RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

SETTIMANA 27.07-02.08.2020

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Vianello A et al Thorax https://thorax.bmj.com/content/early/2020/07/23/thoraxjnl-2020-214993	High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection	Efficacia di ossigenoterapia ad alto flusso con cannula nasale in COVID-19	Nello studio sono stati analizzati 28 pazienti sottoposti ad ossigenoterapia ad alto flusso con cannula nasale (HFNC) ricoverati nell'unità terapia intensiva respiratoria COVID-dedicata (RICU) dell'Ospedale Universitario di Padova dal 13 al 23 marzo 2020. L'età mediana era di 69 anni e 21 (75%) erano di sesso maschile. Diciannove pazienti (67,8%) sono stati svezzati dalla HFNC e sono stati dimessi dalla RICU ed erano ancora in vita a 15 giorni dalla dimissione. Nove pazienti (32,2%) non hanno risposto alla HFNC e hanno necessitato di NIV ; cinque di questi (17,8%) hanno successivamente richiesto la ventilazione meccanica e, tra questi, tre sono morti. Tutti e nove i pazienti che non avevano risposto alla HFNC presentavano un rapporto PaO2 / FIO2 inferiore (76 vs 126 mmHg; p = 0,0194) e un livello di PCR più elevato (130 vs 110 mg/L; p = 0,01277) rispetto ai pazienti che avevano risposto. L'analisi di regressione multivariata ha indicato che il rapporto PaO2 / FIO2 è risultato significativamente associato al fallimento del trattamento

			(p = 0,0314). I pazienti con rapporto PaO2 / FIO2 ≤100 mmHg al momento del trasferimento in RICU hanno mostrato un tasso maggiore di fallimento del trattamento [7/9 (77,8%)], rispetto a quelli con rapporto PaO2 / FIO2> 100 mm Hg [6/21 (31,6%); p = 0,0246], con un OR per fallimento pari a 7,6 (IC 95% da 1,2 a 48,1). Settantatre operatori sanitari (20 medici, 40 infermieri e 13 assistenti sanitari) sono stati esposti a casi confermati di SARS-CoV-2 durante il periodo di studio, con una durata d'esposizione di 48 ore per ciascuna persona ; nessuno di loro ha presentato tampone per SARS-CoV-2 positivo. In conclusione, lo studio mostra come HFNC rivesta un ruolo importante nella gestione dell'insufficienza respiratoria in pazienti con COVID-19. Inoltre, nonostante i temuti rischi di aumentata contagiosità in seguito ad ossigenoterapia ad alto flusso, non sono stati osservati casi tra il personale dedicato all'assistenza di questi pazienti.
Olender SA et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1041/5876045	Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care	Efficacia di remdesivir nel trattamento del COVID-19	Dei 397 pazienti che hanno ricevuto remdesivir, 298 sono stati inclusi in questa analisi (gruppo remdesivir), mentre 816 pazienti sono stati inclusi nel gruppo di controllo. Al giorno 14, il 74,4% dei pazienti nel gruppo remdesivir, rispetto al 59,0% del gruppo di controllo, ha ottenuto recupero clinico. Nel modello di regressione multivariata, le probabilità di recupero clinico per il gruppo remdesivir sono risultate 2,03 volte superiori a quelle del gruppo di controllo (intervallo di confidenza al 95%: 1,34–3,08, p <0,001). Inoltre, fattori associati ad un più probabile recupero clinico a 14 giorni sono risultati : un'età più giovane, il sesso femminile, una minore/nulla necessità di ossigeno, assenza di ipertensione e non aver effettuato terapia farmacologica con un agente biologico o idrossiclorochina. Un miglioramento dello stato clinico di almeno 2 punti (o essere dimesso vivo) al giorno 14 è stato osservato nel 71,9% e 58,8% dei pazienti dei gruppi remdesivir e di controllo,

			rispettivamente (aOR 1,64; 95 % intervallo di confidenza: 1,10–2,43; p = 0,01). Al giorno 14, la mortalità nel gruppo remdesivir è risultata pari al 7,6% rispetto al 12,5% del gruppo di controllo. Nel modello di regressione logistica multivariata, aver assunto remdesivir è risultato associato ad una probabilità di morte inferiore del 62% (aHR 0,38, intervallo di confidenza al 95%: 0,22-0,68, p = 0,001). Inoltre, altri fattori associati ad una mortalità più bassa sono risultati : un'età più giovane, l'etnia caucasica, una minore necessità di ossigeno e assenza di precedenti malattie cardiovascolari o BPCO. In conclusione, il trattamento con remdesivir è stato associato a tassi di recupero significativamente più alti e una mortalità inferiore rispetto al gruppo di controllo in pazienti con forma severa di COVID-19.

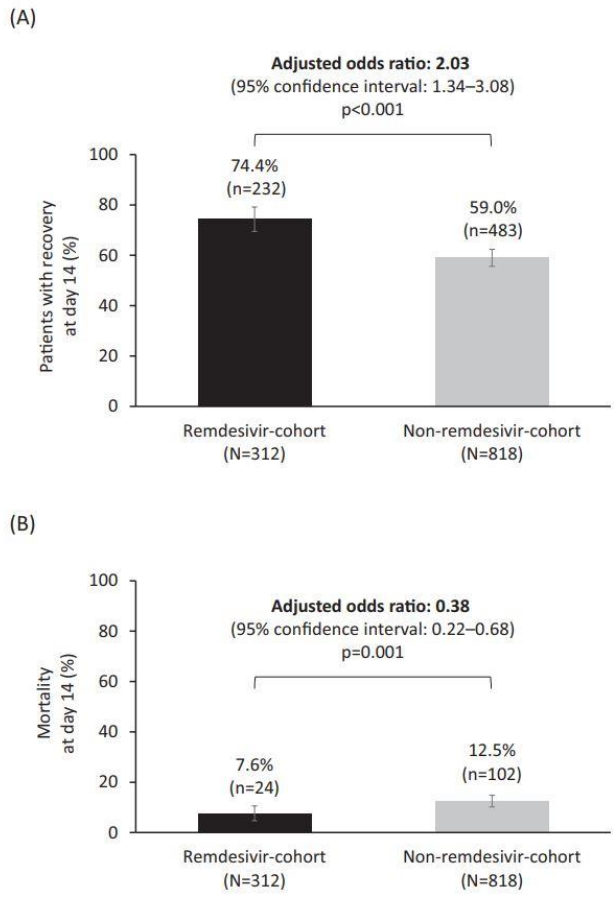
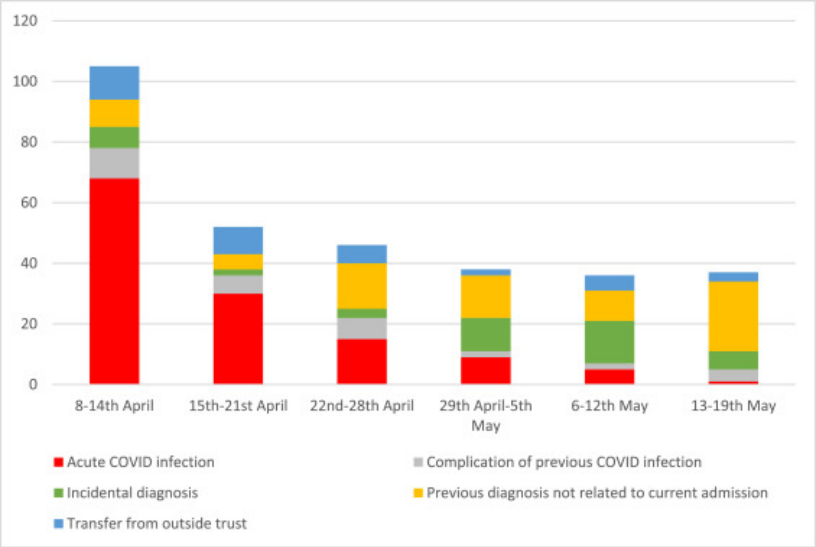


Figure. Proportion (95% confidence interval) of patients at day 14 in the remdesivir-cohort and non-remdesivir-cohort with: (A) recovery, based on the 7-point ordinal scale* and (B) mortality (after stabilized inverse probability of treatment weighting).**

*Recovery was defined as baseline score of 2-4 improved to 5-7, or baseline score of 5 improved to 6-7, or baseline score of 6 improved to 7. P-values, odds ratios between treatment groups and its 95% confidence interval were from the weighted logistic regression model with all baseline factors included in the model as covariates. After stepwise model selection insignificant baseline factors removed from the final model. The final model for day

			14 included age, gender, baseline ordinal scale, hypertension, COVID-19 antiviral medications within the biologic and hydroxychloroquine groups. **P-values, odds ratios between treatment groups and its 95% confidence interval were from the weighted logistic regression model with all baseline factors included in the model as covariates. After stepwise model selection insignificant baseline factors removed from the final model. The final model for day 14 included age, race, baseline ordinal scale, cardiovascular, and chronic obstructive pulmonary disease.
Barnacle JR et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30501-6/fulltext	Changes in the hospital admission profile of COVID-19 positive patients at a central London trust	Differenti tipologie di ricovero in pazienti COVID-19 nella seconda fase epidemica a Londra	Nell'analisi sono stati inclusi un totale di 319 ricoveri comprendenti 314 singoli pazienti. Gli autori hanno osservato un calo dei ricoveri settimanali dovuti a COVID-19 dalle settimane 1-3, seguite da una stabilizzazione nelle settimane 4-6. In particolare, è stato osservato un chiaro cambiamento nel profilo dei ricoveri nel corso del tempo. Per la settimana dal 13 al 19 maggio, l'intervallo tra diagnosi e ricovero è stato di 37 giorni, rispetto a 0 giorni per la settimana 8-14 aprile ; ciò era dovuto a un calo del numero delle diagnosi acute sintomatiche. Secondo gli autori, i numeri ancora alti di ricoveri, che erroneamente erano considerati nuovi casi acuti di COVID-19, in realtà erano dovuti ad altre motivazioni, come ad esempio: pazienti con una diagnosi pregressa di COVID-19 e nuovamente ricoverati per una causa non correlata, pazienti ricoverati per complicanze tardive di COVID-19 o pazienti asintomatici con un riscontro accidentale di infezione da SARS-CoV-2 allo screening naso-faringeo. La maggior parte dei nuovi ricoveri dovuti a complicanze tardive era dovuto alla nuova comparsa di sintomi respiratori in assenza di evidenza di embolia polmonare (16/31; 52%). Lo scadimento delle condizioni cliniche negli anziani è stata la seconda complicanza più comune (8/31; 26%), suggerendo che le strutture di ricovero post-acuzie e/o i servizi di assistenza domiciliare non sono stati in grado di gestire in maniera soddisfacente questi pazienti. È interessante notare che il numero di nuove diagnosi accidentali è rimasto invariato anche al ridursi dei ricoveri. In conclusione, questi dati

			sono rilevanti per la pianificazione e la riorganizzazione dei servizi di assistenza ai pazienti COVID-19.  **Figure. Number of patients in each diagnostic category for weekly COVID-19 admissions to ICHT from 8th April to 19th May 2020**
Harmouch F et al Journal of Medical Virology https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26347	Is it all in the heart? Myocardial injury as major predictor of mortality among hospitalized COVID-19 patients	Associazione tra troponina e outcome di COVID-19	Sono stati inclusi nell'analisi 560 pazienti ; l'età mediana era di 63 anni e 319 pazienti (57.1%) erano di sesso maschile. Il valore mediano di BMI era pari a 30.7 Kg/m2. La mortalità complessiva nella coorte è stata del 14,4%, mentre il 19,9% (122 pazienti) ha richiesto ventilazione meccanica e il 24,3% (137) ha richiesto il trasferimento in terapia intensiva. I non sopravvissuti erano più anziani e avevano una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica e malattia polmonare cronica. In breve, l'età e l'elevata troponina sono emerse come gli unici predittori significativi di mortalità. La curva ROC ha mostrato un'eccellente valore di discriminazione, con un'area sotto la curva (AUC) di 0,823 (0,762-0,884, p <0,001). Tra i

