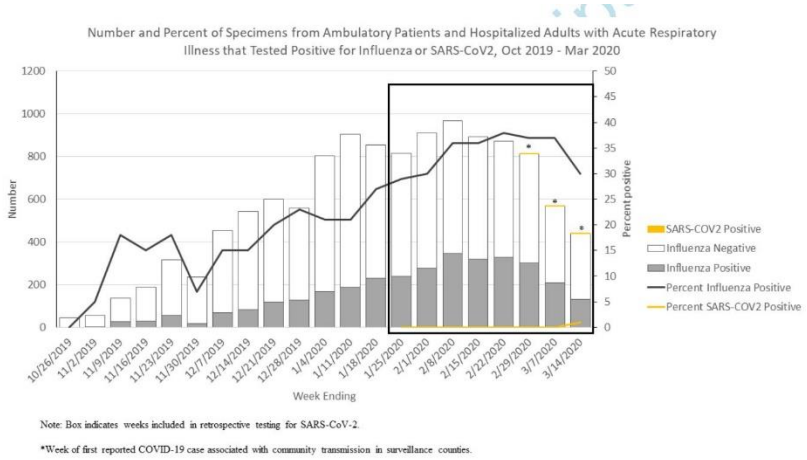
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768715			elevati al momento del ricovero sono risultati associati a maggior probabilità di sviluppare un evento trombotico. La mortalità per tutte le cause è stata del 24,5% ed è risultata più elevata nei soggetti che hanno presentato eventi trombotici (43,2% vs 21,0%, P <0,001). Ad una analisi multivariata, il verificarsi di un evento trombotico è stato associato in modo indipendente alla mortalità (aHR 1,82; IC al 95%, 1,54-2,15; P <0,001). Sia la trombosi venosa (aHR 1,37; IC 95%, 1,02-1,86; P = 0,04) che quella arteriosa (aHR 1,99; IC 95%, 1,65-2,40; P <0,001) sono risultate associate a maggior mortalità. Tra gli 829 pazienti in terapia intensiva, il 29,4% ha avuto almeno un evento trombotico (13,6% venoso e 18,6% arterioso). Dei 2505 pazienti ricoverati in reparti di degenza ordinaria, l'11,5% ha presentato almeno un evento trombotico (3,6% venoso e 8,4% arterioso). In conclusione, in una coorte di pazienti con COVID-19, si è verificato un evento trombotico nel 16,0% dei pazienti. Il valore di D-dimero al momento del ricovero è risultato associato in modo indipendente ad eventi trombotici, coerentemente con una coagulopatia precoce.
Kim L et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1012/5872581	Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality among Hospitalized Adults Identified through the U.S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET)	Fattori di rischio per mortalità e trasferimento in terapia intensiva in pazienti con COVID-19	Sono stati inclusi nello studio un totale di 2491 pazienti adulti affetti da COVID-19: l'età mediana era di 62 anni e quasi il 75% aveva un'età ≥50 anni. Quasi un terzo dei pazienti erano fumatori (o ex-fumatori). Quasi tutti i pazienti (n = 2278/2489, 92%) avevano ≥1 comorbidità, con ipertensione (n = 1428/2488, 57%), obesità (n = 1154/2332, 50%) e sindrome metabolica (n = 1024/2486, 41%) che erano le patologie più frequentemente riportate. Tosse (75%), febbre (74%) e dispnea (70%) erano i sintomi più comunemente riferiti al momento del ricovero. Sintomi gastrointestinali, tra cui nausea, vomito e diarrea, sono stati documentati in quasi il 30% dei pazienti. La durata media del ricovero è stata di 6 giorni. Il 95% (n = 540/566) dei pazienti con TC torace presentava segni patologici ; la

			presenza di opacità a vetro smerigliato è stata documentata nel 62% (n = 350/566). Il 45% (n = 1125/2482) dei pazienti ha ricevuto trattamenti sperimentali per COVID-19 durante il ricovero : i trattamenti più comuni includevano idrossiclorochina (n = 1065/1125, 95%) e la combinazione di azitromicina e ≥1 altro trattamento COVID-19 (n = 725/1125, 64%). Il 32% (n = 798/2490) dei pazienti ha necessitato di trasferimento in terapia intensiva (ICU) con durata mediana di degenza in ICU di 6 giorni. Il 17% (n = 420/2490) dei pazienti è deceduto durante il ricovero. L'età media dei pazienti deceduti era di 76 anni, il 58% (n = 244) era di sesso maschile, il 71% (n = 299) è stato ricoverato in terapia intensiva ed il 59% (n = 246) ha necessitato di ventilazione meccanica invasiva. I fattori risultati associati al trasferimento in terapia intensiva includevano : un'età compresa tra 50 e 64 anni (aRR = 1,53; 95% CI, da 1,28 a 1,83); 65–74 anni (aRR = 1.65; 95%CI da 1,34 a 2,03); 75–84 anni (aRR = 1.84; 95%CI da 1,60 a 2,11); ≥85 anni (aRR = 1.43; 95%CI da 1.00 a 2.04), il sesso maschile (aRR = 1,34; 95%CI da 1,20 a 1,50), obesità (aRR = 1.31; 95%CI da 1.16 a 1.47), immunosoppressione (aRR = 1,29; 95%CI da 1,13 a 1,47) e diabete (aRR = 1,13; 95%CI da 1,03 a 1,24). I fattori risultati associati in maniera indipendente alla mortalità ospedaliera includevano : un'età compresa tra 50 e 64 anni (aRR = 3,11; 95%CI da 1,50 a 6,46); età 65–74 anni (aRR = 5,77; 95%CI 2,64-12,64); età 75–84 anni (aRR = 7,67; 95%CI 3,35-17,59); età ≥85 anni (aRR = 10,98; 95%CI da 5,09 a 23,69), sesso maschile (aRR = 1,30; 95%CI da 1,14 a 1,49), immunosoppressione (aRR = 1,39; 95%CI da 1,13 a 1,70), malattia renale (aRR = 1,33; 95%CI da 1,10 a 1,61), BPCO (aRR = 1,31; 95%CI da 1,13 a 1,52), malattia cardiovascolare (aRR = 1,28; 95%CI da 1,03 a 1,58), disturbi neurologici (aRR = 1,25; 95%CI da 1,04 a 1,50) e diabete (aRR = 1,19; 95%CI da 1,01 a 1,40). In conclusione, la

			mortalità intraospedaliera in pazienti con COVID-19 è risultata fortemente influenzata da età e comorbidità pre-esistenti.
Sing CW et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa992/5872092	Long-term outcome of short-course high-dose glucocorticoids for SARS: a 17-year follow-up in SARS survivors	Studio su effetti a lungo termine di trattamento steroideo in pazienti con SARS per valutare possibili rischi nella terapia steroidea in COVID-19	Sono stati inclusi nello studio 1142 individui sopravvissuti alla SARS che hanno ricevuto steroidi come parte del loro trattamento. I pazienti che hanno ricevuto dosi elevati di steroidi (> 100 mg di prednisone, o equivalente, al giorno) sono stati confrontati con i pazienti che avevano ricevuto un dosaggio inferiore (≤100 mg di prednisone al giorno). Complessivamente, l'età media della coorte era di 38 anni e il 40% dei pazienti era di sesso maschile. La dose giornaliera media di prednisone è stata pari a 625 mg e 45 mg, rispettivamente, nel gruppo ad alto e basso dosaggio. Nel corso di un follow-up mediano di 16,7 anni, è stata osservata un'incidenza molto più elevata di necrosi avascolare (AVN) nel gruppo ad alto dosaggio rispetto all'altro (4,83 vs 0,67 per 1000 persone all'anno). È stato stimato un aumento del rischio di AVN di 7,5 volte (HR 7,50; IC 95% 2,34-24,04; p <0,001) nel gruppo ad alto dosaggio. Non è stata osservata alcuna associazione significativa con altre complicanze. In conclusione, in questo studio retrospettivo su pazienti sopravvissuti a SARS con 17 anni di follow-up, un uso a breve termine di glucocorticoidi ad alte dosi non è stato associato a gravi complicanze, ad eccezione della AVN.
Liu A et al Clinical Microbiology and Infenction	Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a Covid-19 patient after recovery	Caso clinico di paziente che ha perso anticorpi neutralizzanti verso SARS-CoV-2	Una donna di 26 anni è stata ricoverata in data 19 gennaio 2020 con una storia di 3 giorni di iperpiressia (fino a un massimo di 38,3 ° C), mal di gola e tosse. Gli esami al momento del ricovero mostravano linfopenia e la TC del torace mostrava opacità bilaterali a vetro smerigliato. La paziente veniva sottoposta a tampone nasofaringeo con esame molecolare per SARS-CoV-2, risultato positivo. Sulla base

https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30411-0/fulltext			dei sintomi, degli esami e del quadro radiologico, veniva quindi posta diagnosi di forma moderata di COVID-19. Dopo due settimane di ricovero, sulla base del miglioramento del quadro clinico, normalizzazione dei risultati ematochimici, miglioramento del quadro TC e della negativizzazione dei tamponi nasofaringei, la paziente veniva dimessa e proseguiva follow-up ambulatoriale, con esecuzione di sierologie seriate. Le IgM per SARS-CoV-2 si sono dimostrate negative alle determinazioni del giorno 56, del giorno 68 e del giorno 80 dalla comparsa dei sintomi. Il titolo delle IgG ha invece dimostrato una curva discendente, passando da 46,69 UA / ml nel giorno 56 a 11,90 UA / ml nel giorno 68, per poi risultare al di sotto del limite di significatività al giorno 80 dall'insorgenza dei sintomi. In conclusione, questo case report sembra confermare che, in determinati soggetti, la risposta anticorpale contro SARS-CoV-2 tende a decadere entro poche settimane dalla guarigione, potenzialmente rendendo l'individuo suscettibile ad una re-infezione.

