

## RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

SETTIMANA 15.06-21.06.2020

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

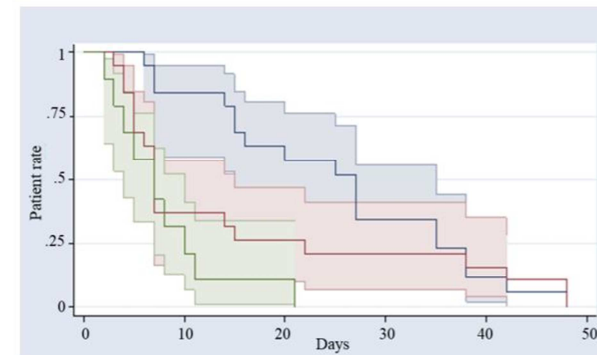
DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Torti C et al BMC Infectious Diseases <a href="https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05147-8">https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05147-8</a>	Potential implications of SARS-CoV-2 epidemic in Africa: where are we going from now?	Commentary su Africa e COVID-19	Gli autori raccolgono e approfondiscono i dati circa la diffusione del COVID-19 nel continente africano. Mentre infatti la pandemia continua a mietere vittime nei Paesi Occidentali ed in Oriente, all'apparenza il quadro epidemiologico in Africa risulta marcatamente diverso. All'8 giugno 2020, solo 135.412 casi sono stati confermati nel continente africano, una cifra che rappresenta il 2% del totale dei casi. La mortalità attribuibile a SARS-CoV-2 in Africa è inferiore all'1% dei decessi segnalati a livello mondiale ; nello specifico 3236 decessi in Africa su 400.857 decessi globali. Gli autori si interrogano quindi su quali possono essere stati i provvedimenti che hanno consentito di contenere il propagarsi della pandemia nel continente. Certamente, fin dai primi casi di COVID-19 in Africa nel febbraio 2020, la maggior parte dei Paesi ha intensificato i sistemi di sorveglianza sanitaria, introducendo controlli obbligatori nei porti di ingresso, istituendo centri di isolamento e quarantena, attivando meccanismi di sorveglianza attiva e tracciamento dei contatti, sulla scia di quanto fatto per Ebola nel recente passato. Altri paesi hanno chiuso le frontiere e imposto misure di restrizione

			<p>per tentare di frenare la diffusione della pandemia. Ciò contribuirebbe a spiegare in parte il numero relativamente basso di casi sul suolo africano. Gli autori approfondiscono ulteriormente l'analisi, concentrandosi sulle criticità. La capacità di testare i casi sospetti nel continente varia a seconda della ricchezza dei vari Paesi : il Sudafrica, la seconda economia più grande dell'Africa, ha adottato una strategia di screening di massa e riesce a testare circa 16.000 persone al giorno. Altri Paesi, invece, hanno adottato una strategia di screening mirata, focalizzata sulle popolazioni a maggior rischio, come i camionisti in Uganda i quali rappresentano oltre il 90% di casi di COVID-19 nel Paese. La disponibilità limitata di test diagnostici rende quasi impossibile l'individuazione precoce dei pazienti asintomatici e approfondisce i dubbi circa il reale tasso di prevalenza di COVID-19 in Africa. Nel continente, inoltre, misure come l'igiene delle mani e l'isolamento sociale, oramai considerati quasi scontati in Paesi industrializzati, non sono ancora facilmente applicabili nel continente a causa della scarsità di risorse : ad esempio, con una popolazione di 1,3 miliardi di persone, si stima che il 47% degli africani non abbia accesso all'acqua pulita, un dato che evidentemente rappresenta un significativo ostacolo nella prevenzione della diffusione delle malattie infettive, incluso COVID-19. Allo stesso modo, applicare un adeguato distanziamento sociale potrebbe non essere così scontato in molti Paesi africani le cui città sono spesso estremamente densamente popolate. La necessità per i Paesi africani di implementare la capacità dei loro sistemi sanitari al fine di affrontare la crisi sanitaria non è mai stata così grande. Le stime dell'OMS indicano infatti che tra i 29 ei 44 milioni di africani rischiano di essere infettati da SARS-CoV-2 e circa 83.000-190.000 persone rischiano di perdere la vita in assenza di adeguate misure di contenimento.</p>
--	--	--	--