			pazienti con livelli normali di troponina al momento del ricovero (n = 250, 23 non sopravvissuti), età (OR 1.070, IC 95% 1.029-1.112, p = 0,001) e IRC stadio 3 o superiore (OR 4.099, IC 95% 1,556 -10.794, p = 0.004) sono emersi come gli unici predittori indipendenti di mortalità (coefficiente di Nagelkerke = 0,258, ROC-AUC 0,764, IC al 95% 0,708-0,821, p <0,001). In nessuna delle analisi effettuate, è stata osservata una associazione tra i livelli dei marker infiammatori e la mortalità in questa coorte. Anche tra i pazienti senza comorbidità pregresse (n = 111, 10 non sopravvissuti), età (OR 1.070, IC 95% 1.010-1.134, p = 0.022) e troponina elevata (OR 12.713, IC 95% 2.634-61.373, p = 0,002) sono emerse come gli unici predittori indipendenti di mortalità (coefficiente di Nagelkerke = 0,419, ROC-AUC = 0,793, IC 95% 0,733-0,853, p <0,001). In conclusione, in questa coorte di pazienti con COVID-19, oltre all'età, sono risultati significativamente associati alla mortalità solamente i valori di troponina al momento del ricovero.
Corral L et al medRxiv.org https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.17.20133579v1	GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia	Trial clinico su efficacia di terapia con metilprednisolone in COVID-19	Sono stati analizzati 85 pazienti; 22 hanno ricevuto metilprednisolone sulla base delle condizioni cliniche mentre 63 sono stati randomizzati (34 a ricevere metilprednisolone e 29 nel gruppo di controllo). L'uso di lopinavir/ritonavir è risultato leggermente più frequente nel braccio di controllo ; oltre il 90% dei pazienti ha assunto idrossiclorochina e/o azitromicina durante il ricovero. Sebbene la ricerca attiva di aritmie non fosse pianificata nel protocollo di studio, gli autori segnalano che non sono state riportate aritmie clinicamente significative. L'età media era di 67 e 72 anni, rispettivamente, nei pazienti con esiti positivi e negativi (p = 0,07); il rapporto SatO2/FiO2 medio era rispettivamente di 327 e 218 (p <0,001) e la PCR media era rispettivamente pari a 14,3 e 18,8 (p = 0,016). Quindici pazienti hanno ricevuto tocilizumab (10 [18%] nel gruppo MP e 4 [14%] nel gruppo di controllo); in 7 pazienti del

			gruppo di trattamento (12%), è stato prescritto anakinra. Il metilprednisolone è stato associato con un rischio inferiore del 50% di esito avverso e una riduzione relativa del 63% del rischio di esito avverso nell'analisi stratificata per età. Nell'analisi multivariata, aggiustando per età e rapporto SatO2/FiO2 al basale, i pazienti che assumevano metilprednisolone avevano un RR di 0,28 (IC 95% 0,08-0,80, p = 0,013). Inoltre, i pazienti in terapia steroidea avevano un rischio significativamente inferiore di essere trasferiti in ICU (8% vs 28%, p = 0,047), a fronte di un rischio simile di essere sottoposti a NIV (6% vs 10%) e di andare incontro a morte (20% vs 18%). In conclusione, lo studio mostra una miglior prognosi dei pazienti con COVID-19 sottoposti a terapia con metilprednisolone.

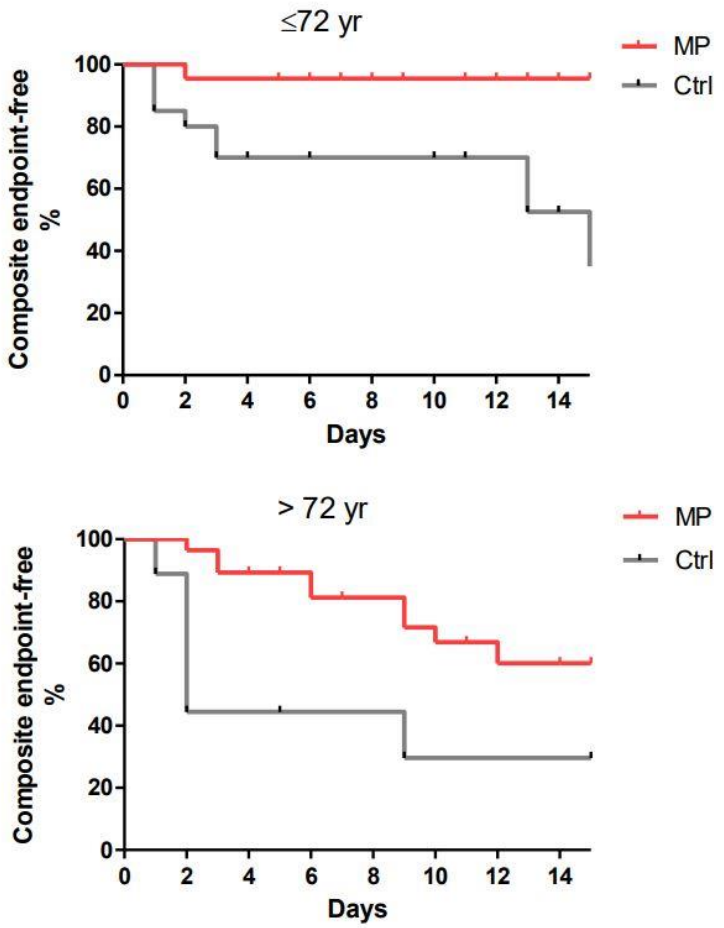
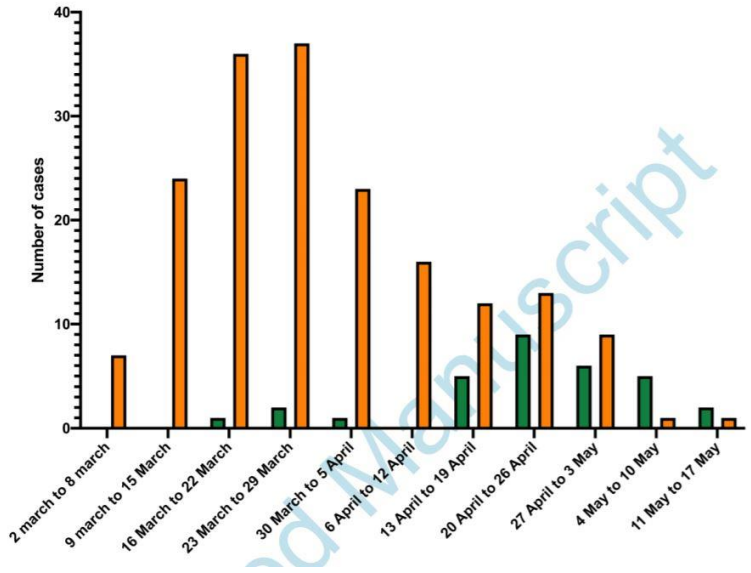


Figure 3. Kaplan-Meier plots showing the probability of not occurring the primary composite endpoint (ICU admission, need of NIV or death) of the control (grey) and MP (red) groups in COVID-19 patients stratified by age.

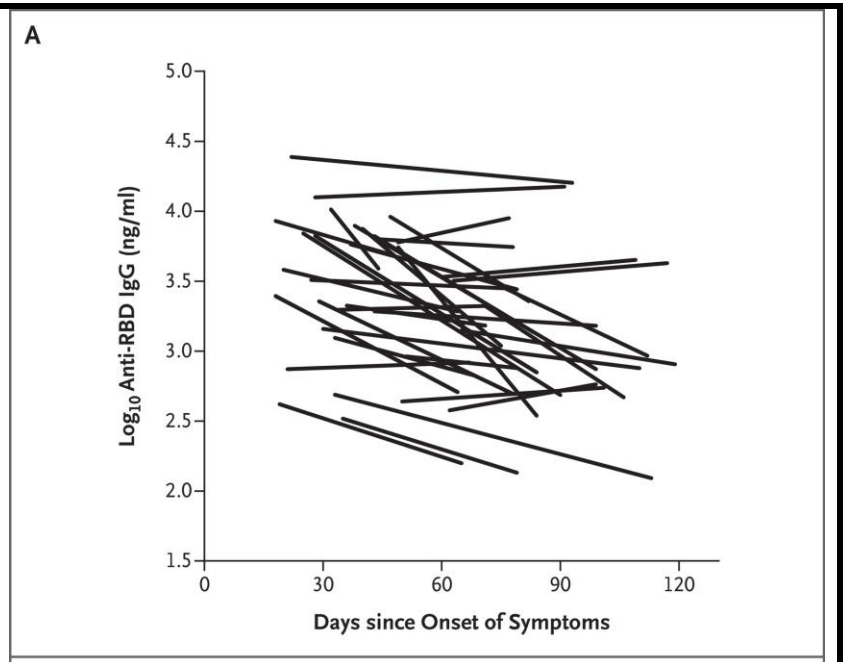
Oteo JA et al medRxiv.org https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1	A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications.	Efficacia e sicurezza di idrossiclorochina e azitromicina in pazienti con COVID-19	Su un totale di 502 pazienti che hanno effettuato accesso al pronto soccorso e che hanno ricevuto diagnosi di COVID-19, quarantadue (età media 42 anni) sono stati mandati a casa sotto sorveglianza dalla medicina territoriale; 80 (età media 52) sono stati seguiti per via ambulatoriale (e sono stati inclusi nel presente studio) e 380 (età media 71) hanno necessitato di ricovero in ospedale con un tasso di mortalità intraospedaliera del 13%. Tra gli 80 pazienti studiati, 42 (53%) erano di sesso femminile. 69 (85,18%) pazienti presentavano un quadro di polmonite (37 uomini e 32 donne). La maggior parte di questi, 57 (82.60%), avevano un punteggio CURB-65 <1 (età media 49) e 12 (17,40%) un punteggio CURB di 1 (età media 63). Diciotto (22,50%) dei pazienti con polmonite presentavano anche almeno una comorbidità: 14 di loro ne avevano una sola, 3 di loro ne avevano due ed un paziente ne aveva quattro. Le comorbidità più frequentemente osservate sono state ipertensione (8), diabete (4) e malattie cardiovascolari (3). Con l'eccezione di un paziente ricoverato in terapia intensiva, il resto dei pazienti è stato dimesso a casa nei successivi 8 giorni in seguito a miglioramento clinico. Dodici pazienti (15%), 11 dei quali con polmonite, hanno manifestato eventi avversi potenzialmente relati alla terapia: gli effetti collaterali hanno interessato principalmente il tratto digestivo con diarrea e vomito verificatisi in 6 e 4 pazienti. Per un altro paziente, che è tornato al pronto soccorso a causa di malessere, è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc (452 msc) al 4° giorno di trattamento. Nessuno dei pazienti ha dovuto interrompere la terapia in atto e tutti gli 80 pazienti hanno terminato il ciclo terapeutico completo. Nessun paziente è deceduto nei 30 giorni di follow-up. In conclusione, lo studio mostra come in soggetti con forma lieve/moderata di COVID-19, una gestione ambulatoriale/territoriale associata a terapia con idrossiclorochina

			ed azitromicina, possa ottenere buoni risultati in termini di sopravvivenza.
Vahidy FS et al JAMA Network Open https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768707	Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Asymptomatic Health Care Workers in the Greater Houston, Texas, Area	Studio epidemiologico di prevalenza tra operatori sanitari	Sono state incluse nello studio 2872 persone, tra cui 2787 operatori sanitari e 85 pazienti; l'età media era di 40,9 anni e il 73% erano donne. Complessivamente, il 3,9% (IC 95%, 3,2% -4,7%) è risultato positivo al tampone per SARS-CoV-2. Tra gli operatori sanitari con incarichi assistenziali, il 5,4% (IC al 95%, 4,5% -6,5%) degli operatori provenienti da unità COVID-dedicate e lo 0,6% (IC al 95%, 0,2% -1,7%) di quelli da unità non COVID sono risultati positivi all'esame molecolare per SARS -CoV-2 (aOR 9,10; IC al 95%, 3,33-24,82). Nessuno dei pazienti e nessuno tra i dipendenti senza incarichi assistenziali è risultato positivo al tampone (P per trend <0.001). Tra i 1992 operatori che lavoravano a stretto contatto con pazienti con COVID-19, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra le varie categorie professionali (P per trend = 0.67). In conclusione, lo studio riporta una differenza del 4,8% di prevalenza di SARS-CoV-2 tra gli operatori sanitari di reparti COVID-19-dedicato (5,4%) e non-COVID-19 (0,6%).
Moraleda C et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1042/5876334	Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain	Incidenza e prognosi della sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C)	Al 1 ° giugno, 312 pazienti sono stati valutati nei 49 ospedali della coorte e 252 hanno richiesto ricovero in ospedale. Di questi, 181 (72%) sono stati ricoverati a causa di sintomi direttamente o probabilmente correlati ad infezione da SARS-CoV-2. I restanti 71 (28%) sono stati ricoverati a causa di sintomi non immediatamente correlabili a SARS-CoV-2, ma sono stati comunque sottoposti a tampone e sono risultati positivi. Sono state diagnosticate un totale di 31/252 (12%) MIS-C e / o S. di Kawasaki. Il picco dei casi di MIS-C è stato registrato un mese dopo il picco dei ricoveri per COVID-19