			 **Figure. Detection of SARS-CoV-2-specific antibodies and S protein-specific B cells. (A) Temporal changes in IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2. The IgM and IgG antibodies were considered positive when their titers were greater than 10 AU/ml. Red dashed line indicates scale 10. (B) Frequency of SARS-CoV-2 S-specific B cells.**
Flannery B et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1023/5873821	Systematic testing for influenza and COVID-19 among patients with respiratory illness	Ricerca di SARS-CoV-2 in campioni stockati di pazienti con sintomi simil-influenzali durante il periodo pre-pandemico	Ai fini dello studio, sono stati ri-esaminati i campioni respiratori di pazienti con malattia respiratoria acuta (ARI, definita come la presenza di tosse o sintomi respiratori con insorgenza ≤10 giorni) arruolati in due network statunitensi nell'ambito di uno studio sull'efficacia del vaccino antinfluenzale in sei stati (Michigan, Pennsylvania, Tennessee, Texas, Washington e Wisconsin). Tali campioni, raccolti tra la fine di gennaio e metà marzo 2020, sono stati ritestati per cercare SARS-CoV-2. Dei 4961 campioni testati retrospettivamente, cinque (0,1%) campioni (da tre centri clinici

			differenti) sono risultati positivi per SARS-CoV- 2, tutti da pazienti arruolati entro una settimana dai primi casi di COVID-19 segnalati nelle rispettive contee. Nessuno dei pazienti era stato precedentemente identificato come affetto da COVID-19. In conclusione, lo studio mostra come già prima dei primi casi segnalati di COVID-19 nelle contee, individui sintomatici fossero già presenti nella comunità e venivano testati come sospette influenze. A giudizio degli autori, con l'arrivo della prossima stagione influenzale, sarà mandatorio richiedere entrambi gli esami (tampone per influenza e tampone per SARS-CoV-2) per evitare misdiagnosi. 
Jalili M et al Annals of Internal Medicine	Characteristics and Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19 in Iran: A National Retrospective Cohort Study	Analisi retrospettiva dei pazienti ricoverati per COVID-19 in Iran	In questo studio di coorte retrospettivo, sono stati analizzati tutti i pazienti (adulti e bambini) ricoverati con COVID-19 confermato in uno dei 1034 ospedali in Iran tra il 20 febbraio ed il 20 aprile 2020. Tra i 62955 pazienti ricoverati negli ospedali designati durante il periodo di studio, 29111 sono risultati positivi all'esame molecolare per SARS-CoV-2. Un totale di 130 pazienti sono stati esclusi (stato di gravidanza), riducendo a 28981 pazienti la popolazione di studio. Il

https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2911			55% della coorte era composta da uomini, con una età media di 57.3 anni. Al momento del ricovero, 6666 (23%) pazienti avevano almeno una comorbidità ; le principali erano dabete mellito (3288, 11%), malattie cardiovascolari (3098, 11%) e BPCO (683, 2%). Alla chiusura dello studio, 5693 pazienti erano deceduti. Il rischio cumulativo di mortalità in ospedale a 30 giorni è risultato pari al 24,4%. Nella tabella sottostante sono riportati i vari tassi di mortalità a seconda delle caratteristiche clinico/demografiche dei pazienti. In conclusione, lo studio descrive outcome dei pazienti ricoverati negli ospedali iraniani dopo circa 2 mesi di epidemia di COVID-19 nel Paese.

Table 2. Cumulative Risk for Death in 30 Days Among 28 981 Patients With Confirmed COVID-19 Hospitalized During the Study Period, Calculated by Kaplan-Meier Analysis

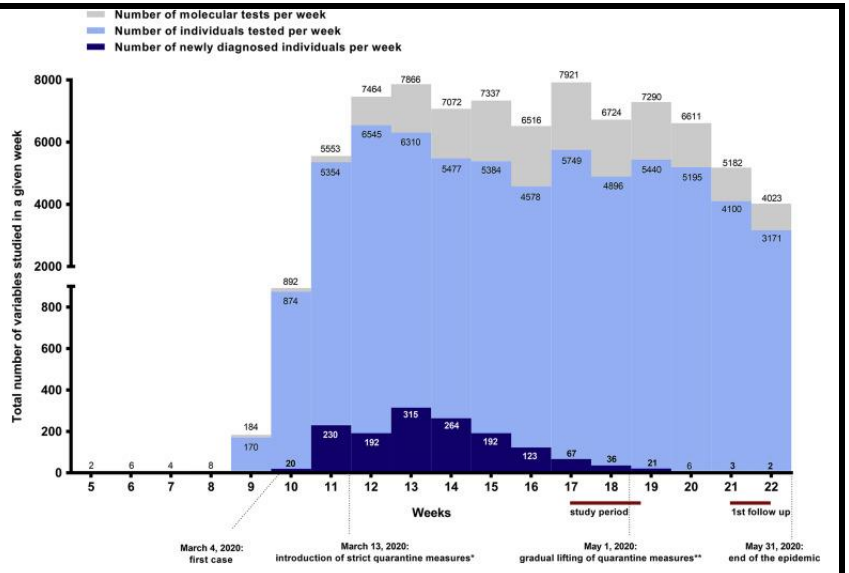
Patients	Mortality Rate (95% CI)
All	24.4 (23.8-25.0)
Age	
<65 y	14.8 (14.2-15.4)
≥65 y	41.6 (40.5-42.8)
Sex	
Female	22.6 (21.7-23.4)
Male	25.7 (24.9-26.5)
Coexisting diseases	
None	21.3 (20.7-22.0)
Any	35.0 (33.6-36.4)
History of cardiovascular disease*	
Yes	37.7 (35.7-39.8)
No	22.8 (22.2-23.4)
History of diabetes	
Yes	34.7 (32.8-36.7)
No	23.1 (22.5-23.7)
History of chronic obstructive pulmonary disease	
Yes	36.5 (32.1-40.9)
No	24.1 (23.5-24.7)
History of asthma	
Yes	30.6 (26.3-35.0)
No	24.3 (23.7-24.9)
History of chronic kidney disease	
Yes	42.7 (37.7-45.6)
No	24.0 (23.5-24.6)
History of active cancer	
Yes	40.2 (34.3-46.1)
No	24.2 (23.6-24.8)
History of chronic liver disease	
Yes	25.2 (16.1-34.3)
No	24.4 (23.8-25.0)
Known exposure†	
Yes	21.9 (20.9-22.9)
No	25.5 (24.8-26.2)

COVID-19 = coronavirus disease 2019.

* Includes hypertension, coronary artery disease, and congestive heart failure.

† Defined as exposure to persons with confirmed COVID-19 within the past 2 wk.

Vodicar PM et al Clinical Microbiology and Infection https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30419-5/fulltext	Low prevalence of active COVID-19 in Slovenia: a nationwide population study on a probability-based sample	Studio di prevalenza di COVID-19 condotto in Slovenia	Lo studio ha incluso 1.368 partecipanti selezionati casualmente dai registri nazionali; 663 (48,5%) erano uomini, 705 (51,5%) erano donne e l'età media era di 46.0 anni. Di questi, 1.366 partecipanti sono stati testati con esame molecolare per SARS-CoV-2 tra il 20 aprile e il 1 maggio 2020. Su 1.366 tamponi rinofaringei, due sono risultati positivi per SARS-CoV-2, corrispondenti a una prevalenza dello 0,15%. Per uno dei due, si trattava del primo tampone positivo (neodiagnosi), un altro aveva già avuto nel recente passato un tampone positivo (ripositivizzazione); entrambi i partecipanti hanno manifestato sintomi compatibili con COVID-19, rispettivamente 2 e 5 settimane prima del tampone effettuato per lo studio. Tra il 18 e il 24 maggio 2020, tutti i partecipanti iscritti sono stati nuovamente contattati. Dei 1.331 (97,3%) partecipanti ricontattati al 24 maggio 2020, 29 hanno riportato sintomi respiratori acuti e / o febbre nelle 3 settimane trascorse dal tampone iniziale e sono stati valutati per essere nuovamente tamponati. A seguito di triage telefonico, per 22 partecipanti è stato concordato di non effettuare nuovo tampone a causa dell'alta probabilità che i sintomi richiamati fossero collegati ad altre condizioni mediche. Infine, sette partecipanti sono stati testati con esame molecolare per SARS-CoV-2 e tutti sono risultati negativi. Inoltre, cinque partecipanti hanno riferito di aver effettuato un tampone per SARS-CoV-2 nelle 3 settimane di follow-up a propria discrezione e per motivi non medici; tutti erano negativi e non hanno riportato sintomi compatibili con COVID-19. In conclusione, lo studio è uno dei primi studi di prevalenza nazionali condotti con campionature casuali della popolazione e mostra una bassa prevalenza di COVID-19.

			 **Fig. Total number of molecular tests performed, individuals tested, and newly diagnosed individuals with SARS-CoV-2 infection in a given week in the COVID-19 epidemic in Slovenia. On March 4, 2020 the first case of COVID-19 infection was confirmed in Slovenia. *As of March 13, 2020 strict quarantine measures were introduced: closing the borders with neighbouring countries (Italy, Croatia, Austria, and Hungary), closing preschools, primary schools, high schools, and universities, shutdown of public transport, closure of all non-essential shops and services, including cancellation of non-essential medical procedures, and, later, restriction on movement outside one's municipality of residence. **The gradual lifting of quarantine measures started on May 1, 2020, with removal of restrictions on travel outside the municipality of residence, reopening all health and dental services, restarting public transport, and reopening preschools and schools for selected age groups.**
McCulloch DJ et al JAMA Network Open	Comparison of Unsupervised Home Self-collected Midnasal Swabs With Clinician-Collected Nasopharyngeal Swabs for Detection of SARS-CoV-2 Infection	Sensibilità e specificità di tamponi nasali effettuati in autonomia dai pazienti	I partecipanti allo studio sono stati reclutati tra pazienti sintomatici con COVID-19 trattati come pazienti ambulatoriali ed operatori sanitari sintomatici; sensibilità e specificità dei tamponi nasali « autoprodotti » sono state confrontate con i dati dei tamponi rinofaringei raccolti da personale sanitario qualificato. Tra i 185 partecipanti, 41 (22,2%) avevano un risultato positivo da un tampone autoprodotto, da un tampone effettuato da personale

https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768535			sanitario o entrambi. Tra i partecipanti con COVID-19, i sintomi più comuni includevano mialgia (33 partecipanti [80,5%]), tosse (28 partecipanti [68,3%]) e febbre (26 partecipanti [63,4%]). Confrontandoli con i tamponi effettuati da personale ospedaliero, la sensibilità e la specificità dei tamponi effettuati a casa sono state rispettivamente dell'80,0% (IC 95%, 63% -91%) e del 97,9% (IC 95%, 94% -99,5%). Il coefficiente K di Cohen era 0,81 (IC 95%, 0,70-0,93), suggerendo un sostanziale accordo tra le due metodiche. I valori di cycle threshold (Ct) dei tamponi effettuati a domicilio erano positivamente correlati a quelli dei tamponi ospedalieri (coefficiente di correlazione, 0,81; P <0.001). Il tempo dall'esordio dei sintomi alla raccolta dei tamponi è stato simile tra i veri positivi ed i falsi negativi. Tra i 28 veri positivi, la raccolta del tampone di casa si è verificata una mediana di 4 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, mentre tra i 7 falsi negativi la raccolta del tampone di casa si è verificata una mediana di 6 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi (P = 0.32). Il Ct mediano del tampone effettuato in ospedale era inferiore per i veri positivi rispetto ai falsi negativi (24,1 [18,7-26,0] vs 33,7 [33,5-35,1]; P = 0.01). Quattro su 5 tamponi falsi negativi avevano un valore di Ct maggiore o uguale a 33. In un'analisi di sensibilità di tutti i tamponi con Ct minore o uguale a 32, la sensibilità dei tamponi domestici è risultata pari al 95%. In conclusione, la raccolta di tamponi nasali domestici è risultata paragonabile alla raccolta di tamponi rinofaringei raccolti da personale sanitario in pazienti con COVID-19 sintomatici, in particolare quelli con più alte cariche virali.
Fisman DN et al JAMA Network Open	Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-	Mortalità COVID-relata in strutture di lungodegenza in Canada	Un totale di 627 RSA sono state incluse nel dataset; di queste, 272 (43,4%) hanno presentati casi confermati o sospetti di COVID-19 tra ospiti o personale. Dei 1731315 individui di età superiore ai 69 anni che vivevano in Ontario durante il periodo di studio, 229 (<0,1%)

https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768539	term Care Facilities in Ontario, Canada		sono deceduti; dei 79498 residenti nelle RSA, 83 (0,1%) sono deceduti. L'Incidence Rate Ratio (IRR) per morte dovuta a COVID-19 è risultata pari a 13,1 (IC 95%, 9,9-17,3) nella popolazione RSA rispetto ai residenti dell'Ontario di età superiore ai 69 anni che vivono in comunità. Quando l'intera popolazione (di ogni età) è stata utilizzata come benchmark, l'IRR per morte nella popolazione RSA è risultato pari a 90,4 (IC 95%, 68,9-117,6). Inoltre, rispetto agli adulti di età superiore ai 59 anni che vivono in comunità, l'IRR è risultato pari a 23,1 (IC 95%, 17,6-30,2); infine, rispetto agli adulti che vivono in comunità di età pari o superiore a 80 anni, l'IRR è risultato pari a 7,6 (IC al 95%, 5,5-10,4). L'IRR mediano per morte COVID-relata tra i residenti delle RSA rispetto agli individui residenti in comunità è aumentato da 8,03 (29 marzo) a 87,28 (11 aprile 2020). Nelle analisi incentrate sul rischio di morte all'interno delle strutture RSA, gli autori hanno riscontrato che un aumento di rischio era presente in caso di infezione del personale assistenziale, mentre invece la correlazione tra mortalità dei residenti e casi di COVID in altri ospiti della struttura era molto più debole. In conclusione, lo studio mostra una aumentata mortalità COVID-relata tra gli ospiti delle lungodegenze rispetto ad adulti di pari età residenti in comunità. Una forte associazione è stata osservata tra mortalità degli ospiti e casi di infezione tra il personale assistenziale.