<p>Guerin V et al preprints.org <a href="https://www.preprints.org/manuscript/202005.0486/v1">https://www.preprints.org/manuscript/202005.0486/v1</a></p>	<p>Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate COVID-19</p>	<p>Più rapida guarigione in pazienti COVID-19 non ricoverati trattati con azitromicina+idrossiclorochina</p>	<p>Ottantotto pazienti che non necessitavano di ricovero ospedaliero sono stati arruolati nello studio ; 51 pazienti (58%) avevano una diagnosi confermata mediante esame molecolare da tampone nasofaringeo, mentre gli altri 37 pazienti erano casi probabili. Degli 88 pazienti (età media di 48,8 anni), 46 (52,3%) erano uomini, 12 (13,6%) erano obesi, 11 (12,8%) soffrivano di ipertensione e tre (3,4%) di diabete. 34 soggetti sono stati trattati con azitromicina (AZM) in monoterapia e 20 con AZM + idrossiclorochina (HCQ). Complessivamente, le condizioni cliniche sono migliorate nell'89,8% dei pazienti (88,2% dei pazienti non trattati, 91,2% nel gruppo AZM e 90,0% nel gruppo AZM + HCQ). Il tempo al recupero clinico è risultato significativamente diverso tra i tre gruppi : rispetto al gruppo che non ha ricevuto trattamento (tempo medio 25,8 giorni), il recupero è stato significativamente più veloce nel gruppo AZM (tempo medio, 12,9 giorni, <math>p &lt; 0,0001</math>) sia nel gruppo AZM + HCQ (tempo medio 9.2 giorni, <math>p &lt; 0,0001</math>). Non è stata invece riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento (<math>p = 0,26</math>). Nello specifico, approfondendo mediante sottanalisi, nei pazienti al di sotto dei 50 anni, AZM da sola e AZM + HCQ hanno notevolmente ridotto il tempo alla guarigione, con una chiara superiorità della doppia terapia. Al di sopra dei 50 anni, la doppia terapia ha avuto lo stesso effetto, sebbene in modo meno efficace rispetto ai pazienti di età inferiore ai 50 anni, mentre l'AZM da sola non ha mostrato nessun vantaggio significativo. Nessun evento avverso grave né eventi cardiovascolari sono stati riportati nei due gruppi di trattamento.</p>
---	---	--	---

Figure 1: Kaplan-Meier curve for time to complete clinical cure comparing treatment groups (case-control subanalysis)



95% CI NST 95% CI AZM 95% CI AZM+HCQ

Number at risk

Day	0	10	20	30	40	48
NST	19	16	10	6	2	0
AZM	19	7	5	4	3	0
AZM+HCQ	19	4	1	0	0	0

Number of censored patients: 1 death in NST group, 2 hospitalizations in AZM+HCQ group

Woloshin S et al

The New England Journal of Medicine

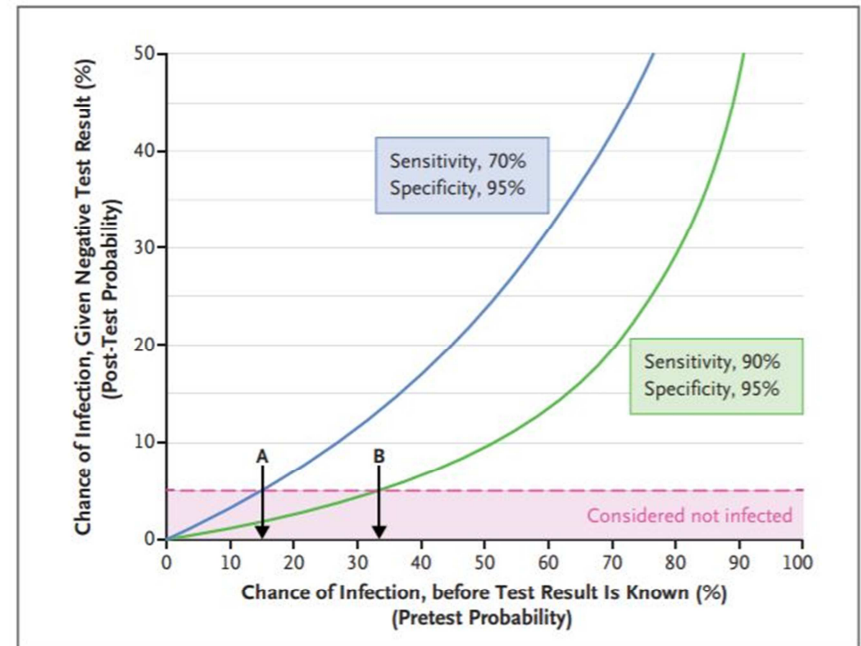
[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2015897?query=featured\\_coronavirus](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2015897?query=featured_coronavirus)