			per poi progressivamente diminuire (Figura). L'età mediana era di 7,6 anni. Un totale di 30 (97%) bambini presentavano evidenza microbiologica (tampone e/o sierologia) di infezione da SARS-CoV-2 e il trentunesimo presentava link epidemiologico con un caso di COVID-19 (suo padre, un operatore sanitario). Diciassette bambini (17/31; 55%) presentavano esame molecolare positivo in uno o più di campioni respiratori (tampone rinofaringeo / orofaringeo o aspirato bronchiale) ; le IgM erano positive in 10/17 (59%) e le IgG nel 19/21 (90%). Tutti i pazienti con IgM positive avevano anche IgG positive. Sette pazienti su 21 (33%) presentavano esame molecolare positivo ed avevano anche titolo dosabile di IgG. In 21/31 (67%) pazienti sono stati riscontrati rash o congiuntivite bilaterale non purulenta o segni di infiammazione muco-cutanea; ipotensione o shock sono stati osservati in 15/31 (48%), disfunzione miocardica in 25/31 (80%), anomalie coronariche in 19/31 (61%). Tredici bambini (45%) hanno soddisfatto i criteri per la diagnosi di malattia di Kawasaki completa o incompleta. Venti pazienti (65%) hanno richiesto trasferimento in terapia intensiva pediatrica e 6/31 (19%) hanno necessitato di ventilazione meccanica. Un paziente con leucemia acuta e pregresso trapianto di midollo osseo è deceduto, il resto dei pazienti è guarito senza sequele. In conclusione, lo studio mostra le caratteristiche della MIS-C, una complicanza sempre più studiata e da considerare quando ci si approccia ad un paziente pediatrico con diagnosi di (o sospetto) COVID-19.

			 **Figure 1. Weekly number of admissions of children due to multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 (green) and due to other presentations of COVID-19 (orange).**
Ibarrondo FJ et al The New England Journal of Medicine https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2025179?query=featured_coronavirus	Rapid Decay of Anti–SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19	Studio su decay del titolo anticorpale verso SARS-CoV-2	Sono stati analizzati campioni di 34 pazienti ; 30 avevano una diagnosi confermata da tampone, mentre gli altri 4 partecipanti avevano avuto sintomi compatibili con COVID-19 e avevano un forte link epidemiologico ma non erano stati sottoposti a test. La maggior parte dei partecipanti aveva avuto una malattia lieve ; solo 2, infatti, hanno necessitato di supplementazione di ossigeno e hanno ricevuto leronlimab. Nella coorte, 20 erano donne e 14 uomini ; l'età media era di 43 anni (intervallo da 21 a 68). La prima determinazione anticorpale è stata effettuata, in media, 37 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi (intervallo, da 18 a 65) e l'ultima misurazione è stata ottenuta in media 86 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi (intervallo, da 44 a 119). Il livello medio iniziale di IgG era pari a 3,48 log10 ng/ml. Sulla base di un modello di regressione

			lineare che includeva l'età, il sesso dei partecipanti, i giorni dall'esordio dei sintomi alla prima determinazione anticorpale e il primo valore degli anticorpi, la variazione media stimata (slope) era di -0,0083 log10 ng/ml al giorno, che corrisponde ad un'emivita di circa 36 giorni (Figura). In conclusione, i risultati dello studio mostrano una breve durata della risposta anticorpale ed impongono cautela quando si parla di immunità nei confronti di COVID-19, sollevando anche dubbi sulla durata dell'efficacia del futuro vaccino.

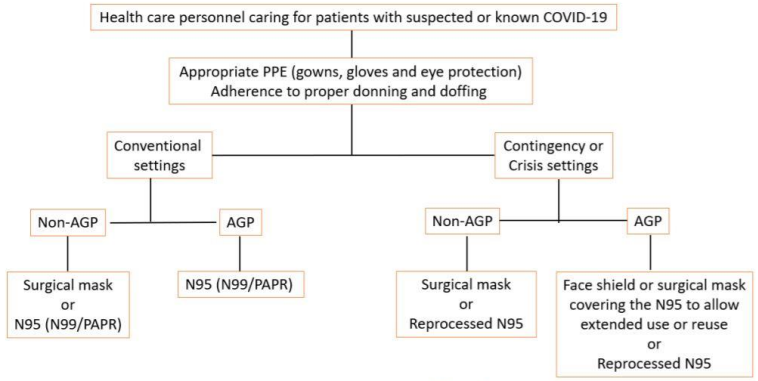
<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>


B
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">Slope</th></tr>
<tr><th>Predictor</th><th>Estimate</th><th>Standard Error</th><th>95% CI</th></tr>
<tr><td>Intercept</td><td>–0.0083</td><td>0.0016</td><td>–0.0115 to –0.0050</td></tr>
<tr><td>Age (per 10-yr change)</td><td>0.0026</td><td>0.0012</td><td>–0.0001 to 0.0051</td></tr>
<tr><td>Sex (female reference)</td><td>0.0010</td><td>0.0034</td><td>–0.0059 to 0.0079</td></tr>
<tr><td>First antibody level (log_{10} ng/ml)</td><td>–0.0049</td><td>0.0032</td><td>–0.0114 to 0.0016</td></tr>
<tr><td>Per 10 days since symptom onset</td><td>0.0016</td><td>0.0012</td><td>–0.0010 to 0.0041</td></tr>
</table>

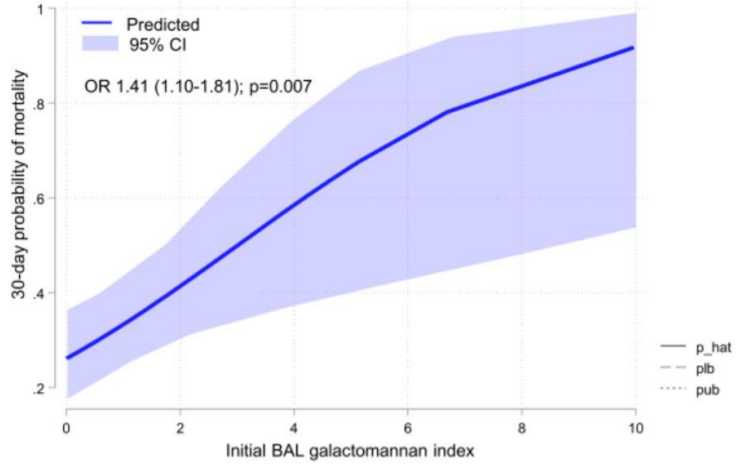
Figure. Longitudinal Assessment of Anti–SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain IgG in Persons Who Recovered from Covid-19.
</td>
</tr>
<tr>
<td>Lynch JB et al

CID</td>
<td>Infectious Diseases Society of America Guidelines on Infection Prevention for Health Care Personnel Caring</td>
<td>Linee guida IDSA per utilizzo dei DPI nel personale sanitario impegnato nell’assistenza COVID</td>
<td>Il panel della IDSA si è espresso con una serie di raccomandazioni per gli operatori sanitari che assistono pazienti con diagnosi di (o sospetto di) COVID-19. Il panel riconosce due diversi setting</td>
</tr>
</table>

https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1063/5876809	for Patients with Suspected or Known COVID-19		assistenziali : « setting convenzionale » e « stato di emergenza » (in cui potrebbero risultare contingentati i DPI). 1) Il personale che presta assistenza in un setting convenzionale deve indossare, come parte dei DPI, una mascherina chirurgica o un filtrante facciale (FFP2/N95) 2) In un setting emergenziale, il panel consiglia uso di mascherina chirurgica o ri-uso di filtrante facciale 3) In tutti i setting, non ci sono evidenze per consigliare il doppio guanto rispetto al singolo paio di guanti 4) In tutti i setting, non ci sono evidenze per consigliare l'uso di sovrascarpe nell'assistenza ai pazienti con COVID-19 5) In caso di procedure generanti aerosol, in setting convenzionali, è raccomandato l'uso di filtranti facciali FFP2/N95 o FFP3/N99 6) In caso di procedure generanti aerosol, in setting emergenziali, è consigliato il ri-uso di un filtrante facciale FFP2/N95 piuttosto che l'uso di una mascherina chirurgica 7) In caso di procedure generanti aerosol, in setting emergenziali, è consigliato l'uso di schermo facciale e mascherina chirurgica **al di sopra** di un filtrante FFP2/N95 per consentire di **prolungarne** l'utilizzo. 8) Il panel raccomanda infine, nell'evenienza del punto 7, il ri-uso dello schermo facciale come « cover » del filtrante FFP2/N95.

			Figure 1. IDSA Algorithm for Appropriate PPE in Conventional and Contingency or Crisis Settings  **AGP**: aerosol-generating procedures; **PPE**: personal protective equipment
Bartoletti M et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1065/5876990	Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study	Incidenza di aspergillosi invasiva in pazienti COVID-19 in terapia intensiva	Durante il periodo di studio, sono stati ricoverati nei 3 centri della coorte, 822 pazienti con diagnosi di COVID-19 ; di questi, 185 (22%) sono stati ricoverati in terapia intensiva e 163 (20%) sono stati intubati. Complessivamente, l'età mediana era di 64 anni e 83 (78%) erano di sesso maschile. Lo screening per aspergillosi è stato eseguito su 108 pazienti. Sono stati effettuati ed analizzati in totale 189 campioni di BAL, con una mediana di 2 campioni per paziente. Un galattomannano (GM) positivo (indice >1,00) è stato riscontrato alla prima determinazione in 14/108 (13%) casi e su determinazioni successive in altri 14 (13%) casi. Il valore di GM mediano nei campioni positivi era 3,73. Secondo i criteri diagnostici, una probabile aspergillosi invasiva è stata diagnosticata in 30 (27,7%) casi dopo una mediana di 4 giorni dall'intubazione e una mediana di 14 giorni dall'esordio dei sintomi di COVID-19. In breve, l'unico fattore associato all'aspergillosi è risultato essere la terapia steroidea (p = 0,02) a un dosaggio superiore o equivalente a prednisone 16 mg/die per almeno 15 giorni. In 59 pazienti sono stati

			effettuati sia galattomannano sierico sia BAL ; tra questi, l'aspergillosi è stata diagnosticato in 16/59 pazienti con solo 1 paziente che aveva un GM sierico positivo (GM> 0,5). Gli esami colturali da BAL hanno mostrato la crescita di Aspergillus spp in 20/108 casi (18%), con Aspergillus fumigatus isolato in 16 (15%) pazienti. Il tempo mediano di follow-up dei pazienti è stato di 31 giorni. Al momento del censor, 54 (50%) pazienti sono stati dimessi, 44 (41%) sono morti e 9 pazienti erano ancora ricoverati. La diagnosi di aspergillosi è stata associata ad aumentata mortalità a 30 giorni [OR 3,53 (IC 95% 1,29-9,67), P = 0,014] anche dopo aver aggiustato per età [OR 0,99 (IC 95% 0,94-1,06), p = 0,99], necessità di dialisi [OR 3,02 (IC 95% 1,11-8,19), p = 0,015] e SOFA score al momento del trasferimento in ICU [OR 1,38 (IC 95% 1,07-1,73), p = 0,004]. All'analisi multivariata, il valore del galattomannano da BAL è risultato indipendentemente associato ad un aumento della mortalità a 30 giorni (OR 1,44; IC 95% 1,08-1,94; p = 0,014). In conclusione, lo studio ha mostrato un'alta incidenza di aspergillosi invasiva tra i pazienti con COVID-19 in terapia intensiva e che la sua insorgenza è risultata associata ad un marcato peggioramento della prognosi.