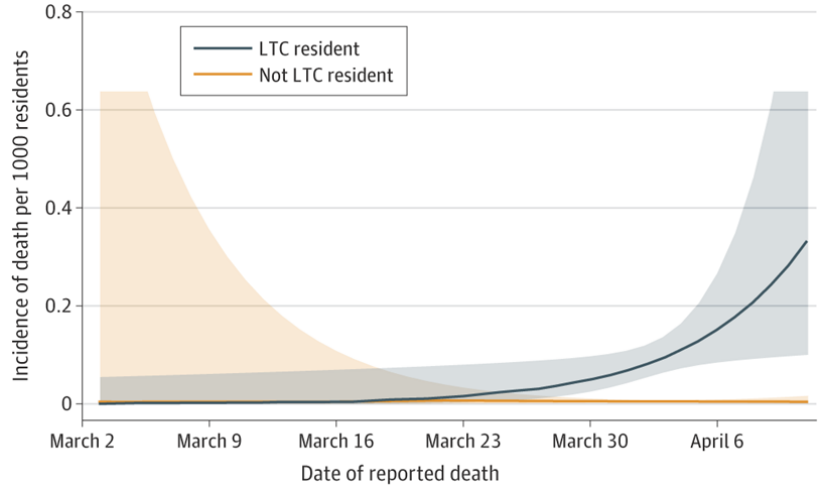


Figure 1. Model-Based Estimation of Coronavirus Disease 2019 Death Risk in Ontario. The 2 curves represent modeled deaths per 1000 individuals in the long-term care (LTC) population and the community-dwelling population older than 69 years in Ontario. Shaded areas represent 95% Cis.

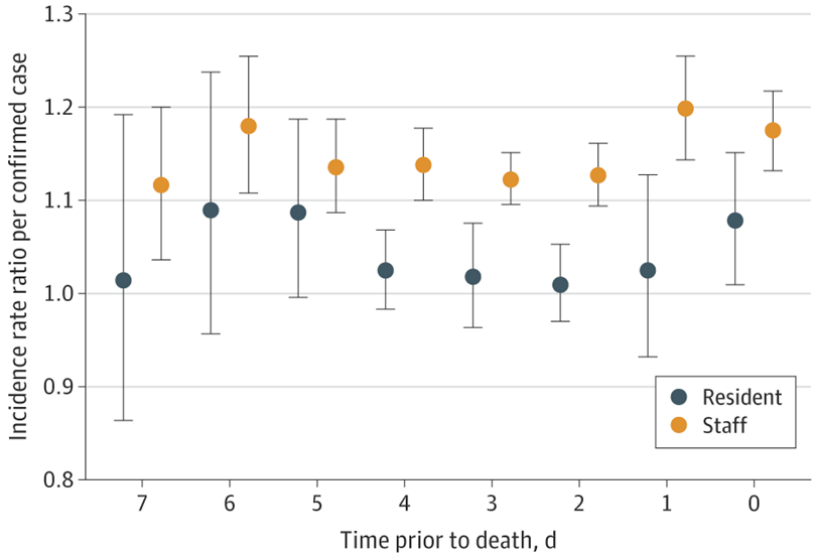


Figure 2. Incidence Rate Ratios for Death in Long-term Care, by Lagged Infections Among Residents and Staff. Incidence rate ratios from Poisson regression models evaluating lagged associations between staff and residents with confirmed coronavirus disease 2019. Circles represent incidence rate ratios; vertical lines, 95% CIs. Elevated risk is seen with staff infections at all lags. Elevated risk is seen only with resident infections at a 0-day lag (ie, simultaneous with deaths).

Table 2. IRR for Coronavirus Disease 2019 Mortality in Long-term Care Residence[a]

Comparator population	Total deaths	Comparator population size	IRR (95% CI)
All ages	269	14 566 547	90.4 (68.9-117.6)
≥60 y	252	3 447 723	23.1 (17.6-30.2)
≥70 y	229	1 731 315	13.1 (9.9-17.3)
≥80 y	169	642 571	7.6 (5.5-10.4)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio.

[a] Using mortality data reported to April 11, 2020. A total of 83 deaths were reported in long-term care facilities to April 7, 2020, among 79 498 potential residents.

Table. IRR for Coronavirus Disease 2019 Mortality in Long-term Care Residence

Liu C et al Annals of the American Thoracic Society	Chest CT and Clinical Follow-up of Discharged Patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China	Reperti TC torace nel follow-up dei pazienti guariti da COVID-19	Gli autori hanno effettuato visite di follow-up a 4 settimane dalla guarigione dal COVID-19, comprendenti controllo TC torace, esami ematochimici e controllo del tampone nasofaringeo. La TC torace e le analisi del sangue sono state eseguite l'ultimo giorno prima della

https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.202004-324OC			dimissione, due settimane e quattro settimane dopo la dimissione. Sono stati analizzati 51 pazienti ; 30 (58.8%) erano donne e l'età media era 46.6 anni. Rispetto all'ultima TC prima della dimissione, le anomalie radiologiche polmonari si sono gradualmente risolte nel primo e nel secondo controllo dopo la dimissione. Il numero di pazienti con opacità focali a vetro smerigliato (GGO) si è ridotto da 9 (17,7%) a 5 (9,8%) alla prima TC di controllo ed è rimasto 5 (9,8%) al secondo follow-up. Il numero di pazienti con GGO multiple è diminuito da 41 (80,4%) a 32 (62,8%), quindi a 12 (23,5%). Il numero di pazienti con consolidamenti si è ridotto da 25 (49,0%) a 4 (7,8%) e quindi a 1 (2,0%) al secondo follow-up. Tutti i 51 pazienti avevano due tamponi nasofaringei negativi prima della dimissione. Tuttavia, 5 pazienti hanno presentato tamponi debolmente positivi una settimana dopo la dimissione. A 2 settimane dalla dimissione, 4 di loro sono tornati negativi e uno è rimasto debolmente positivo. In totale, alla fine del follow-up, 9 su 51 pazienti (17,6%) hanno presentato almeno un tampone debolmente positivo. A 4 settimane dalla dimissione, 8 pazienti (15.7%) presentavano ancora tosse, 3 (5.9%) presentavano faringodinia e 2 (3.9%) espettorato. Non ci sono state differenze nelle caratteristiche TC tra i pazienti con nuovo tampone positivo e gli altri. In sintesi, questo studio mostra che il danno polmonare dovuto a COVID-19 potrebbe essere reversibile per la maggior parte dei pazienti.
Havers FP et al JAMA Internal Medicine https://jamanetwork.com/journals/jamainternal	Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020	Studio su sieroprevalenza in diversi stati degli USA	Sono stati testati 16025 campioni di siero raccolti (per altre finalità) dal 23 marzo al 12 maggio. Di tutti i campioni, 8853 (55,2%) erano di donne. La fascia di età compresa tra 0 e 18 anni comprendeva il numero minore di campioni raccolti (n = 1205, 7,5%), con la fascia di età di 65 anni e oltre che comprendeva il numero maggiore (n = 5845, 36,5%). I campioni provenivano prevalentemente da grandi città e dalle loro aree metropolitane e da alcune aree suburbane o

medicine/fullarticle/2768834			extraurbane di CA, FL, MN, NY, PA e WA. La sieroprevalenza osservata variava dall'1,0% (IC 95%, 0,3% -2,4%) in California al 6,9% (IC 95%, 5,0% -8,9%) nello stato di New York. Le stime di sieroprevalenza dei restanti stati erano comprese in questo intervallo e sono descritte nella tabella sottoriportata. Non è stata osservata alcuna associazione tra sieroprevalenza ed età e/o sesso dei pazienti. La tabella 3 sottoriportata mostra le stime del numero di infezioni da SARS-CoV-2 sulla base dei dati di sieroprevalenza ottenuti nello studio. Gli autori stimano quindi la differenza tra i dati ufficiali di incidenza e quelli ottenuti estendendo la sieroprevalenza osservata all'intera popolazione dell'area: i dati meno differenti dalle stime ufficiali sono stati riscontrati in Connecticut, dove la stima del numero di infezioni (176012) era 6,0 (intervallo, 4,3-7,8) volte maggiore rispetto ai 29287 casi riportati ufficialmente al 3 maggio 2020; viceversa il più alto tasso di discordanza è stato osservato per il Missouri, dove gli autori stimano 161 936 infezioni, un dato 23,8 (intervallo, 14,8-34,7) volte maggiore rispetto ai 6794 casi segnalati al 25 aprile 2020. In conclusione, i risultati dai vari stati suggeriscono che il numero di infezioni da SARS-CoV-2 è stato molto maggiore rispetto al numero di casi segnalati durante il periodo di studio; queste infezioni includono probabilmente infezioni asintomatiche e lievi per le quali non è stata necessaria assistenza sanitaria, nonché infezioni sintomatiche in persone che non hanno necessitato di ricovero e che non hanno effettuato tampone per SARS-CoV-2.