			 **Figure. Relationship between initial bronchial alveolar lavage galactomannan index and 30-day mortality**
Karagiannidis C et al Lancet Respiratory Medicine https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30316-7/fulltext	Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study	Studio epidemiologico su casistica nazionale tedesca	La coorte di studio ha incluso 10021 pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 che sono stati ricoverati in 920 ospedali tedeschi tra il 26 febbraio e il 19 aprile 2020. 8294 (83%) pazienti sono stati trattati senza ricorrere alla ventilazione meccanica e 1727 (17%) sono stati trattati con ventilazione, di cui 145 hanno ricevuto solo ventilazione non invasiva, 1318 hanno ricevuto solo ventilazione meccanica invasiva e 141 hanno fallito la ventilazione non invasiva. L'età mediana era di 72 anni, con un'età mediana simile per i pazienti con e senza ventilazione. La percentuale di pazienti ventilati è risultata del 15% (422 su 2896) dei pazienti di età compresa tra 18 e 59 anni, il 24% (382 di 1621) di quelli di età compresa tra 60 e 69 anni, il 25% (535 di 2158) di quelli di età compresa tra 70 e 79 anni e il 12% (388 su 3346) di quelli di età pari o superiore a 80 anni. La percentuale di uomini era del 49% (4052 su 8294) tra i pazienti che non avevano ricevuto ventilazione e del 66%

			(1147 su 1727) tra i pazienti che avevano ricevuto ventilazione. Pertanto, la probabilità di necessitare di ventilazione è risultata del 12% (580 su 4822) per le donne e del 22% (1147 su 5199) per gli uomini. Le comorbidità più comuni sono state : ipertensione (5575 [56%]), diabete (2791 [28%]), aritmia cardiaca (2699 [27%]), insufficienza renale (2287 [23%]), scompenso cardiaco (1963 [20%]) e BPCO (1358 [14%]). Il 6% (590 su 10 021) dei pazienti era obeso. La durata media della degenza ospedaliera è stata complessivamente di 14,3 giorni, con una media di 12,0 giorni nel gruppo non ventilato e 25,2 giorni nel gruppo sottoposto a ventilazione. Complessivamente, la mortalità ospedaliera è stata del 22% (2229), con ampie variazioni tra i gruppi. La mortalità, infatti, è risultata del 16% (1323 di 8294) per i pazienti che non sono stati ventilati e del 53% (906 di 1727) tra quelli che sono stati sottoposti a ventilazione (ventilazione non invasiva 45% [65 di 145], ventilazione meccanica invasiva 53% [696 di 1318]). Stratificando per età, la mortalità nel gruppo sottoposto a ventilazione è stata del 28% (117 su 422) in pazienti di età compresa tra 18 e 59 anni, 46% (174 di 382) in pazienti di età compresa tra 60 e 69 anni, 63% (335 su 535) in pazienti di età compresa tra 70 e 79 anni e 72% (280 di 388) in pazienti di età pari o superiore a 80 anni. Nelle stesse fasce di età, la mortalità è risultata inferiore nei pazienti non sottoposti a ventilazione meccanica: 1% (18 su 2474) nei pazienti di età compresa tra 18 e 59 anni, 5% (67 su 1239) in pazienti tra 60 e 69 anni, 15% (237 su 1623) in pazienti di età compresa tra 70 e 79 anni e il 34% (1001 di 2958) in pazienti di età pari o superiore a 80 anni. In conclusione, i dati mostrano un'elevata morbilità e mortalità nei pazienti più anziani, con una mortalità considerevolmente più bassa per i pazienti di età inferiore ai 60 anni.

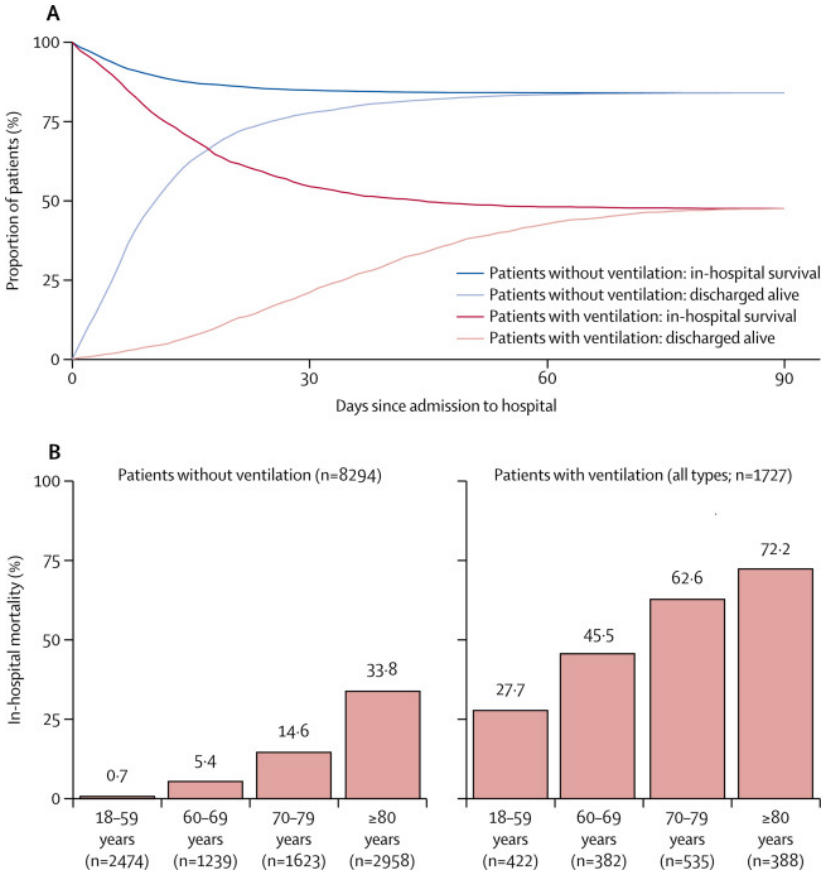
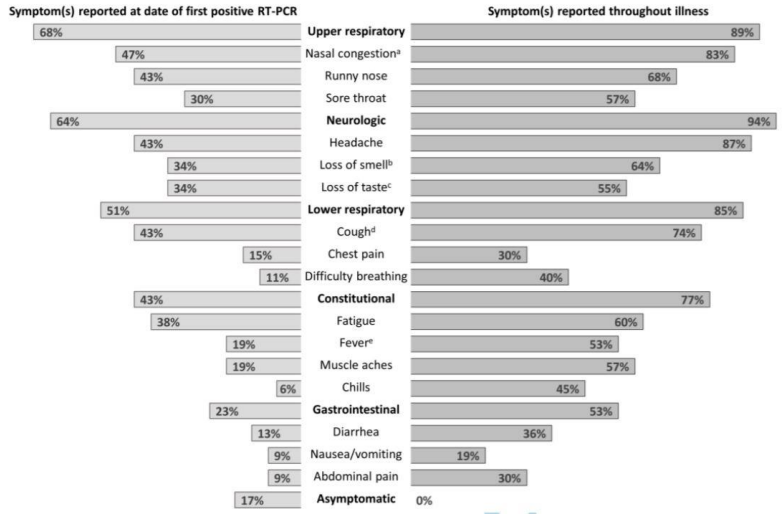
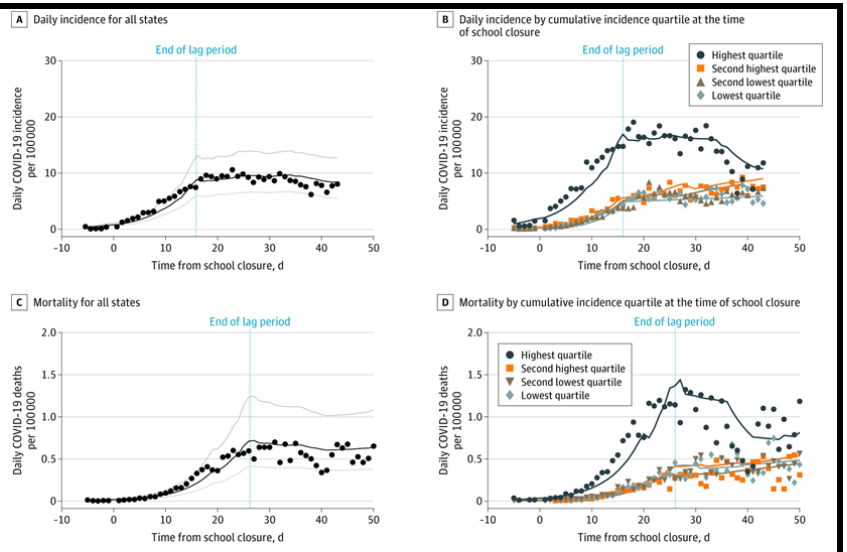


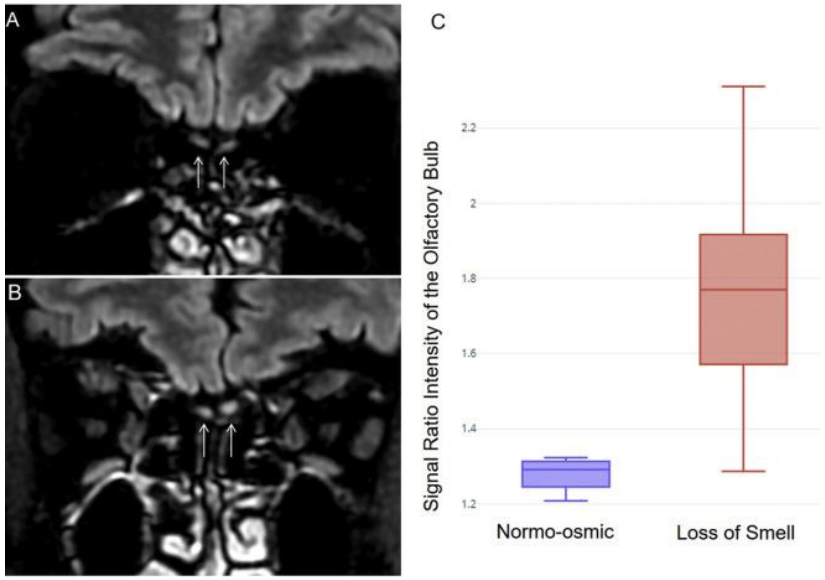
Figure. In-hospital mortality. (A) In-hospital survival with and without mechanical ventilation. (B) In-hospital mortality with and without mechanical ventilation by age.

Yousaf AR et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1072/5877084	A prospective cohort study in non-hospitalized household contacts with SARS-CoV-2 infection: symptom profiles and symptom change over time	Studio su sintomi di contatti familiari risultati positivi ad esame molecolare per SARS-CoV-2	Dei 198 contatti familiari considerati, tre hanno rifiutato di partecipare allo studio, 47 sono risultati positivi all'esame molecolare per SARS-CoV-2 e sono stati inclusi nell'analisi e 148 sono rimasti negativi durante il follow-up. Quarantadue (89%) dei 47 pazienti risultati positivi, lo sono risultati al primo tampone (giorno 0) mentre i restanti cinque (11%) avevano un tampone negativo al giorno 0 e sono poi risultati positivi nel corso del follow-up. La maggior parte era di sesso femminile (n = 29, 62%), di etnia caucasica (n = 35, 74%) e con una distribuzione per età variabile: <18 anni (n = 14, 30%); 18-49 anni (n = 20, 43%); 50-64 anni (n = 10, 21%); 65 anni o più (n = 3, 6%). La metà (n = 24, 51%) dei contatti poi risultati positivi presentava almeno una comorbidità, con le comorbidità più frequenti che erano : malattia polmonare cronica (n = 9, 19%) e malattia cardiovascolare (n = 6, 13%). I sintomi più comunemente riportati al momento del primo esame molecolare erano quelli riguardanti le vie respiratorie superiori (n = 32, 68%) seguiti dai sintomi neurologici (n = 30, 64%). Nel corso del follow-up, la percentuale di soggetti che ha riportato sintomi neurologici è aumentata al 94% (n = 44), principalmente cefalea (n = 41, 87%), così come successo per i sintomi delle alte vie respiratorie (n = 42, 89%). La congestione nasale e la rinorrea erano i sintomi respiratori più comunemente riportati sia al momento del primo test molecolare positivo, sia durante il follow-up. Tra le diverse fasce d'età, i sintomi più comuni erano i seguenti: sintomi delle alte vie respiratorie nei pazienti <18 anni (n = 10, 71%), sintomi neurologici negli adulti 18-49 anni (n = 14, 70%) e sintomi delle alte vie respiratorie negli adulti di età pari o superiore a 50 anni (n = 11, 85%). Circa un quarto dei contatti (n = 3, 27%) ha riportato sintomi gastrointestinali; tutti si sono risolti entro 72 ore dall'esordio. In conclusione, i contatti più giovani hanno riportato

			complessivamente un minor numero di sintomi e, quando si sono verificati i sintomi, la durata della malattia tendeva ad essere più breve.  **COVID-19 symptoms reported by household contacts (n=47) on the date of 1st positive SARSCoV-2 RT-PCR test compared to symptoms reported throughout the illness**
Auger KA et al JAMA https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769034	Association Between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US	Associazione tra chiusura delle scuole e incidenza di COVID-19 negli USA	Tutti e 50 gli stati hanno chiuso le scuole tra il 13 marzo 2020 e il 23 marzo 2020. L'incidenza cumulativa di COVID-19 al momento della chiusura delle scuole variava da 0 a 14,75 casi per 100000 abitanti. Il tempo mediano dalla chiusura delle scuole all'ultimo provvedimento in materia di salute pubblica emanato è stato di 5 giorni negli stati nel quartile più alto di incidenza di COVID-19, rispetto ai 12 giorni degli stati nel quartile più basso di incidenza. La variazione relativa settimanale dell'incidenza di COVID-19 associata alla chiusura della scuola è stata pari a −68% (IC al 95%, da −70% a −66%). La dimensione dell'effetto variava in base all'incidenza cumulativa di COVID-19 al momento della chiusura delle scuole : gli

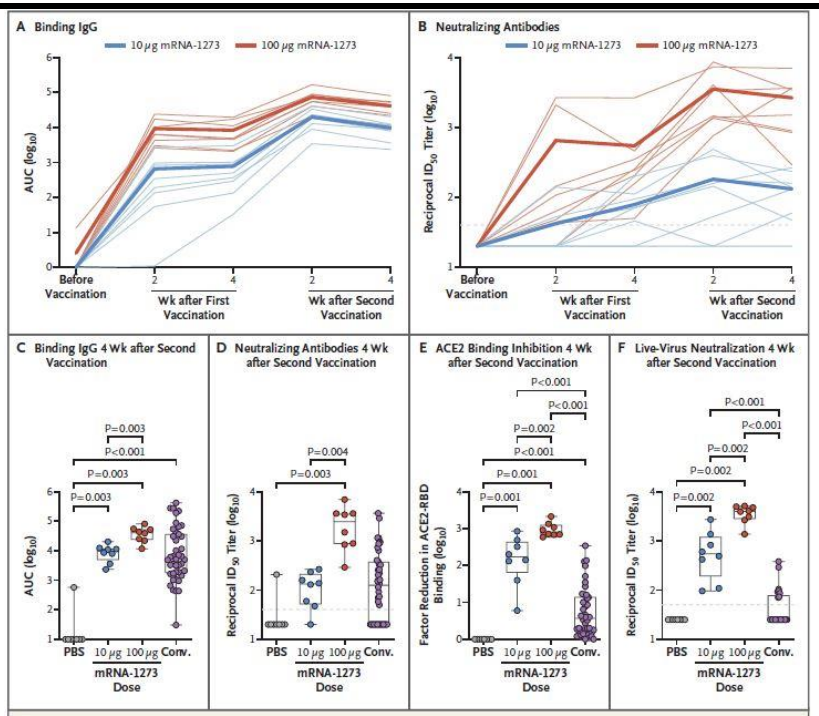
			stati che hanno chiuso le scuole quando l'incidenza cumulativa di COVID-19 era più bassa hanno presentato la più ampia variazione relativa, pari a -72% [IC al 95%, da -79% a -62%]). Viceversa, gli stati che hanno impiegato più tempo a chiudere le scuole e avevano la più alta incidenza cumulativa di COVID-19 hanno presentato una variazione relativa di incidenza del -49% (IC al 95%, da -62% a -33%). Sulla base di un modello probabilistico, gli autori hanno stimato che, in caso di mancata chiusura delle scuole, l'incidenza osservata sarebbe stata di 638,7 casi per 100000, rispetto ai 214,8 casi per 100000 stimati dal modello in caso di chiusura delle scuole, con una differenza assoluta di 423,9 (IC 95%, da 375,0 a 463,7) casi per 100000. Riguardo la mortalità, la chiusura delle scuole è risultata associata ad una riduzione della mortalità da COVID-19 del -58% (IC al 95%, da -67% a -46%). Questa associazione era massima negli stati con la più bassa incidenza cumulativa di COVID-19 al momento della chiusura della scuola (−64% [IC al 95%, da −73% a −52%]). Secondo il modello probabilistico, in caso di mancata chiusura della scuola, la mortalità sarebbe risultata pari a 19,4 morti per 100000, rispetto ai 6,8 decessi per 100000 stimati in seguito alla chiusura della scuola, con una differenza assoluta di 12,6 (IC 95%, da 11,8 a 13,6) decessi per 100000. Gli stati che hanno chiuso le scuole in ritardo (e si trovavano nel quartile più alto di incidenza di COVID -19) hanno avuto la più grande riduzione assoluta dei decessi (15,8 [IC 95%, 13,9-18,1] per 100000). In conclusione, tra il 9 marzo 2020 e il 7 maggio 2020, la chiusura delle scuole negli Stati Uniti è stata temporalmente associata alla riduzione dell'incidenza di COVID-19 e della mortalità COVID-relata. Gli stati che hanno chiuso le scuole prima (quando l'incidenza cumulativa all'interno dello stato era inferiore) hanno mostrato il maggior beneficio in termini di riduzione dell'incidenza.

			 **Figure. Modeled Association of School Closure With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Incidence and Mortality**
Chetrit A et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30509-0/fulltext	Magnetic Resonance Imaging of COVID-19 Anosmic Patients Reveals Abnormalities of the Olfactory Bulb: Preliminary Prospective Study	Reperti RM in pazienti con anosmia COVID-relata	Studio mirato ad individuare reperti radiologici in pazienti con COVID-19 ed anosmia ; i radiologi non conoscevano i sintomi riportati dai pazienti e se questi presentavano quindi anosmia o meno. Alla fine del processo di reclutamento, sono stati inclusi 23 pazienti con COVID-19 (14 di sesso femminile) : un totale di 19 pazienti presentavano anosmia mentre 4 pazienti non hanno avuto anosmia. I sintomi più comunemente sviluppati in corso di malattia sono stati: astenia, cefalea e tosse. La durata media dei sintomi è stata di 9,6 giorni. Nessuno dei pazienti presentava anomalie all'esame obiettivo generale o a quello neurologico. Disgeusia era presente nel 91,3% dei pazienti. Nei 4 pazienti senza anosmia, i risultati della risonanza magnetica non hanno riportato anormali iperintensità FLAIR del bulbo olfattivo. Su 19 pazienti con anosmia al momento della risonanza magnetica, 9 (47%) presentavano

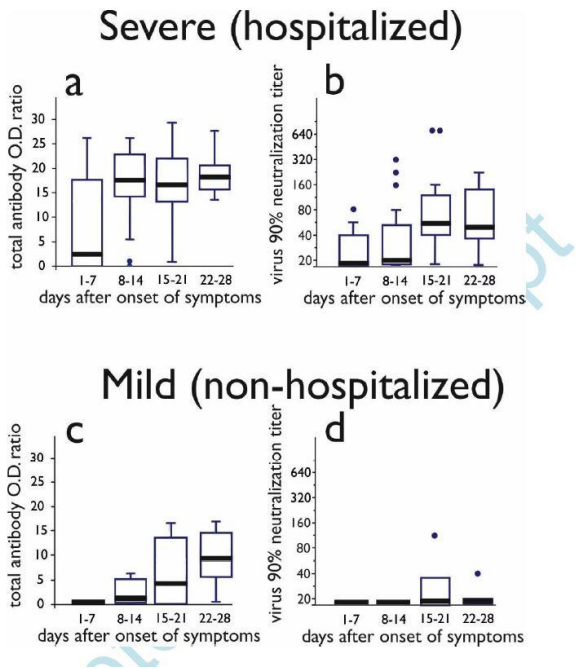
			un'ostruzione bilaterale delle fessure olfattive. La « signal intensity ratio » del segnale del bulbo olfattivo ha mostrato differenze significative tra il gruppo con anosmia (media = 1,73 ± 0,23) e il gruppo senza anosmia (media = 1,27 ± 0,04; p <0,0001). In conclusione, questo studio è la prima case series che descrive anomalie radiologiche in pazienti COVID-19 con anosmia.  **Figure. MRI findings.**
Chatzidimitriou M et al Journal of Infectious Diseases	Repeated negative serological testing in otherwise healthy patients with COVID-19	Case series su pazienti con tampone positivo per SARS-CoV-2 e sierologia persistentemente negativa	Sono stati prospetticamente arruolati pazienti con segni e / o sintomi compatibili con COVID-19 e risultati positivi all'esame molecolare per SARS-CoV-2. Il test sierologico è stato eseguito 10-19 giorni dopo l'inizio dei sintomi. L'età media dei pazienti era di 22 anni e la maggior parte erano di sesso maschile (61%). Tra i 26 pazienti analizzati, gli anticorpi IgG erano presenti in 24 pazienti, mentre solo 4 pazienti avevano anticorpi IgM dosabili. E' stata

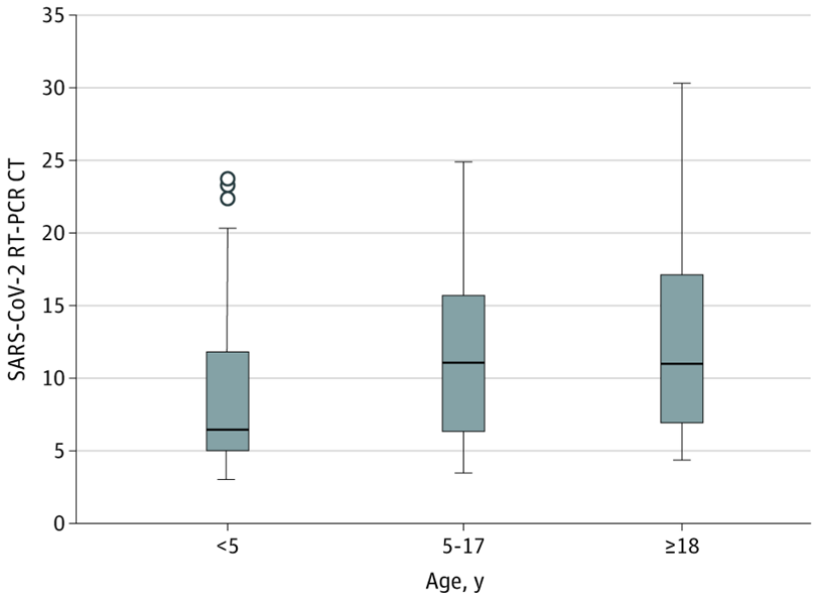
https://academic.oup.com/jid/article/doi/10.1093/infdis/jiaa453/5877959			quindi raccolta una anamnesi dettagliata dei due pazienti sieronegativi : un uomo di 26 anni e una donna di 43 anni, entrambi senza patologie pregresse. Sebbene entrambi abbiano avuto un test molecolare positivo, il decorso clinico dell'infezione è stato lieve. I sintomi includevano anosmia, febbricola e astenia in entrambi i pazienti. Il test sierologico è stato ripetuto 10 giorni dopo la prima determinazione, circa 20-29 giorni dopo il test molecolare : le IgM e le IgG sono rimaste negative. In conclusione, questo studio suggerisce che i test sierologici sono validi nella maggioranza dei pazienti ; tuttavia, una piccola percentuale di soggetti senza particolari comorbidità è rimasta sieronegativa nonostante l'infezione documentata.
Corbett KS et al The New England Journal of Medicine https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024671?query=featured_home	Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates	Studio su efficacia del vaccino RNA1273 su primati	Il trial ha valutato l'efficacia del vaccino su primati non umani, randomizzati o a ricevere 10 o 100 µg di mRNA-1273 (un vaccino basato sulla spike protein di SARS-CoV-2) o nessun vaccino. La risposta IgG nei confronti della proteina spike è risultata valida già dopo la prima somministrazione di RNA1273 e con un incremento dose-dipendente, raggiungendo un'area sotto la curva di 8241 e 36.186 entro 4 settimane dalla seconda vaccinazione con 10 e 100 µg di mRNA-1273, rispettivamente. L'attività di neutralizzazione a 4 settimane dalla prima vaccinazione negli animali che hanno ricevuto 100 µg (GMT, 305) è stata 5 volte superiore a quella osservata alla dose più bassa ed è salita a un GMT di 1862 dopo la seconda dose. Per valutare l'efficacia nel prevenire la malattia, è stata effettuata una challenge con somministrazione di particelle virali. Due giorni dopo, solo uno degli otto animali in ciascuno dei gruppi di dosaggio del vaccino aveva RNA virale rilevabile nel BAL, rispetto a 8/8 animali nel gruppo di controllo. Al giorno 2, nessuno degli otto animali nel gruppo con dose da 100 µg aveva RNA virale rilevabile in campioni di tampone nasale, rispetto a 5/8 animali nel gruppo con