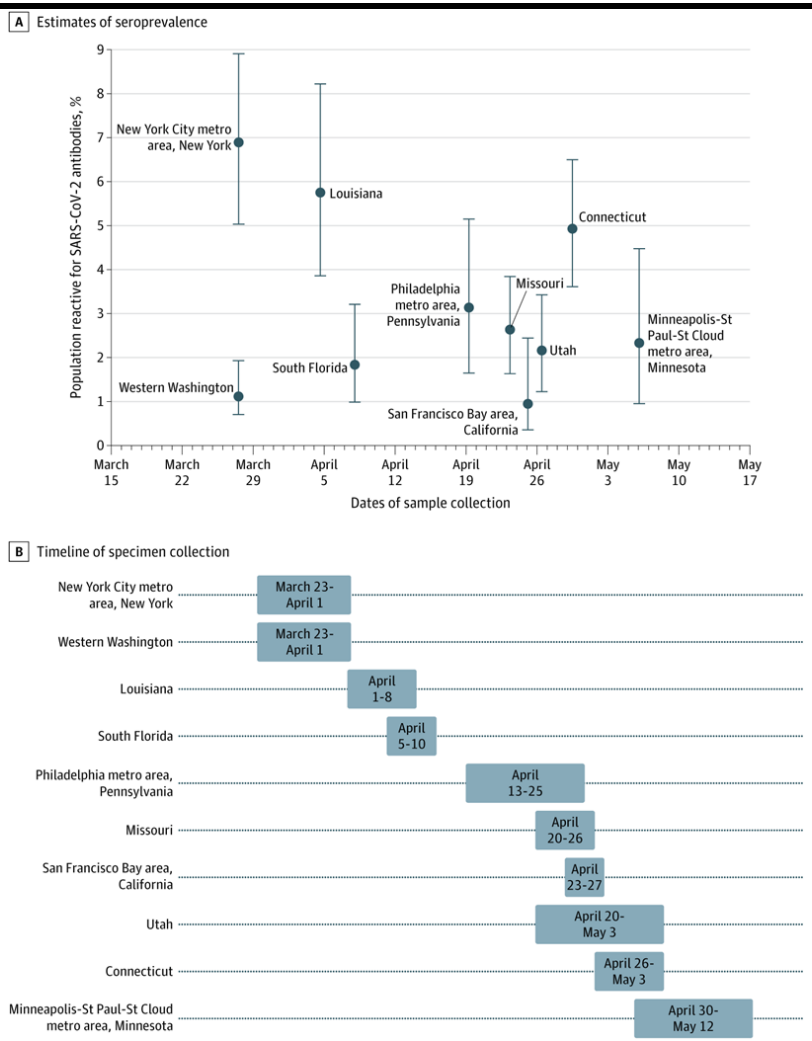


Figure 1. Estimates of Seroprevalence to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies and Timeline of Specimen Collection. A, Estimates are shown with 95% CIs for 10 geographic sites from which residual clinical specimens were collected. Seroprevalence estimate is shown at the midpoint of the specimen collection date range. B, Timeline with specimen collection dates for each site.

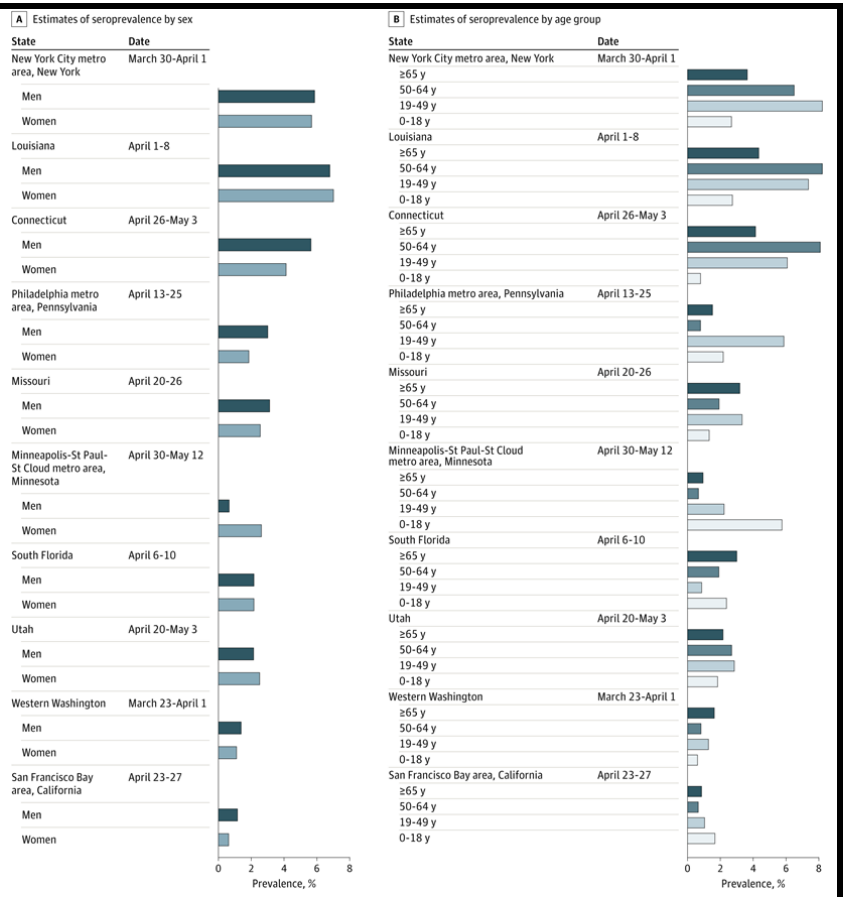


Figure 2. Strata-Specific Estimates of Seroprevalence to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies in 10 Geographic Sites. A, Estimates of seroprevalence to SARS-CoV-2 antibodies by sex, from highest to lowest overall seroprevalence. B, Strata-specific estimates of seroprevalence to SARS-CoV-2 antibodies by age group, from highest to lowest overall seroprevalence.

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>
Table 3. Estimated Number of Infections Based on Seroprevalence Estimates and Comparison With the Number of Reported Cases as of the Last Date of Specimen Collection for 10 Sites
<table>
<tr><th>Site</th><th>Catchment description</th><th>Catchment population, No.</th><th>Estimated seroprevalence, % (95% CI)[a]</th><th>Cases reported by date of last specimen collection, No.[b,c]</th><th>Estimated cumulative infections, No. (95% CI)</th><th>Estimated infections/reported cases, No. (range)[d]</th></tr>
<tr><td>Western Washington</td><td>King, Snohomish, Pierce, Kitsap, Grays Harbor counties</td><td>4 273 548</td><td>1.1 (0.7-1.9)</td><td>4308</td><td>48 291 (29 915-82 907)</td><td>11.2 (6.9-19.2)</td></tr>
<tr><td>New York City metro area (New York)</td><td>Manhattan, Bronx, Queens, Kings, Nassau counties</td><td>9 260 870</td><td>6.9 (5.0-8.9)</td><td>53 803</td><td>641 778 (464 896-826 070)</td><td>11.9 (8.6-15.4)</td></tr>
<tr><td>Louisiana</td><td>Statewide</td><td>4 644 049</td><td>5.8 (3.9-8.2)</td><td>17 030</td><td>267 033 (179 725-382 205)</td><td>15.7 (10.6-22.4)</td></tr>
<tr><td>South Florida</td><td>Miami-Dade, Broward, Palm Beach, Martin counties</td><td>6 345 345</td><td>1.9 (1.0-3.2)</td><td>10 525</td><td>117 389 (63 453-204 955)</td><td>11.2 (6.0-19.5)</td></tr>
<tr><td>Philadelphia metro area (Pennsylvania)</td><td>Bucks, Chester, Cumberland, Delaware, Lancaster, Montgomery, Philadelphia counties</td><td>4 910 139</td><td>3.2 (1.7-5.2)</td><td>22 987</td><td>156 633 (82 981-254 836)</td><td>6.8 (3.6-11.1)</td></tr>
<tr><td>Missouri</td><td>Statewide</td><td>6 110 800</td><td>2.7 (1.7-3.9)</td><td>6794</td><td>161 936 (100 828-235 877)</td><td>23.8 (14.8-34.7)</td></tr>
<tr><td>Utah</td><td>Adults aged ≥19 y (statewide)</td><td>2 173 082</td><td>2.2 (1.2-3.4)</td><td>4493[e]</td><td>47 373 (26 294-74 537)</td><td>10.5 (5.5-15.5)</td></tr>
<tr><td>San Francisco Bay area (California)</td><td>Alameda, Contra Costa, San Francisco, San Mateo, Marin, Santa Clara counties</td><td>6 662 454</td><td>1.0 (0.3-2.4)</td><td>7151</td><td>64 626 (22 652-162 564)</td><td>9.0 (3.2-22.7)</td></tr>
<tr><td>Connecticut</td><td>Statewide</td><td>3 562 989</td><td>4.9 (3.6-6.5)</td><td>29 287</td><td>176 012 (128 624-232 307)</td><td>6.0 (4.3-7.8)</td></tr>
<tr><td>Minneapolis-St Paul-St Cloud metro area (Minnesota)</td><td>Anoka, Benton, Carver, Chisago, Dakota, Goodhue, Hennepin, Isanti, Le Sueur, McLeod, Mille Lacs, Ramsey, Rice, Scott, Sherburne, Stearns, Steele, Washington, Wright counties</td><td>3 857 479</td><td>2.4 (1.0-4.5)</td><td>8880</td><td>90 651 (37 803-173 587)</td><td>10.2 (4.3-19.5)</td></tr>
</table>
[a] Standardized to the age and sex distribution of the counties in each region from which most specimens originated. All estimates are adjusted for test performance characteristics (specificity, 99.3%; 95% CI, 98.3%-99.9%; sensitivity, 96.0%; 95% CI, CI 90.0%-98.9%).
[b] Information from USA Facts.[22]
[c] Dates of last specimen collection, by site, were western Washington: April 1, 2020; New York City metro area: April 1, 2020; Louisiana: April 8, 2020; south Florida: April 10, 2020; Philadelphia metro area: April 25, 2020; Missouri: April 25, 2020; Utah: May 3, 2020; San Francisco Bay area: April 27, 2020; Connecticut: May 3, 2020; Minneapolis-St. Paul-St. Cloud metro area: May 12, 2020.
[d] Estimated number of times greater for infections suggested by seroprevalence estimates compared with reported cases. Range derived from 95% CIs of seroprevalence estimates.
[e] The number of specimens for persons aged 0-18 y was inadequate, and those aged <18 y were excluded from the analysis. Estimates are for adults aged ≥19 y. Case report data were not available by age in all cases and were estimated by publicly reported age grouping.

Table 3. Estimated Number of Infections Based on Seroprevalence Estimates and Comparison With the Number of Reported Cases as of the Last Date of Specimen Collection for 10 Sites
</td>
</tr>
<tr>
<td>Cavalcanti AB et al

The New England Journal of Medicine

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014?query=featured_coronavirus</td>
<td>Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19</td>
<td>Trial clinico su efficacia e sicurezza di idrossiclorochina e/o azitromicina nel trattamento di COVID-19</td>
<td>E’ stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, a tre gruppi, che ha arruolato pazienti ricoverati per COVID-19 che non hanno necessitato di ossigenoterapia o che hanno ricevuto massimo 4 litri/minuto di supplementazione. Un totale di 217 pazienti sono stati assegnati a ricevere idrossiclorochina + azitromicina, 221 a ricevere solo idrossiclorochina e 229 a ricevere cure di supporto (gruppo di controllo). La maggior parte dei pazienti (584 pazienti [87,8%]) è stata randomizzata entro 10 giorni dall'esordio dei sintomi. L'età media dei pazienti era di 50 anni e il 58% di tutti i pazienti inclusi erano uomini. Il 42% dei pazienti riceveva supplementazione di ossigeno al basale. Tra i pazienti con COVID-19 confermato, non vi sono state differenze significative tra i 3 gruppi nelle probabilità di avere un punteggio più alto (peggiore) sulla scala ordinale a sette punti a 15 giorni (idrossiclorochina più azitromicina vs. controllo: OR 0,99 ; 95%CI, da 0,57 a 1,73; P = 1,00; idrossiclorochina da sola vs. controllo: OR 1,21; 95% CI, 0,69 a 2,11; P = 1,00; e idrossiclorochina più azitromicina vs. idrossiclorochina da sola: OR 0,82; 95%CI, da</td>
</tr>
</table>

			0,47 a 1,43; P = 1,00). Non ci sono state differenze significative in nessuno degli outcome secondari (necessità di ventilazione meccanica o morte). 43 pazienti hanno necessitato di ventilazione meccanica durante i primi 15 giorni di follow-up (l'11,0% dei pazienti assegnati a ricevere idrossiclorochina più azitromicina, il 7,5% di quelli nel gruppo solo idrossiclorochina e il 6,9% di quelli nel gruppo di controllo) ; 18 pazienti sono deceduti durante lo studio (5 pazienti assegnati a ricevere idrossiclorochina più azitromicina, 7 nel gruppo solo idrossiclorochina e 6 nel gruppo di controllo). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda incidenza di complicanze tromboemboliche o insufficienza renale acuta a 15 giorni. Sono stati segnalati, invece, più eventi avversi in pazienti che hanno ricevuto idrossiclorochina più azitromicina (39,3%) o idrossiclorochina da sola (33,7%) rispetto a quelli che hanno ricevuto solo azitromicina (18,0%) o nessuno dei farmaci in studio(22,6%). Il prolungamento dell'intervallo QT è risultato più comune nei pazienti trattati con idrossiclorochina più azitromicina o idrossiclorochina da sola rispetto ai pazienti nel gruppo di controllo; tuttavia, questo dato va interpretato con cautela poichè i pazienti nel gruppo di controllo hanno effettuato meno frequentemente ECG di follow-up. In conclusione, un ciclo di 7 giorni di idrossiclorochina con azitromicina o da sola non è stato associato al miglioramento clinico dopo 15 giorni di follow-up ; invece, sono stati osservati più frequentemente eventi avversi, quali l'innalzamento dei livelli di enzimi epatici e il prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti che assumevano idrossiclorochina con azitromicina o idrossiclorochina da sola rispetto a quelli che non ricevevano nessuno dei due farmaci.