			dose da 10 µg e 6/8 animali nel gruppo di controllo. Il giorno 4, due degli otto animali nel gruppo con dose da 10 µg e uno degli otto animali nel gruppo con dose da 100 µg avevano bassi livelli di RNA virale a livello nasale. Per quanto riguarda i reperti istologici, al giorno 7, negli animali vaccinati con 10 µg di mRNA-1273, la flogosi osservata risultava lieve e non è stato rilevata traccia di RNA virale. Tuttavia, al giorno 8, un animale nel gruppo di dosaggio da 10 µg aveva un singolo pneumocita che era positivo per l'antigene virale. Nessun segno di flogosi è stato osservato nei polmoni dei primati vaccinati con 100 µg di mRNA-1273 e non sono state rilevate tracce di presenza virale. In conclusione, la vaccinazione di primati non umani con mRNA-1273 ha indotto una forte attività neutralizzante contro SARS-CoV-2, garantendo una protezione rapida a livello delle vie aeree superiori e inferiori e non facendo osservare alcuna variazione patologica a livello polmonare.

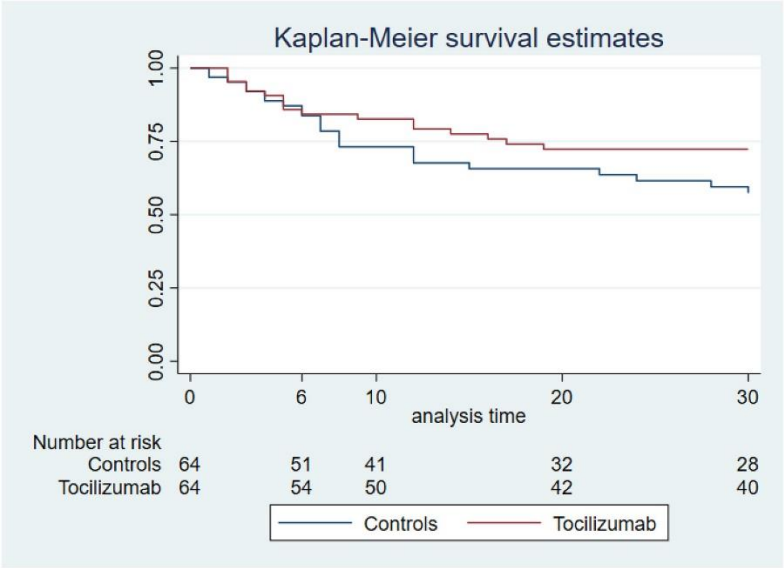
			 **Figure 1. Antibody Responses after mRNA-1273 Vaccination in Rhesus Macaques.** Animals were administered phosphate-buffered saline (PBS) as a control or 10 μg or 100 μg of mRNA-1273. Serum specimens were assessed for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) S-specific IgG by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Panel A) and SARS-CoV-2 pseudovirus neutralization (Panel B) at all time points after the first and second vaccinations. Data in Panel A are the area under the curve (AUC) and indicate the amount of IgG binding to S-2P over time, and data in Panel B are the reciprocal 50% inhibitory dilution (ID_{50}). Faint lines in Panels A and B represent individual animals, and bold lines represent the geometric mean titer for each group. S-specific IgG (Panel C), pseudovirus neutralization (Panel D), inhibition of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) binding to the receptor-binding domain (RBD) (Panel E), and live-virus neutralization by NanoLuc reporter assay (Promega) (Panel F) were assessed at 4 weeks after the second vaccination, immediately before challenge. Results were compared with the antibody responses in a panel of human convalescent-phase serum specimens (Conv.) (42 specimens in Panels C, D, and E and 26 specimens in Panel F). In Panel E, the amount of signal emitted in wells containing no specimen was used as the maximal binding response against which each factor reduction was measured. In the box-and-whisker plots, the horizontal line indicates the median, the top and bottom of the box the interquartile range, and the whiskers the range. Symbols represent individual animals and overlap with one another for equal values where constrained. Dashed lines indicate the assay limit of detection.
Rijkers G et al Journal of Infectious Diseases	Differences in antibody kinetics and functionality between severe and mild SARS-CoV-2 infections	Diversa cinetica anticorpale in pazienti con differente severità di malattia	Una coorte di 38 pazienti ricoverati per COVID-19 moderato/severo è stata monitorata per seguire lo sviluppo di anticorpi IgG e IgA anti-SARS-CoV-2. A 2-5 giorni dall'esordio dei sintomi, 4 pazienti già mostravano risposte Ig totali e un forte aumento della quota IgG. La maggior parte dei pazienti ha mostrato la presenza di IgG e IgA tra il 10 ° e il 15 ° giorno. La stragrande maggioranza dei pazienti

https://academic.oup.com/jid/article/doi/10.1093/infdis/jiaa463/5877927			ospedalizzati ha sviluppato alti livelli di anticorpi dopo 3-4 settimane: il 100% dei pazienti presentava anticorpi (totali) rilevabili, l'84% aveva anticorpi IgG rilevabili ed il 92% anticorpi IgA. I pazienti ricoverati in terapia intensiva (n = 15) hanno mostrato una risposta anticorpale simile ai pazienti dei reparti di degenza ordinaria (n = 23), con una ratio di anticorpi IgG a 2-3 settimane di 9,9 (ICU) e 8,7 (reparto, p> 0,05); la ratio delle IgA era> 15 (ICU) e 13,6 (reparto, p> 0,05). Nella prima settimana dopo l'insorgenza dei sintomi, il 43% dei pazienti presentava anticorpi neutralizzanti e, a 21-28 giorni, tutti i pazienti presentavano titoli di anticorpi neutralizzanti rilevabili. Successivamente, gli autori hanno studiato le risposte anticorpali in una coorte di operatori sanitari risultati positivi a SARS-CoV-2 ma con un decorso clinico molto lieve. L'87% di loro ha sviluppato anticorpi totali contro SARS-CoV-2 entro il giorno 21-28, con un titolo significativamente più basso rispetto ai pazienti gravi (GMT 4,9 e 17,3, rispettivamente, p <0,001). Anche il titolo degli anticorpi neutralizzanti appariva sensibilmente più basso rispetto ai pazienti con forma severa di malattia (p <0,0001). In conclusione, lo studio mostra che i pazienti ricoverati con COVID-19 montano una solida risposta anticorpale contro SARS-CoV-2, inclusa una buona risposta in termini di anticorpi neutralizzanti. Infezioni lievi, con sintomi clinici che non hanno richiesto il ricovero in ospedale, hanno mostrato una risposta anticorpale più tardiva e meno « intensa » rispetto a quanto osservato nei pazienti gravi.

			 Figure. Quantitative and qualitative antibody response against SARS-CoV-2 in severe (panels a-b) and mild COVID-19 patients (panels c-d). Shown are total (panels a and c), as well as virus neutralization titer at 50% neutralization (panels b and d). The horizontal line in the middle of each box indicates the geometric mean, the top and bottom borders of the box mark the 75th and 25th percentiles, the whiskers above and below the box indicate the range. Outliers, with values > 1.5 the interquartile range, are indicated with individual dots.
Heald-Sargent T et al JAMA Pediatrics	Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	Differenze in termini di cycle threshold in diverse fasce d'età	La coorte analizzata comprendeva 145 pazienti con malattia da lieve a moderata valutati entro la prima settimana dall'esordio dei sintomi. Sono stati confrontati 3 gruppi suddivisi per età: bambini di età inferiore ai 5 anni (n = 46), giovani dai 5 ai 17 anni (n = 51) e adulti dai 18 ai 65 anni (n = 48). Sono stati riscontrati valori simili di Cycle threshold (Ct) tra giovani (valore mediano, 11,1) e adulti (11,0). Invece, i bambini più piccoli avevano valori mediani di Ct significativamente più bassi (6,5), mostrando come i bambini più

https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2768952			piccoli, rispetto a quanto ipotizzato in altri studi, possano esprimere una carica virale comparabile o addirittura maggiore a quella degli adulti (Figura). Le differenze osservate nei valori di Ct tra i bambini e gli adulti equivarrebbero, infatti, ad una differenza in termini di RNA di SARS-CoV-2 da 10 a 100 volte maggiore nel tratto respiratorio superiore dei bambini. E' stata riscontrata una correlazione molto debole tra la durata dei sintomi ed il Ct nella coorte (Spearman ρ = 0,22) e in ciascun sottogruppo (bambini, Spearman ρ = 0,20; giovani, Spearman ρ = 0,19; e adulti, Spearman ρ = 0,10). In conclusione, i dati suggeriscono che i bambini di età inferiore ai 5 anni con COVID-19 da lieve a moderato possono avere elevate quantità di RNA virale nel tratto respiratorio, anche superiori a quelle degli adulti.  **Figure. Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reverse Transcriptase–Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) Amplification Cycle Threshold**

			(CT) Values From Nasopharyngeal Swabs Collected From Patients With Coronavirus Disease 2019
Canziani LM et al Journal of Autoimmunity https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841120301335?via%3Dihub	Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients	Efficacia di tocilizumab nel trattamento delle forme severe di COVID-19	Tra il 15 marzo e il 22 aprile 2020, sono stati arruolati 128 pazienti: 64 pazienti sono stati trattati con tocilizumab in aggiunta allo standard of care (SOC) mentre 64 solo con SOC (darunavir + ritonavir, idrossiclorochina ed enoxaparina). L'età media della coorte era pari a 63 anni ed il 73% dei pazienti era di sesso maschile. Nell'analisi multivariata, è stato osservato che la mortalità a 30 giorni era significativamente associata al Charlson comorbidity index (HR 1,46, IC 95% 1,21-1,76; P <0,001), all'utilizzo di NIV (HR 3,59, IC 95% 1,06-12,01 ; P = 0,039) e alla ventilazione invasiva (HR 9,50, IC 95% 2,67-33,85; P = 0,001). L'uso di tocilizumab non ha determinato una riduzione del rischio di morte a 30 giorni. Considerando che l'effetto del tocilizumab è apprezzabile nell'arco di alcuni giorni dall'infusione e notando che la mortalità a 5 giorni era uguale nei due gruppi, è stata eseguita un'analisi post hoc per confrontare la mortalità tra i giorni 6 e 30 (escludendo quindi i primi 5 giorni) ; questa analisi ha mostrato una differenza significativa tra i gruppi, con una HR di 0,41 associato all'uso di tocilizumab (IC 95% 0,17-0,96, P = 0,039). Inoltre, l'uso di tocilizumab è stato associato a un rischio inferiore di richiedere una ventilazione invasiva (HR 0,36, IC 95% 0,16-0,83; P = 0,017). In conclusione, i dati di questo studio retrospettivo mostrano come tocilizumab non abbia portato ad una riduzione della mortalità a 30 giorni in pazienti con forma grave di COVID-19. In particolare, nei primi 5 giorni, non sono stati osservati cambiamenti in termini di mortalità con la terapia SOC.

			 **Fig. 1. Survival curves in patients with COVID-19 receiving tocilizumab (red) and those not receiving the drug (blue) are represented using Kaplan-Meier estimates. Data are censored at 30 days.**
Riediker M et al JAMA Network Open https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768712	Estimation of Viral Aerosol Emissions From Simulated Individuals With Asymptomatic to Moderate Coronavirus Disease 2019	Modello predittivo di emissione di particelle virali da soggetti affetti da COVID-19	Per stimare le emissioni di particelle virali da individui affetti da COVID-19, gli autori hanno prima calcolato la carica virale media sulla base delle dimensioni dei droplet. La Figura 1 mostra che una carica virale più elevata è presente nei droplet di dimensione maggiore. L'emissione totale cumulativa per atto respiratorio era pari a 0,0000000049 copie / cm3 di aria per un « low shedder », 0,0000049 copie / cm3 per un paziente nella media e 0,637 copie / cm3 per un individuo con shedding virale elevato. Le emissioni cumulative nella frazione di PM10 erano circa un terzo di questi valori, con 0,0000017 copie / cm3 per respiro per un paziente medio e 0,226 copie / cm3 per respiro per un paziente con shedding elevato. Sono state quindi stimate le emissioni di virus in un paziente con tosse (Figura 2). L'emissione totale cumulativa per

colpo di tosse è risultata pari a 0,000277 copie / cm3 per un paziente con scarso shedding virale, 0,277 copie / cm3 per un paziente medio e 36 030 copie / cm3 per paziente con elevato shedding. Le emissioni cumulative nella frazione PM10 erano circa la metà di questi valori, con 0,156 copie / cm3 per colpo di tosse per un paziente medio e 20 221 copie / cm3 per colpo di tosse per un individuo con shedding marcato. Per stimare l'esposizione per gli astanti che trascorrono del tempo nella stessa stanza di un soggetto affetto da COVID-19, è stato calcolato l'andamento temporale della carica virale nella frazione aerosolica rilasciata da un paziente con elevato shedding virale. Per una situazione tipo di ventilazione ospedaliera di 10 scambi d'aria all'ora, il plateau di concentrazione si raggiunge dopo circa 30 minuti, mentre per un ufficio tipo con 3 scambi d'aria all'ora, le concentrazioni virali continuano ad aumentare per più di 1 ora. In conclusione, è stato stimato che la respirazione e la tosse rilasciano un gran numero di particelle virali, che vanno da migliaia a milioni di copie di virus per metro cubo in una stanza con un individuo affetto da COVID-19 con un'alta carica virale, a seconda della ventilazione dell'ambiente e del processo di formazione di microdroplet.

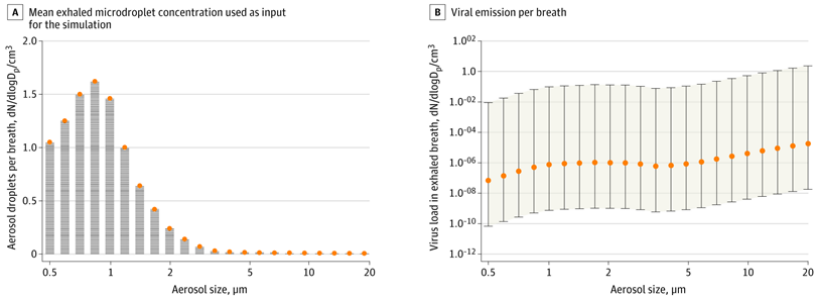
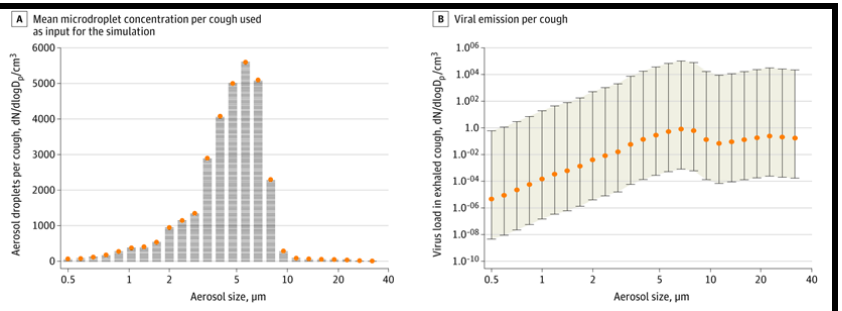
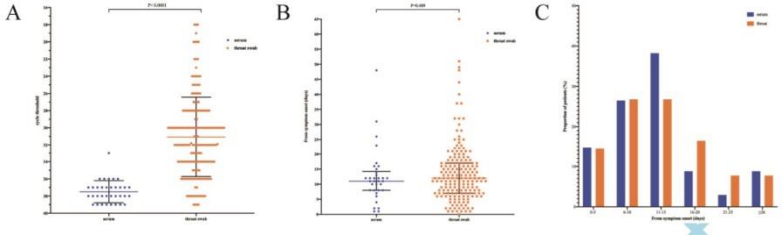


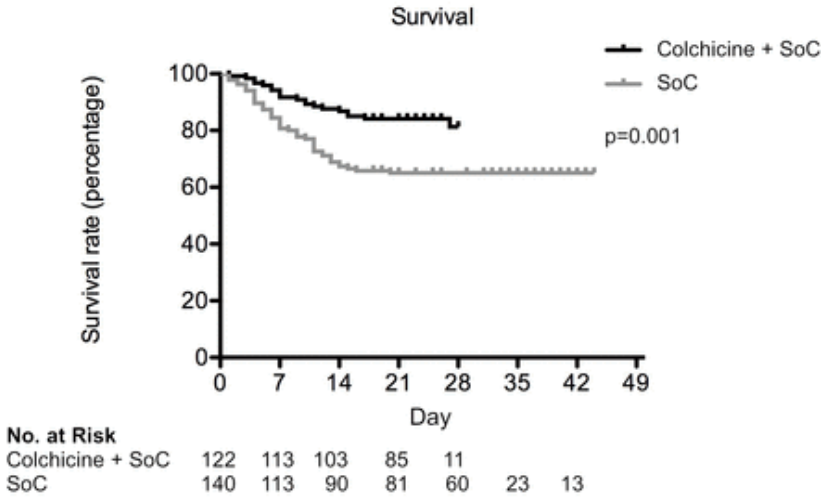
Figure 1. Size Distribution of Exhaled Microdroplets and Resulting Viral Emissions During Regular Breathing

			 **Figure 2. Size Distribution of Exhaled Microdroplets and Resulting Viral Emissions During Coughing**
Poline J et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1044/5876373	Systematic SARS-CoV-2 screening at hospital admission in children: a French prospective multicenter study	Scarsa sensibilità di metodica di screening incentrata sui pazienti sintomatici	Tra i 446 pazienti d'età pediatrica ricoverati nei quattro ospedali partecipanti allo studio, 438 (98,2%) i cui dati clinici erano disponibili sono stati inclusi nell'analisi. L'età media era di 6,5 anni. Duecentonove (47,7%) pazienti presentavano una comorbidità e 33 assumevano terapia immunosoppressiva. Complessivamente, 182 (41,6%) presentavano sintomi compatibili con COVID-19 ; i più frequenti erano febbre (126/182, 69,8%), diarrea o vomito (83/182, 45,6%), dolore addominale (60/182, 33,0%), sintomi di infezione del tratto respiratorio superiore (52/182, 28,6%), dispnea (27/182, 14,8%) e sintomi/segni cutanei (20/182, 11,0%). L'esame molecolare per SARS-CoV-2 è risultato positivo per 22/438 bambini (5,0%). Non vi sono state differenze di incidenza in pazienti con trattamento immunosoppressivo cronico (2/33, 6,1% vs 20/405, 4,9%, p = 1,0). I sintomi che si sono mostrati maggiormente correlati con il tampone positivo sono stati : dispnea (LR + 6,6, IC 95% [3,1; 14,0]), sintomi mucocutanei (LR + 6,3, [2,5; 15,7]), sintomi del tratto respiratorio superiore (LR + 2,9, [1,5; 5,8]) e diarrea o vomito (LR + 2,3, [1,3; 4,0]). Tuttavia, nessuno di questi parametri aveva una sensibilità superiore al 41%. Combinando tutti i sintomi o segni sospetti di COVID-19, la sensibilità è rimasta comunque non

			ottimale (55%, IC 95% [32; 76]). Inoltre, 10/22 pazienti (45%, 95% CI [24; 68]) con esame molecolare per SARS-CoV-2 positivo non presentavano alcun sintomo o segno sospetto di COVID-19. Da notare che il valore mediano di Cycle threshold è risultato simile tra i pazienti con o senza sintomi (37 vs 32.3, p = 1.0). In conclusione, una strategia di screening per SARS-CoV-2 che coinvolga solo pazienti sintomatici, nel caso analizzato dallo studio, avrebbe fallito nell'identificare fino al 45% dei casi.
Blairon L et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30514-4/fulltext	Large-scale, molecular and serological SARS-CoV-2 screening of healthcare workers in a 4-site public hospital in Belgium after COVID-19 outbreak	Screening di personale sanitario in Belgio	In Belgio, il picco dell'epidemia COVID-19 è stato raggiunto il 10 aprile 2020 ; la campagna di screening oggetto dello studio è stata condotta tra il 25 maggio ed il 19 giugno 2020. Durante il periodo di studio hanno partecipato 1499 membri del personale (47,7%). Tra tutti i lavoratori, 838 hanno avuto contatti con pazienti COVID: 205 hanno lavorato in un dipartimento di emergenza che ha trattato pazienti COVID, 399 hanno lavorato in un'unità di degenza ordinaria COVID e 234 hanno lavorato in un'unità di terapia intensiva. Sessantuno operatori hanno eseguito broncoscopie e 119 hanno intubato pazienti. 180 (12,0%) hanno ritenuto altamente probabile l'essere venuti in contatto con SARS-CoV-2. Una sierologia negativa è stata osservata in 1093 persone, 206 operatori sono risultati positivi e 200 avevano risultati dubbi. Tra i risultati dubbi riesaminati con metodo ELISA, 11 sono quindi risultati positivi, 175 negativi e 14 rimanevano indeterminati. La sieroprevalenza complessiva ha raggiunto il 14,6% (217/1485). La sieroprevalenza è risultata del 53,9% negli operatori sanitari che ritenevano di avere contratto la malattia e del 7,1% per coloro che lo ritenevano poco probabile. La sieroprevalenza era più elevata negli operatori sanitari delle unità COVID rispetto a quelli nelle unità non COVID: 13,5% contro il 12,6% (P = 0,0007). Tra i 1499 campioni inviati per la diagnosi molecolare, 13 (0,87%) sono risultati positivi. Dodici