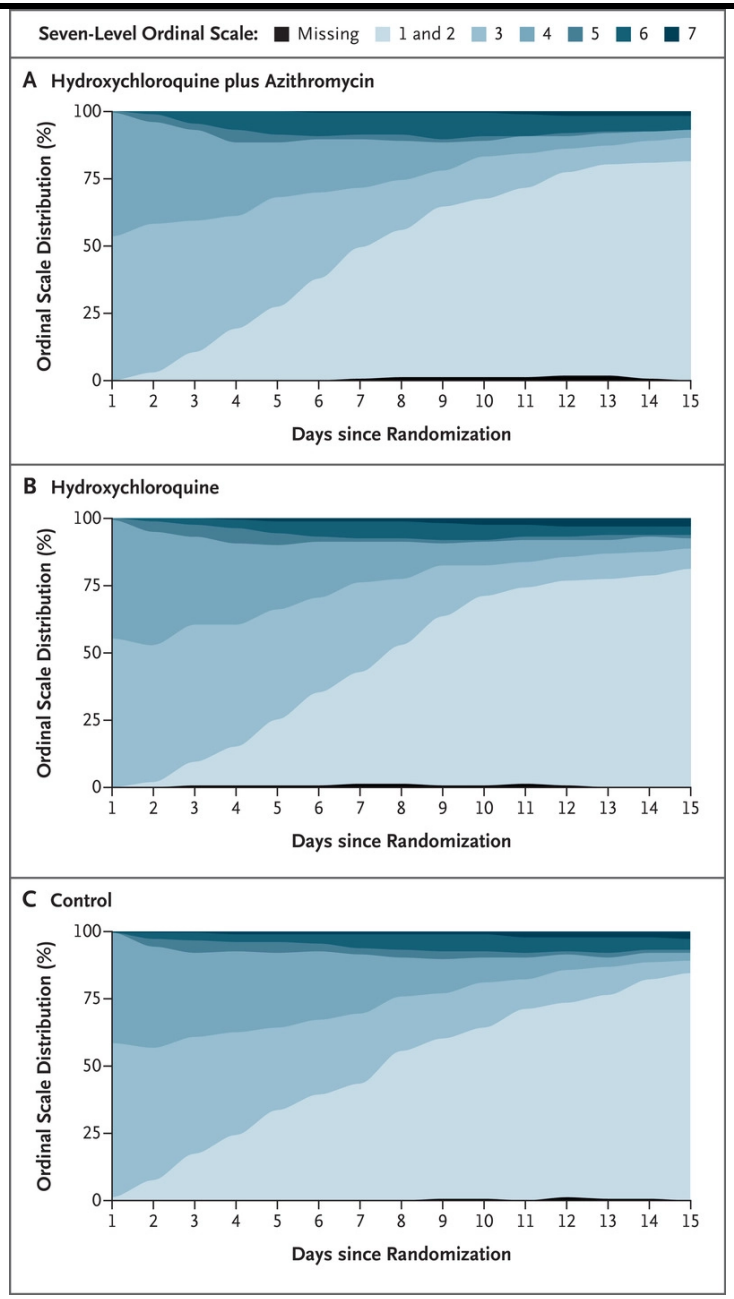

Seven-Level Ordinal Scale: Missing 1 and 2 3 4 5 6 7
A Hydroxychloroquine plus Azithromycin
Ordinal Scale Distribution (%)
100
75
50
25
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Days since Randomization
B Hydroxychloroquine
Ordinal Scale Distribution (%)
100
75
50
25
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Days since Randomization
C Control
Ordinal Scale Distribution (%)
100
75
50
25
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Days since Randomization

			Figure. Distribution of the Ordinal-Scale Results over Time. Shown is the course of ordinal-scale results as assessed over the time since randomization. However, not all levels of the seven-level scale are shown. Because data on activity limitation were not available on a daily basis for outpatients, levels 1 and 2 (i.e., the levels for patients who were not hospitalized and had no limitations on activities and for those who were not hospitalized but who had limitations on activities, respectively) were combined (equivalent to the six-level scale described in the Methods section). Thus, in this figure, levels 1 and 2 indicate not hospitalized. A total of 36 patients were discharged after a 1-day hospital stay (7 patients who had been assigned to receive hydroxychloroquine plus azithromycin, 8 in the hydroxychloroquine-alone group, and 21 in the control group). Missing data are shown at the bottom of the graphs.
Ding T et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1022/5875093	Potential Influence of Menstrual Status and Sex Hormones on female SARS-CoV-2 Infection: A Cross-sectional Study from Multicentre in Wuhan, China	Effetto degli ormoni sessuali femminili sulla severità dell'infezione da SARS-CoV-2	Diverse casistiche hanno osservato una incidenza inferiore di forme severe di COVID-19 nelle donne. Per esplorare la differenza tra i due sessi in termini di gravità di malattia ed outcome, è stata analizzata una coorte di pazienti (n = 1902) con infezione da SARS-CoV-2. Gli autori hanno diviso le donne della coorte in due gruppi (pre-menopausa e menopausa) e le hanno confrontate con uomini di età corrispondente. Non sono emerse differenze significative in termini di comorbidità tra donne non in menopausa e uomini di pari età (p = 0,98; p = 0,24) ; lo stesso vale per le donne in menopausa e uomini d'età corrispondente (p = 0,96; p = 0,15). Rispetto ai soggetti maschi di pari età, un minor numero di donne non in menopausa ha sofferto di forma grave di COVID-19 (76/124, P <0,01) e, di conseguenza, è deceduto (0/16, P <0,01). Questi primi risultati hanno suggerito che le donne non in menopausa possono avere potenziali fattori protettivi. Al fine di ridurre il possibile bias legato all'età troppo avanzata delle donne in menopausa, 509 pazienti di età inferiore ai 60 anni sono state classificate in due gruppi sulla base della severità della malattia [forma non grave (386, 75,8%) e grave (123, 24,2%)] e confrontate tra loro. L'età media era di 49 anni. Le pazienti di età superiore a 55 anni presentavano una percentuale significativamente maggiore di malattia grave (p <0,0012). Al momento del ricovero, i sintomi più comuni erano

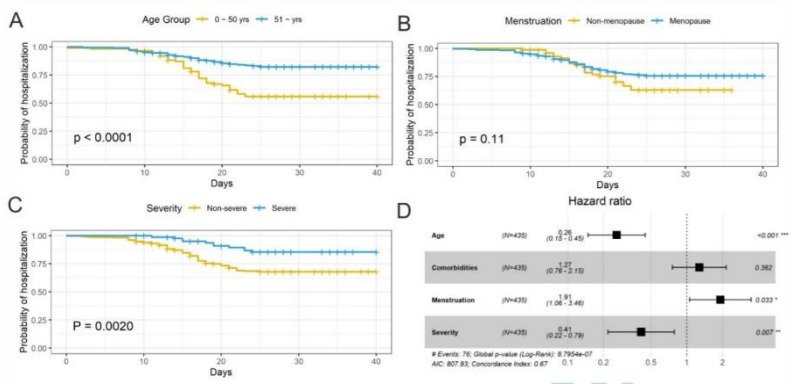
			febbre (393, 77,2%), tosse (156, 30,6%) e dispnea (54, 10,6%). Il 23,5% (119/506) delle pazienti aveva una o più comorbidità e il 24,4% (90/250) aveva una o più malattie ginecologiche. Le pazienti non in menopausa tendevano ad avere una durata inferiore di ricovero rispetto alle pazienti in menopausa (HR = 1,91; intervallo di confidenza al 95% [CI], 1,06 - 3,46); p = 0,033). Gli autori hanno quindi valutato la correlazione tra malattia ed i livelli di alcuni ormoni sessuali, tra cui estradiolo (E2) ed ormone anti-mulleriano (AMH). I livelli di E2 ed AMH hanno mostrato una significativa correlazione con la gravità dell'infezione : AMH ha mostrato un effetto protettivo nei confronti delle forme severe di malattia (aHR = 0,146, p = 0,029), così come un valore di E2 superiore a 70 pg / ml (AHR = 0,304, p = 0,05). I livelli di E2, inoltre, erano inversamente correlati a quelli di IL2R, IL6, IL8 e TNFα, facendo emergere un effetto protettivo dell'estradiolo nel prevenire la cascata citochinica. In conclusione, lo studio ha mostrato una ridotta incidenza della forma severa di COVID-19 in donne in pre-menopausa. I livelli di estradiolo ed ormone anti-mulleriano sono risultati correlati ad un effetto protettivo nei confronti della severità del COVID-19. 