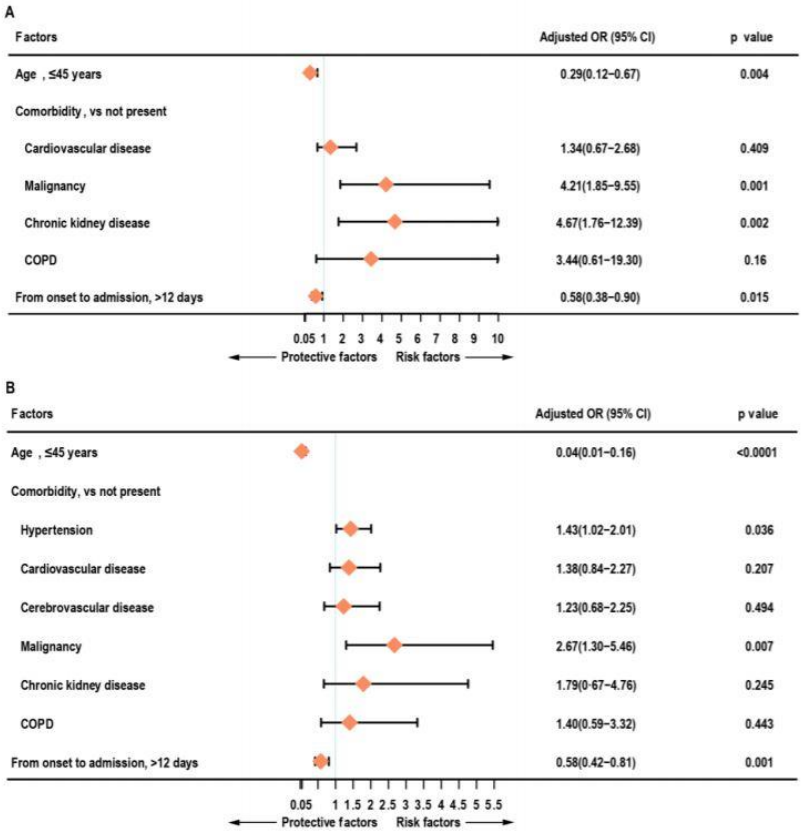
			persone con esame molecolare positivo sono state nuovamente sottoposte a tampone per effettuare esame colturale del virus ; tutti gli esami colturali sono risultati negativi. In conclusione, lo studio mostra una bassa incidenza di diagnosi di COVID-19 all'interno del personale sanitario del centro promotore dello studio, con i pochi pazienti risultati positivi che sono poi risultati negativi all'esame colturale.
Xu D et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1085/5877289	Relationship Between serum SARS-CoV-2 nucleic acid (RNAemia) and Organ Damage in COVID-19 Patients: A Cohort Study	Associazione tra viremia plasmatica e danno d'organo in pazienti con COVID-19	151 pazienti con COVID-19 sono stati testati per valutare la viremia plasmatica (SARS-COV-2 RNA) tra il 28 gennaio ed il 9 febbraio 2020. Sono stati prelevati 184 campioni di siero per 151 pazienti. 47 di 184 campioni di siero erano positivi e 137 negativi all'esame molecolare. Tuttavia, a causa di un gran numero di dati mancanti, questo report analizza esclusivamente 85 pazienti, riconoscendo due gruppi di 32 e 53 pazienti, risultati positivi e negativi, rispettivamente, all'esame molecolare su siero. Il tasso di positività dei campioni di siero e dei tamponi faringei è stato del 28,81% e 54,49%, rispettivamente. La carica virale dei tamponi era significativamente più elevata rispetto ai campioni di siero (P <0,0001). La durata mediana del virus nei campioni di siero (11 giorni, IQR 8-14 giorni) era simile a quella nei tamponi (12 giorni, IQR 7-17 giorni; P = 0.489). I valori più elevati di viremia plasmatica si sono verificati tra 11 e 15 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. L'età media degli 85 pazienti era di 56,0 anni e 43 erano di sesso femminile. I sintomi più comuni al momento del ricovero erano tosse e mialgia o artralgia o astenia, seguiti da dispnea e febbre. Durante il ricovero, i segni di sofferenza sistemici (P <0.001) erano più comuni nei pazienti con viremia plasmatica rilevabile rispetto agli altri e includevano insufficienza respiratoria (P <0.001), seguita da danno renale (P <0.050) e alterazioni della coagulazione (P <0.050). In conclusione, questo studio fornisce nuove prove a supporto dell'ipotesi che SARS-CoV-2

			possa svolgere un ruolo importante nel danno di più organi e che la probabilità che questo avvenga è correlata alla viremia plasmatica.  **A, Comparison of SARS-CoV-2 RNA viral load by sample types. Colored bars represent means and black bars represent standard deviation. B, Duration of detection of SARS-CoV-2 RNA by sample types. Colored bars represent medians and black bars represent interquartile ranges. C, Compared the detection of SARSCoV-2 RNA in throat and serum samples. The rate of detection of SARS-CoV-2 RNA was highest in the throat and serum samples detected between 6 to 15 days and 11 to 15 days after the symptom onset, respectively.**
Scarsi M et al Annals of Rheumatic Diseases https://ard.bmj.com/content/early/2020/07/30/annrheumdis-2020-217712	Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome	Efficacia della colchicina nel trattamento di COVID-19	Sono stati analizzati 122 pazienti con COVID-19, cui è stata somministrata colchicina in aggiunta allo standard of care (SoC); tale gruppo è stato confrontato con un gruppo di 140 pazienti che hanno effettuato esclusivamente SoC. I pazienti del gruppo SoC avevano più frequentemente una storia di tumori maligni (p = 0,013) e di trattamento con farmaci antivirali (p <0,0001), mentre hanno ricevuto meno frequentemente corticosteroidi (p <0,0001), se confrontati con pazienti trattati con colchicina. Al 16 aprile 2020, 20 pazienti trattati con colchicina (16,3%) e 52 pazienti nel gruppo SoC (37,1%) sono deceduti per complicanze correlate a COVID-19 (p <0,001). Le analisi hanno mostrato una migliore sopravvivenza nel gruppo colchicina rispetto al gruppo SoC (test log-rank; p = 0,001). Il tasso di sopravvivenza a 21 giorni è risultato del 84,2% (SE = 3,3%) nel gruppo colchicina e del 63,6% (SE = 4,1%) nel gruppo SoC. Nel gruppo colchicina, non è stata osservata alcuna differenza tra i

			pazienti trattati o meno con desametasone (p = 0,37) o con HCQ (p = 0,34). L'analisi di regressione ha mostrato che un minor rischio di morte era associato in modo indipendente al trattamento con colchicina (HR = 0,151, IC 95% da 0,062 a 0,368, p <0,0001), mentre l'età avanzata, un minor rapporto PaO2 / FiO2 e livelli sierici più elevati di ferritina al momento del ricovero erano associati a un rischio più elevato. In conclusione, lo studio riporta dati a supporto dell' uso della colchicina nel trattamento della fase iniziale di COVID-19.  **Figure. Survival rate in patients treated with colchicine as compared with the 'standard-of-care' (SoC) group.**
Hamadeh A et al American Journal of Cardiology	Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction	Outcome di infarto STEMI in una coorte di pazienti affetti da COVID-19	Questo studio retrospettivo multicentrico, condotto tra il 1 febbraio ed il 15 aprile 2020, ha analizzato una coorte di 78 pazienti con COVID-19 e STEMI, la maggior parte dei quali erano uomini, con un'età media di 65 anni. I pazienti avevano un elevato numero di comorbidità; la maggior parte (43, 55%) aveva almeno 4

https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(20)30641-X/fulltext			comorbidità e le più comuni erano dislipidemia (72, 92%), ipertensione (57, 73%) e diabete mellito (21, 27%). 41 pazienti (53%) erano fumatori. Durante il ricovero, 34 pazienti (44%) hanno presentato una polmonite lieve, 2 (3%) una polmonite grave, 8 (10%) ARDS, 5 (6%) hanno sviluppato shock settico. 19 (24%) pazienti sono stati trattati con angioplastica percutanea (PCI) e 59 (76%) sono stati trattati con terapia fibrinolitica come strategia iniziale di riperfusione. Un totale di 13 pazienti (17%) ha necessitato di rianimazione cardiopolmonare, 7 (9%) hanno avuto un nuovo infarto durante il ricovero e 9 (12%) sono deceduti. Di tutti i 78 pazienti, 14 (18%) hanno richiesto ventilazione meccanica invasiva. Di questi 14, l'età media era di 68 anni e 9 (64%) erano uomini. Otto (57%) di loro sono stati sottoposti a PCI e 6 (43%) sono stati trattati con terapia fibrinolitica come strategia iniziale di riperfusione. Due (14%) pazienti hanno avuto un ictus emorragico, 11 (79%) hanno richiesto la rianimazione cardiopolmonare e 7 (50%) sono deceduti. La durata media del ricovero è stata di 14 giorni. In conclusione, questo studio di coorte, è uno dei primi a descrivere l'outcome di pazienti con COVID-19 e STEMI, mostrando un elevato tasso di complicanze durante la degenza ed un'elevata mortalità.
Chen J et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa920/5868544	Distinct clinical characteristics and risk factors for mortality in female COVID 19 inpatients: a sex stratified large scale cohort study in Wuhan, China	Differenze tra i due sessi in termini di morbidità e mortalità in una ampia coorte di pazienti con COVID-19 in Cina	Sono stati inclusi nello studio 3309 pazienti con COVID-19, di cui 1667 (50,38%) erano di sesso femminile. I sintomi più comuni all'interno della coorte sono stati febbre (68,8%) e tosse (56,5%), seguiti dalla produzione di escreato (41,7%) e dispnea (31,7%). C'erano 185 (11,1%) donne senza sintomi iniziali, che erano significativamente più dei 137 (8,3%) casi nel gruppo di uomini. Tosse (58,2%), produzione di escreato (43,6%) e nausea (6,9%) erano più comuni nelle donne al momento del ricovero, mentre una percentuale significativamente più alta di uomini presentava febbre (73,6%). Tra le pazienti di sesso femminile, l'intervallo mediano tra

			l'insorgenza dei sintomi e la prima visita era di 5 giorni, i giorni dall'esordio dei sintomi al ricovero erano in media 12 e il periodo di tempo dall'inizio dei sintomi alla dimissione o alla morte era di 37 giorni. Rispetto agli uomini, la maggior parte delle complicanze erano significativamente più rare nelle pazienti di sesso femminile. In particolare, le complicanze osservate negli uomini includevano shock settico (54,8%), ARDS (46,8%), danno cardiaco (32,8%), disturbo della coagulazione (21,5%) e danno epatico acuto (4,6%), la cui incidenza nel sesso femminile è risultata significativamente inferiore. 464 (27,8%) donne e 572 (34,8%) uomini hanno richiesto il trasferimento in terapia intensiva. I tassi di dimissione sono stati del 92,8% e 85,7%, rispettivamente, per donne e uomini. Il tasso di mortalità era significativamente più basso nelle donne (5,9% vs 12,7%). All'analisi di regressione, è stato riscontrato un rischio significativamente più basso di morte in pazienti di sesso femminile (OR, 0,44; IC al 95%, 0,34-0,58). In conclusione, lo studio conferma, in un’ampia coorte di pazienti, i precedenti report su marcate differenze in termini di morbidità e mortalità tra i due sessi.

			 **Figure 1 Forest plot of multivariate logistic regression analysis of factors associated with mortality in COVID-19 inpatients. (A) Females, (B)Males.**
Tsai A et al medRxiv.org	Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19	Non differenze in termini di mortalità intraospedaliera dopo introduzione di tocilizumab in pazienti con forma severa di COVID-19	Sono stati trattati, nell'ospedale promotore dello studio, un totale di 84 pazienti con tocilizumab, mentre 190 pazienti sono stati trattati senza l'uso di tocilizumab. Dopo un processo di matching dei pazienti per costruire il propensity score, sono stati analizzati due gruppi di 66 pazienti ciascuno. L'età media della popolazione era di 63 anni e 36 pazienti (27,3%) erano di sesso femminile. Le comorbidità più frequenti includevano ipertensione (54,5%),

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.30.20114959v1			diabete (31,1%) e malattia polmonare cronica (15,2%). Al ricovero, i markers di infiammazione, inclusi ferritina, PCR e LDH, sono risultati elevati in quasi tutti i pazienti. Non vi era alcuna differenza significativa in termini di pazienti in ventilazione al momento dell'inizio del trattamento tra i due gruppi (24,2% contro 18,2%; p-0,405, tocilizumab rispetto al gruppo di controllo, rispettivamente). L'idrossiclorochina e l'azitromicina sono state comunemente usate come SoC, con una distribuzione simile tra i due gruppi. In termini di mortalità, ci sono stati 18 decessi (27,3%) nel gruppo tocilizumab e 18 decessi (27,3%) nel gruppo di controllo (OR 1.0; intervallo di confidenza al 95%, 0.465 - 2.151; p = 1.00). In conclusione, il trattamento con tocilizumab in pazienti con COVID-19 grave non è risultato significativamente associato ad una differenza nella mortalità intraospedaliera in questa coorte.