			Figure 2. Cox analysis of Age, Menstrual status and Disease Severity with Probability of Hospitalization. A, Univariate Cox regression of age with probability of hospitalization (HR=0.36, 95%CI (0.23-0.57), p<0·0001); B, Univariate Cox regression of menstrual status with probability of hospitalization, menstruation was divided into non-menopause (regular or irregular) and menopause (HR=0.67, 95%CI (0.41-1.1), p=0.11); C, Univariate Cox regression of disease severity with probability of hospitalization (HR=0.38, 95%CI (0.2-0.72), p=0.0029). D, Multivariate Cox analysis, the covariates age, menstruation and severity are significant (p<0.001, 0.033, 0.007). However, the covariate comorbidities fail to be significant (p = 0.362, which is greater than 0.05). The hazard ratio for menstruation is 1.91, indicating a strong relationship between non-menopause and reduced number of days in hospital. The hazard ratio for age and severity is 0.26 and 0.41 respectively, which indicates that age and severity have a significant impact on risk of days in hospital.
Ruch Y et al Clinical Microbiology and Infection https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30438-9/fulltext	CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients	Associazione tra reperti TC torace al momento del ricovero e severità di COVID-19	Sono stati analizzati 572 pazienti con COVID-19 ; l'età media era di 66,0 anni e 343 (60,0%) erano uomini. Tra tutti i 572 pazienti, la TC torace è risultata normale in 14 (2,4%) pazienti e presentava lesioni minime, moderate, importanti, gravi e critiche in 68 (11,9%), 224 (39,2%), 171 (29,9%), 82 (14,3%) e 13 (2,3%) pazienti, rispettivamente. La maggior parte dei pazienti presentava un coinvolgimento bilaterale (524/572, 91,6%) e opacità a vetro smerigliato (GGO, 540/572, 94,4%). Sono stati osservati consolidamenti in 372/572 (65,0%) pazienti. Il tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi e la TC torace era di 7 giorni. I pazienti con coinvolgimento polmonare >50% presentavano livelli di proteina C-reattiva (PCR) e conta dei neutrofili significativamente più alti, conta dei linfociti inferiore e più consolidamenti alla TC rispetto a quelli con coinvolgimento polmonare ≤25% (p <0,01, per ciascun confronto). Infine, 16/95 (16,8%) pazienti con coinvolgimento polmonare >50% hanno ricevuto diagnosi di embolia polmonare. Complessivamente, 206/572 (36,0%) pazienti presentavano una forma severa di malattia, inclusi i 55 (9,6%) poi deceduti. L'estensione delle lesioni alla TC torace al momento del ricovero è risultata associata ad una forma più grave di malattia (Figura 1). Dei 14 pazienti con TC torace normale al momento del ricovero,

			nessuno ha sviluppato una malattia grave. La maggior parte dei pazienti con coinvolgimento polmonare >50% è stata ricoverata in terapia intensiva o è deceduta (66/95, 69,5%) ; questa percentuale era inferiore nei pazienti con coinvolgimento polmonare del 26% - 50% (70/171, 40,9%) e ≤ 25% (70/306, 22,9%). Nell'analisi multivariata, il coinvolgimento polmonare >50% è risultato significativamente associato a una malattia grave (OR 2,35, 95%CI 1,24-4,46; p <0,01). L'analisi di sopravvivenza ha mostrato una sopravvivenza a 30 giorni significativamente ridotta nei pazienti con coinvolgimento polmonare del 26%-50% e >50% (p <0,001). In conclusione, questo studio ha dimostrato che la presenza e l'estensione delle lesioni polmonari alla TC torace è associata a maggiore mortalità intraospedaliera o maggior probabilità di trasferimento in ICU in pazienti con COVID-19, in particolare in pazienti con coinvolgimento polmonare >50%.

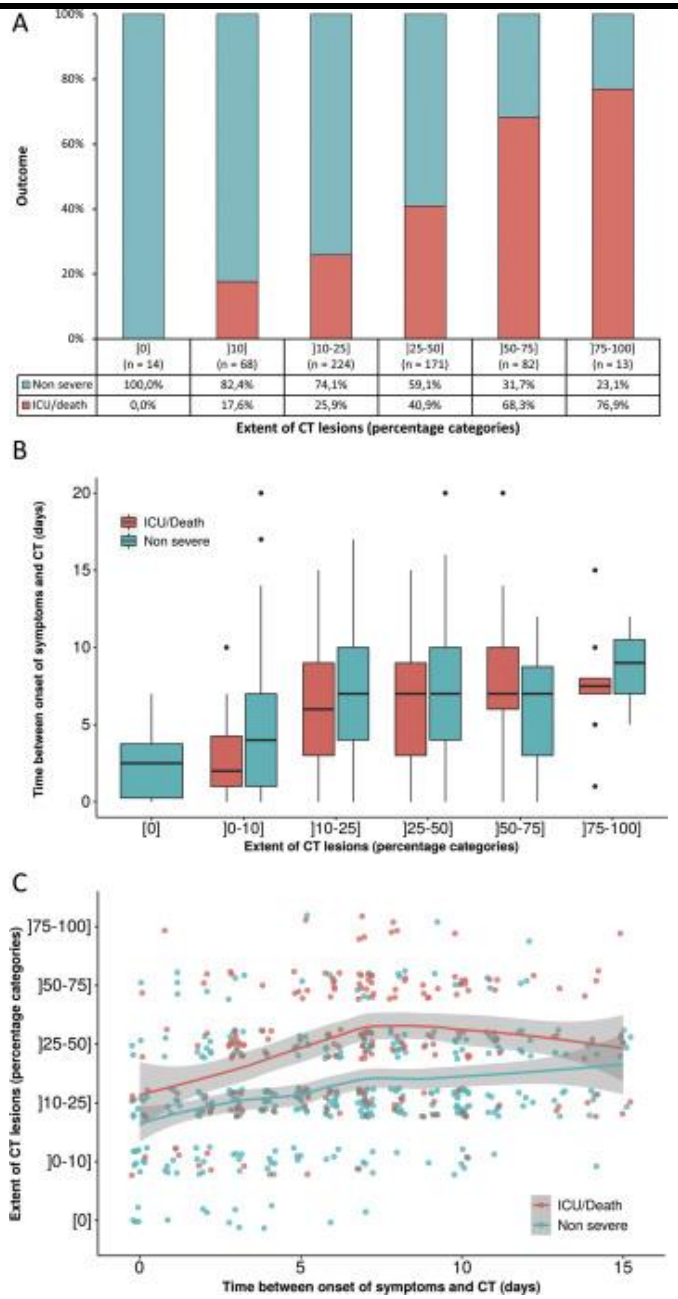

A
Outcome
100%
80%
60%
40%
20%
0%
[0] (n = 14)
]10] (n = 68)
]10-25] (n = 224)
]25-50] (n = 171)
]50-75] (n = 82)
]75-100] (n = 13)
Non severe 100,0% 82,4% 74,1% 59,1% 31,7% 23,1%
ICU/death 0,0% 17,6% 25,9% 40,9% 68,3% 76,9%
Extent of CT lesions (percentage categories)
B
Time between onset of symptoms and CT (days)
ICU/Death
Non severe
20
15
10
5
0
[0]
]0-10]
]10-25]
]25-50]
]50-75]
]75-100]
Extent of CT lesions (percentage categories)
C
Extent of CT lesions (percentage categories)
]75-100]
]50-75]
]25-50]
]10-25]
]0-10]
[0]
ICU/Death
Non severe
0
5
10
15
Time between onset of symptoms and CT (days)

			Figure1. Outcome and time from symptoms onset as per the quantification of lesions on CT. A. Histogram showing the outcome according to the extent of lesions on CT. B. Box plot showing the time between symptom onset and CT performance as per the extent of lesions on CT. C. Scatter plot showing the extent of lesions on CT as per the time between symptom onset and CT performance. CT, computed tomography; ICU, intensive care unit. In order to ease visualisation, noise was randomly added to each point. Curves were fitted through points with the locally weighted scatterplot smoothing (LOESS) method using the 'ggplot2' R package. Shaded area represents the standard error.
Hoffmann M et al Nature https://www.nature.com/articles/s41586-020-2575-3	Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2	Effetto di clorochina in-vitro su cellule polmonari	La clorochina e l'idrossiclorochina sono utilizzate da anni per il trattamento della malaria e sono stati ampiamente impiegate per il trattamento di pazienti COVID-19 in questi primi mesi dall'inizio della pandemia. Il razionale alla base del loro utilizzo deriva dall'osservazione che la clorochina e l'idrossiclorochina sono in grado di inibire l'infezione da SARS-CoV-2 in cellule Vero in vitro. Tuttavia, non è noto se questi farmaci inibiscano l'infezione delle cellule polmonari in vivo. Gli autori hanno confrontato l'azione inibitoria della clorochina e dell'idrossiclorochina nelle cellule Vero (rene), Vero-TMPRSS2 e Calu-3 (polmone). La serin-proteasi TMPRSS2 ha mostrato un ruolo nel regolare l'ingresso virale nelle cellule epiteliali delle vie respiratorie. I due farmaci hanno inibito l'ingresso del virus nelle cellule Vero (TMPRSS2-negative) in maniera efficace mentre l'inibizione dell'ingresso nelle cellule Calu-3 e Vero-TMPRSS2 (entrambe TMPRSS2-positive) è risultata rispettivamente scarsa e assente. Da notare che una leggera riduzione della capacità infettante di SARS-CoV-2 è stata osservata in presenza di una concentrazione di clorochina pari a 100 µM, ma questo effetto non è risultato statisticamente significativo. In conclusione, la clorochina non si è dimostrata in grado di bloccare efficacemente l'infezione nelle cellule Calu-3, suggerendo che in queste cellule la clorochina non interferisce in modo tangibile con l'ingresso del virus o con i successivi cicli di replicazione virale. Ciò fa presupporre, a giudizio degli autori, che clorochina ed idrossiclorochina non esercitino

			alcuna attività antivirale nel tessuto polmonare umano in vivo e non siano efficaci nel trattamento di COVID-19.
Charre C et al AIDS https://journals.lww.com/aidsonline/Citation/9000/COVID_19_attack_rate_in_HIV_infected_patients_and.96667.aspx	COVID-19 attack rate in HIV-infected patients and in PrEP users	Incidenza di COVID-19 in pazienti con infezione da HIV e pazienti in PrEP	Dal 2 febbraio (settimana 6) al 26 aprile (settimana 17), 24860 campioni di 19113 pazienti (tra cui 77 con infezione da HIV e 27 individui in PrEP) sono stati testati con esame molecolare per SARS-Cov-2. Complessivamente, 3648 pazienti sono risultati positivi, di cui 12 con infezione da HIV e 4 individui in PrEP, con un tasso di positività complessivo del 19,1% (3648/19113). Questo tasso variava dal 3,2% nei pazienti di età inferiore ai 10 anni al 25,3% nei pazienti di età superiore ai 90 anni e non ha mostrato differenze significative tra i due sessi. Il tasso di positività settimanale è aumentato dal 4,3% (settimana 9) al 32,3% (settimana 13), per poi diminuire regolarmente fino a raggiungere il 7,0% (settimana 17). Il tasso di positività è apparso simile nei pazienti con infezione da HIV (15,6% (12/77)), negli utenti PrEP (14,8% (4/27)) e nei restanti pazienti (19,1% (3632/19009)). Da gennaio 2019, 4755 pazienti con infezione da HIV e 1867 utenti PrEP erano in cura nell'area servita dall'ospedale promotore dello studio; 12 pazienti con infezione da HIV e 4 utenti PrEP sono stati diagnosticati con COVID-19. Il tasso di attacco grezzo nell'area è apparso simile nei pazienti con infezione da HIV (0,31% [IC 95% 0,18-0,55%]) e negli utenti PrEP (0,38% [0,23-0,64%]). Al 26 aprile 2020, 3312 casi di COVID-19 sono stati segnalati dalle autorità sanitarie locali, a fronte di una popolazione stimata di 1 397 909 adulti, esclusi i pazienti con infezione da HIV e utenti PrEP. Il tasso di attacco COVID-19 nella popolazione generale è stato quindi stimato essere pari a 0,24% [0,23-0,24%]. In conclusione, lo studio osserva come i pazienti con infezione da HIV e gli individui seguiti per la PrEP presentino tassi di positività a SARS-

			Cov-2 e tassi di attacco di COVID-19 simili a quelli della popolazione generale.
Turriziani O et al Journal of Medical Virology https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26332	SARS-CoV-2 diagnostics in the virology laboratory of a University Hospital in Rome during the lockdown period	Studio epidemiologico condotto al Policlinico Umberto I, Roma	I campioni di 6565 individui (47,4% uomini) sono stati elaborati per la rilevazione di SARS-CoV-2 tra il 6 marzo e il 4 maggio 2020. L'età media era di 57 anni (IQR: 41-73). È stato osservato un aumento costante del numero giornaliero di nuovi casi confermati e del tasso di positività giornaliera durante le prime 2 settimane di osservazione. Entrambi i parametri hanno raggiunto un picco il 18 marzo, con 34 diagnosi in 24 ore ed un tasso di positività del 29,6%. Successivamente, il numero di casi positivi è diminuito e dopo il 29 marzo il tasso di positività è rimasto sempre inferiore al 10% (p<0,0001). Durante i due mesi di studio, sono risultati positivi 527 pazienti (8,0%), i quali quindi avevano almeno un campione respiratorio positivo. L'età mediana dei pazienti positivi era di 62 anni (IQR: 50,5-75). Il numero di individui positivi era significativamente diverso stratificando i pazienti per sesso ed età (Figura). In particolare, il tasso di positività è aumentato con l'età (p <0,00001) ed era più elevato nei pazienti di sesso maschile rispetto al sesso femminile (p <0,00001). Per tutte le fasce d'età, la percentuale di individui maschi positivi è risultata sempre più alta che nelle donne, con una differenza significativa per i gruppi 41-50 anni (p <0,05) e 51-60 anni (p <0,001). Tra i pazienti positivi ricoverati presso l'Ospedale Universitario Umberto I, il tasso di mortalità dei pazienti con COVID-19, indipendentemente da malattie preesistenti che potrebbero aver causato o contribuito alla morte, è stato stimato al 16,8%. Il numero di decessi è risultato più elevato tra i maschi (47/66, 71,2%) rispetto alle pazienti di sesso femminile (19/66, 28,8%). L'età mediana dei pazienti deceduti era di

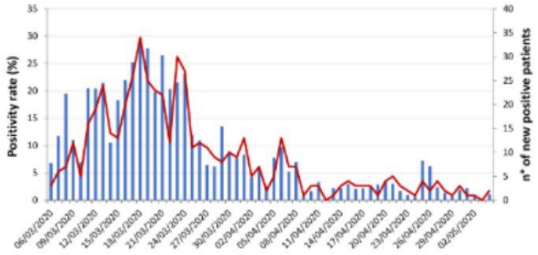
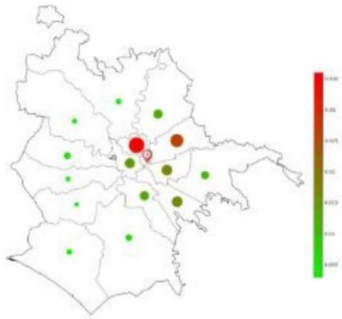
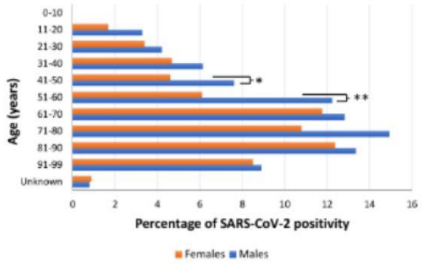
			74,5 anni (IQR: 66-82,75), significativamente più alta rispetto a quella della coorte intera (p <0,00001). Il tasso di mortalità è aumentato significativamente con l'età (p <0,00001) e il numero più alto di decessi è stato registrato nel gruppo di età compresa tra 81 e 90 anni (n = 21). Complessivamente, sono stati analizzati 9848 campioni respiratori ; circa l'8% (769/9461) dei tamponi rinofaringei è risultato positivo. In conclusione, lo studio descrive la casistica di un ospedale universitario romano, mostrando l'andamento della curva epidemica nel corso dei primi due mesi di pandemia. **Figure 1.** SARS-CoV-2 daily positivity during the period of observation. The arrow indicates the start of the nationwide COVID-19 pandemic lockdown period in Italy. The bars represent positivity rate and the line represents number of positive patients. 

			Figure 2. Prevalence of laboratory-confirmed COVID-19 cases in the different residential districts of Rome. The marker indicates the position of our hospital centre.  **Figure 3.** SARS-CoV-2 positive individuals stratified for sex and age (*p<0.05; **p<0.001). 
Rubin D et al JAMA Network Open	Association of Social Distancing, Population Density, and Temperature With the Instantaneous Reproduction Number of	Associazione tra distanziamento sociale, densità della popolazione, temperatura ambientale e	Sono stati analizzati dati da 211 contee degli Stati Uniti, che andavano a comprendere circa il 54,8% del totale degli abitanti negli Stati Uniti. La densità media della popolazione nelle contee era pari a 1022,7 persone per miglio quadrato. La riduzione media delle visite delle persone a attività non essenziali entro la metà di aprile è

https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768570	SARS-CoV-2 in Counties Across the United States	numero di riproduzione di SARS-CoV-2	stata del 68,7%. La temperatura media giornaliera era pari a 7,5 ° C. Le 21 contee nel decile superiore per densità di popolazione avevano il più alto caso di incidenza mediano ed il maggior tasso di mortalità per 100000 persone (1185,2 casi; 43,7 decessi), quasi 10 volte superiore a quanto osservato nel quartile più basso (121,4 casi; 4,2 decessi). Il numero di riproduzione (R) nelle prime 2 settimane era pari a 5,7 nel decile superiore rispetto a 3,1 nel quartile più basso. La variazione media delle visite alle attività non essenziali tra il 6 ed il 19 aprile è stata più marcata nelle contee del decile superiore (77,9%) rispetto a quelle del quartile più basso (-66,3%). Il decile superiore ha anche sperimentato temperature medie più fredde durante il periodo di analisi rispetto alle contee del quartile più basso (5,9°C contro 7,9°C). Il valore Rt stimato per contea variava notevolmente, ma tendeva ad essere più alto nelle prime fasi, con un picco di 7,8, prima di diminuire progressivamente. Tutte e tre le variabili (distanziamento sociale, densità della popolazione e temperatura) sono risultati significativamente associate con Rt. In una analisi multivariata, una riduzione del 50% delle visite ad attività non essenziali, risultava correlato ad una riduzione del 45% del valore di Rt (95%CI 43%-49%). Rispetto al valore Rt stimato a 11 ° C, la Rt relativa è aumentata al ridursi delle temperature fino a una Rt relativa a 0 ° C di 2,13 (IC al 95%, 1,89-2,40). Al salire della temperatura, invece, Rt diminuiva, salvo un piccolo rialzo osservato a 20°C, con un valore di Rt pari a 1,61 (IC 95%, 1,41-1,84) ; successivamente, con temperature più elevate, il valore si è nuovamente ridotto (Figura). In conclusione, questo studio rileva che un maggior distanziamento sociale, una minore densità di popolazione e un clima maggiormente temperato sono associati a una riduzione della Rt di SARS-CoV-2.

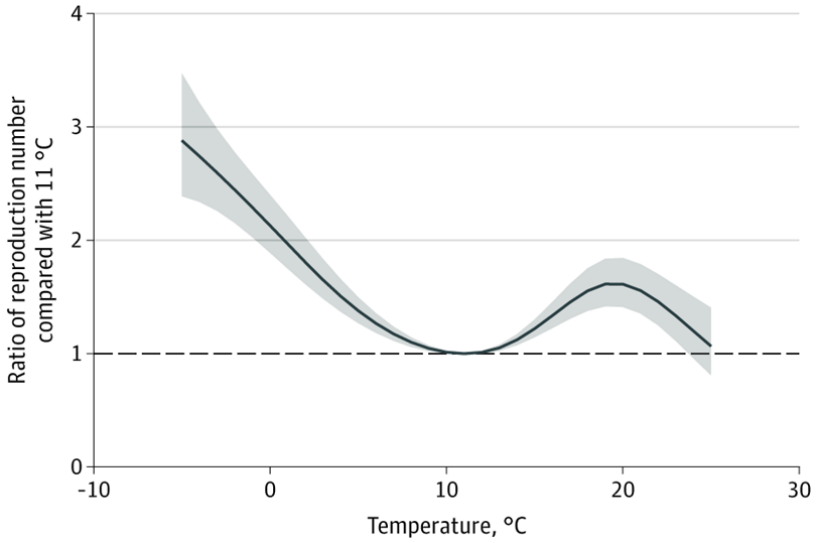


Figure. Cumulative Lagged Temperature Dependence of the Instantaneous Reproduction Number of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in 211 US Counties

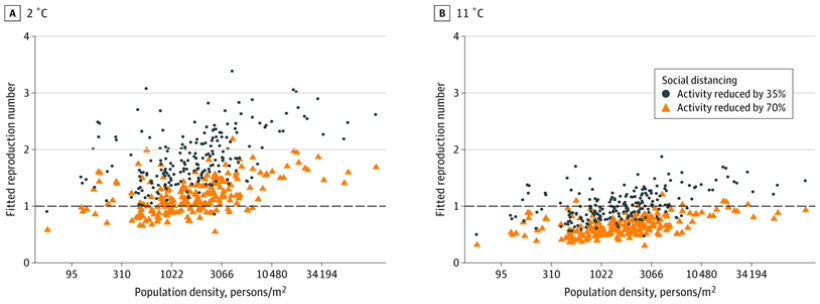
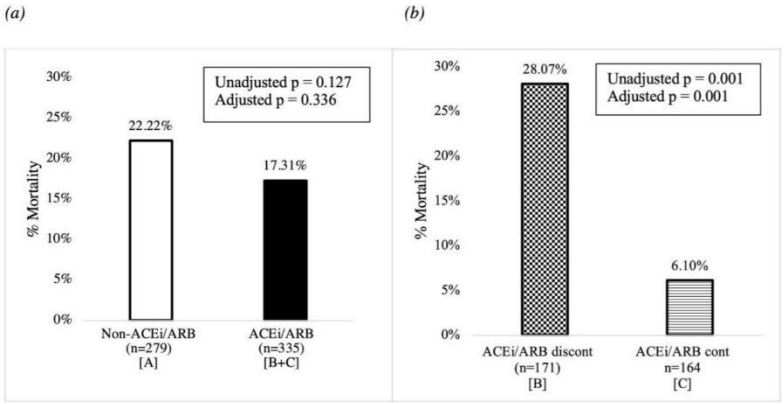
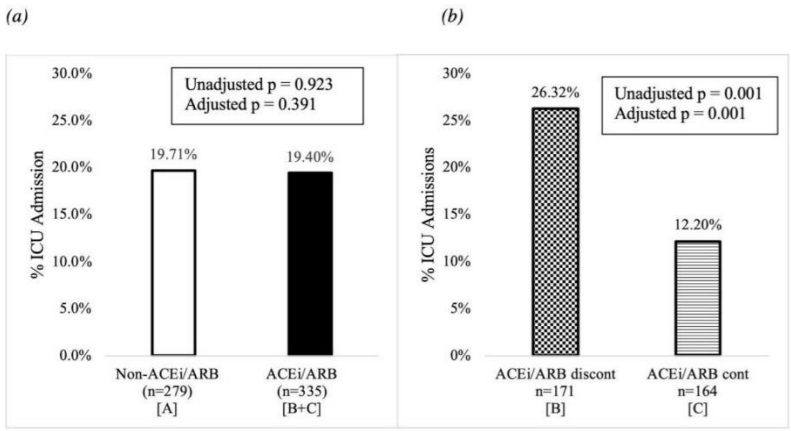


Figure. The Association of Social Distancing, Population Density, and Temperature With the Instantaneous Reproduction Number of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in 211 US Counties

Pagnini F et al JAMA Network Open https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768619	Knowledge, Concerns, and Behaviors of Individuals During the First Week of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in Italy	Risultati da questionario su qualità della vita in Italia nella prima fase della pandemia nelle varie zone di rischio (zone rosse, gialle e verdi)	Un totale di 3109 persone hanno avuto accesso al questionario online e 2886 persone hanno risposto al questionario almeno parzialmente. L'età media era di 30,7 anni e 2203 (76,3%) erano donne. La maggior parte dei partecipanti viveva in aree con una qualche forma di restrizione, tra cui 108 partecipanti (3,7%) in zone rosse. I partecipanti hanno mostrato una buona conoscenza di COVID-19 e dei comportamenti raccomandati, con una media del 77,4% di risposte corrette. La dichiarazione con la percentuale più bassa di risposte corrette era "Gli antibiotici possono aiutare a prevenire nuove infezioni da Coronavirus" con il 71,9% dei partecipanti che ha risposto correttamente. In tutte le zone, i punteggi per gli score che valutavano il grado di preoccupazione per la situazione della pandemia erano più alti tra le donne rispetto agli uomini. Inoltre, i partecipanti più anziani erano meno preoccupati del rischio di ammalarsi e i più giovani hanno riferito una minor disponibilità ad attuare comportamenti protettivi (distanziamento sociale, uso mascherine, lavaggio mani, etc). La qualità della vita percepita è risultata simile nelle 3 aree. I modelli di regressione hanno mostrato che la percezione sociale era il più forte fattore di rischio associato alla condizione psicologica nelle zone gialla ($\beta = -0{,}221$; $R2 = 0{,}108$) e verde ($\beta = -0{,}205$; $R2 = 0{,}121$). Nella zona rossa l'unico fattore significativamente associato al rischio percepito era il contatto con altri ($\beta = -0{,}307$; $R2 = 0{,}116$), ovvero i partecipanti con una maggior preoccupazione di ammalarsi erano meno inclini ad incontrare altri rispetto ai partecipanti meno preoccupati. Comportamenti preventivi e percezione sociale non erano significativamente associati a variabili psicologiche nella zona rossa. In conclusione, questi risultati suggeriscono che durante la prima settimana dell'epidemia di COVID-19 in Italia, le persone erano generalmente ben informate e avevano un livello relativamente

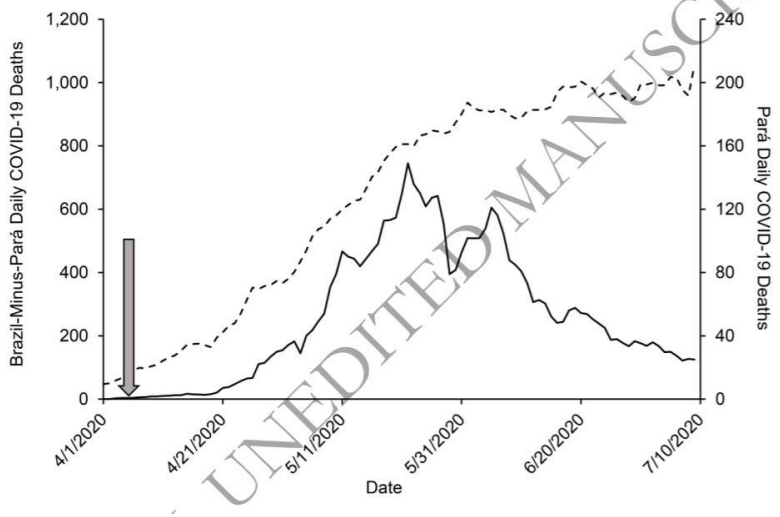
			stabile di preoccupazione. La qualità della vita differiva tra le aree, sebbene il benessere mentale sia stato messo in discussione dalla percezione sociale e dalle preoccupazioni legate al contagio.
Lam KW et al Journal of Infectious Diseases https://academic.oup.com/jid/article/doi/10.1093/infdis/jiaa447/5875659	Continued in-hospital ACE inhibitor and ARB Use in hypertensive COVID-19 patients is associated with positive clinical outcomes	Uso di ACE-inibitori e sartani (ARB) e loro associazione a outcome clinico in pazienti con COVID-19	Tra il 7 febbraio e il 23 maggio 2020, 2789 pazienti con COVID-19 sono stati valutati. In questa coorte ci erano 875 pazienti con una storia di ipertensione ; 211 pazienti sono stati dimessi direttamente dal pronto soccorso, cinque sono stati trasferiti in altri ospedali e 45 con outcome ancora sconosciuto al 23 maggio 2020. Ciò ha prodotto una dimensione del campione finale di 614 pazienti ricoverati per COVID-19 con una storia di ipertensione. Sono stati quindi riconosciuti 3 gruppi : il gruppo A era composto da 279 pazienti ipertesi che non erano in terapia con ACEi / ARB prima del ricovero, di cui 55 hanno necessitato di trasferimento in terapia intensiva e 62 sono deceduti ; il gruppo B era costituito da 171 pazienti ipertesi che hanno interrotto i loro trattamenti domiciliari con ACEi / ARB in ospedale, di cui 45 hanno necessitato di cure in terapia intensiva e 48 sono morti ; il gruppo C era composto da 164 pazienti ipertesi che hanno continuato i loro trattamenti domiciliari con ACEi / ARB in ospedale, di cui 20 hanno richiesto il trasferimento in terapia intensiva e 10 sono deceduti. In questa coorte di pazienti ipertesi, la mortalità non è risultata statisticamente diversa tra i gruppi A e B (p = 0,336). Al contrario, i pazienti nel gruppo C hanno presentato un tasso di mortalità significativamente inferiore rispetto al gruppo B (p = 0,001). Le percentuali di pazienti ospedalizzati che hanno sviluppato ipotensione dopo il ricovero in ospedale di indice erano più elevate nel gruppo B rispetto al gruppo C [42,7% (73/171) vs 15,69% (26/164), p = 0,001]. Similmente, anche le percentuali di pazienti ospedalizzati che hanno sviluppato insufficienza renale acuta dopo il

			ricovero in ospedale erano più elevate nel gruppo B rispetto al gruppo C [59,1% (101/171) vs 18,9% (31 /164), p = 0,001, rispettivamente]. Il tasso di ammissione in terapia intensiva era due volte più elevato nel gruppo B rispetto al gruppo C (p = 0,001). In conclusione, questi risultati suggeriscono che l'uso continuato di ACEi / ARB nei pazienti ipertesi di COVID-19 produce risultati clinici migliori, rispetto alla sostituzione di questi farmaci al momento del ricovero. 

			
Khurana A et al medRxiv.org https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.21.20159301v1	Prevalence and clinical correlates of COVID-19 outbreak among health care workers in a tertiary level hospital in Delhi	Studio epidemiologico su personale sanitario con esposizione ad alto rischio a COVID-19	Sono stati analizzati gli operatori sanitari risultati positivi a COVID-19 in un grande ospedale di Delhi, India, e confrontati con una coorte, con simili caratteristiche demografiche, di operatori risultati invece negativi. Gli uomini costituivano il 59,6% del totale dei pazienti nel gruppo COVID+, mentre il 69,0% dei partecipanti nel gruppo negativo era di sesso maschile. L'età media nel gruppo COVID+ era di 35,98 anni, mentre nel gruppo negativo era di 34,28 anni. Il 16% dei pazienti positivi erano medici, il 43,6% erano infermieri, il 29,8% era composto da altro personale paramedico ed il 10,6% erano del servizio di sicurezza. Il 52,1% (49/94) degli operatori risultati positivi era sintomatico e la febbre era il sintomo più comune (30,9%). Il 10,6% (14/94) dei soggetti nel gruppo COVID+ soffriva di patologie croniche, rispetto al 12,6% (14/87) dei soggetti nel gruppo di controllo; la differenza tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p = 0,955). Il 6,4% degli operatori aveva assunto terapia profilattica con idrossiclorochina, rispetto al 18,4% dei soggetti del gruppo negativo. Da notare che il ministero della salute indiano raccomandava una profilassi con idrossiclorochina per tutti gli operatori sanitari asintomatici che

			prestavano assistenza a soggetti con COVID-19, al dosaggio di 400mg BID il primo giorno e quindi 400mg a settimana per 7 settimane. Un'analisi tra coloro che avevano effettuato la profilassi e quelli che la avevano effettuata in maniera incompleta o che non la avevano effettuata affatto rivelava una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (p = 0,021). È stata osservata, inoltre, una differenza significativa in termini di livello minimo di protezione utilizzato (p = <0,001): il 30,9% dei soggetti risultati positivi aveva utilizzato filtranti facciali, rispetto al 57,5% dei partecipanti al gruppo di controllo. In conclusione, i risultati del presente studio hanno riscontrato un ruolo protettivo della terapia preventiva con idrossiclorochina (ciclo di 7 settimane) in una coorte di operatori sanitari esposti a COVID-19.
Risch HA et al American Journal of Epidemiology https://academic.oup.com/aje/article/doi/10.1093/aje/kwaa152/5873640	Response to: "Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients" and "Re: Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis"	Commentary su uso di terapia preventiva con idrossiclorochina ed azitromicina nella forma precoce di COVID-19	L'autore risponde ad alcuni dubbi emersi su un suo precedente studio (riportato in basso), circa l'opportunità di effettuare una terapia preventiva con idrossiclorochina+azitromicina per prevenire il ricovero ospedaliero in pazienti con COVID-19 non grave. In quello studio, infatti, l'autore aveva analizzato i dati provenienti dai vari studi sull'efficacia di idrossiclorochina con o senza azitromicina, riscontrando che in pazienti con forma lieve l'uso di questa combinazione, preferibilmente con una supplementazione di zinco, andrebbe raccomandata in pazienti con forma lieve/precoce di malattia per scongiurare un peggioramento clinico. Riguardo la mancanza di dati in questo senso provenienti da trial clinici randomizzati, l'autore risponde che le decisioni delle agenzie regolatorie e delle aziende sanitarie spesso si basano su studi epidemiologici e non solo su trial clinici. Sulle critiche metodologiche che gli vengono rivolte, l'autore specifica di aver utilizzato nella sua analisi solo pazienti trattati e con outcome noto, costruendo così un modello di regressione valido. Riguardo al

			rischio di incrementare la quota di antibioticoresistenza a causa dell'uso dell'azitromicina, l'autore riconosce il rischio ma lo reputa molto basso. In questa fase della pandemia, a giudizio dell'autore, il mondo non può permettersi ritardi o incertezze nell'utilizzo di terapia potenzialmente salvavita. Recentemente, in Brasile, nello stato settentrionale del Parà, si è assistito ad una marcata riduzione della mortalità COVID-19-relata dopo l'inizio della distribuzione sistematica di idrossiclorochina e azitromicina a soggetti infetti (Figura). Il numero di soggetti deceduti il 2 luglio (40) corrispondeva al 1,9% dei soggetti risultati infetti circa un mese prima (2068), mentre questo valore nel resto del Brasile si aggirava intorno al 4,3%. L'autore specifica che il resto del Brasile, al contrario della regione del Parà, non aveva introdotto l'utilizzo sistematico di idrossiclorochina ed azitromicina nei soggetti con infezione da SARS-COV-2. In conclusione, l'autore ritiene che le evidenze nella pratica clinica ci siano per poter iniziare ad utilizzare, su larga scala, una terapia « ambulatoriale » con idrossiclorochina ed azitromicina in pazienti con forme non severe di COVID-19. **Reference** Risch HA. Early outpatient treatment of symptomatic, high-risk Covid-19 patients that should be ramped-up immediately as key to the pandemic crisis. Am J Epidemiol kwaa093. (doi : 10.1093/aje/kwaa093).



UNEDITED MANUSCR