False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications

Commentary su sensibilità e specificità dello standard diagnostico per COVID-19

Gli autori affermano che, benchè il dibattito sui test diagnostici per COVID-19 si sia ormai concentrato sull'accuratezza dei test anticorpali, che vanno però ad identificare una progressa infezione, andrebbe fatto il punto sui test diagnostici, che stanno invece ricevendo meno attenzione. Discutere dei test diagnostici sarebbe invece fondamentale, dato che test diagnostici poco sensibili rischiano di compromettere gli sforzi di contenimento della pandemia. L'esame molecolare per SARS-CoV-2 (che solitamente viene effettuato su tampone nasofaringeo) può rivelarsi inaccurato ed avere due diverse conseguenze : un risultato falso positivo etichetta erroneamente una persona come infetta, con conseguente inutile periodo di quarantena e tracciamento dei contatti. I risultati falsi negativi, invece, possono avere conseguenze anche più serie, dato che le persone infette - che potrebbero essere asintomatiche - potrebbero non essere isolate e continuare ad

			<p>infettare gli altri. A causa della procedura di emergenza con cui FDA ha consentito la messa in commercio dei test diagnostici per SARS-CoV-2, non è ben chiaro come e quanto sia stata valutata la sensibilità dei test. Il test ideale avrebbe sensibilità e specificità massime, per cui un test positivo significherebbe che qualcuno è certamente infetto mentre un test negativo escluderebbe certamente l'infezione ; poichè questo non è possibile e l'esame a disposizione ha un certo grado di errore, un risultato negativo significa solo che una persona ha meno probabilità di essere stata infettata. Per calcolare tale probabilità, gli autori ipotizzano si possa usare il teorema di Bayes, che incorpora informazioni sia sulla probabilità pre-test del paziente sia sull'accuratezza del test. E' stato quindi costruito un grafico con varie ipotesi di accuratezza (e di potere predittivo) sulla base di ipotesi di sensibilità e specificità dei test (Figura). Per gli autori, è fondamentale tentare di incrementare la sensibilità dei test diagnostici per SARS-CoV-2 ; solo così infatti si potranno ridurre in sicurezza le misure di restrizione. Idealmente poi, la priorità sarebbe quella di verificare la sensibilità del test nelle persone asintomatiche. Infine, l'invito è quello di considerare sempre la probabilità pretest e di non fidarsi della negatività dell'esame se il sospetto clinico di infezione è alto.</p>
--	--	--	---



**Chance of SARS-CoV-2 Infection, Given a Negative Test Result, According to Pretest Probability.**

The blue line represents a test with sensitivity of 70% and specificity of 95%. The green line represents a test with sensitivity of 90% and specificity of 95%. The shading is the threshold for considering a person not to be infected (asserted to be 5%). Arrow A indicates that with the lower-sensitivity test, this threshold cannot be reached if the pretest probability exceeds about 15%. Arrow B indicates that for the higher-sensitivity test, the threshold can be reached up to a pretest probability of about 33%. An interactive version of this graph is available at NEJM.org.

Valente P et al

JAAPOS

<https://www.sciencedirect.com>

Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019: a preliminary report

Dati preliminari su RT-PCR per SARS-CoV-2 nel secreto lacrimale dei bambini

Sono stati arruolati nello studio 27 pazienti pediatriche con infezione da SARS-CoV-2 ricoverati dal 16 marzo al 15 aprile 2020 presso l'Ospedale pediatrico Bambino Gesù. Al momento del ricovero, 23 pazienti erano sintomatici: 15 (56%) presentavano sintomi respiratori (tosse o dispnea con o senza febbre) e 8 pazienti (30%) presentavano sintomi gastrointestinali (vomito e/o diarrea con o senza febbre). Non sono stati rilevati sintomi sistemici in 3 neonati le

<p><a href="https://www.nature.com/science/article/pii/S1091853120301154">ct.com/science/article/pii/S1091853120301154</a></p>			<p>cui madri erano infette. Il tempo medio dall'insorgenza dei sintomi al ricovero è stato di 7 giorni (intervallo, 0-19). I tamponi per SARS-CoV-2 sono risultati positivi in tutti i pazienti al momento del ricovero. I tamponi sono stati ripetuti in media 4 volte (intervallo, 2-8) prima della dimissione. Dei 27 bambini, 7 avevano risultati negativi per COVID-19 sul secondo tampone rinofaringeo e 20 avevano risultati positivi. Dei 27 pazienti, 4 (15%) presentavano manifestazioni oculari coerenti con congiuntivite virale, caratterizzate da lieve iperemia congiuntivale e secrezione; di questi, 1 paziente è risultato positivo per SARS-CoV-2 su RT-PCR dal tampone congiuntivale, mentre non sono stati trovati segni di shedding virale negli altri 3. La risoluzione clinica della congiuntivite è stata raggiunta in tutti i pazienti 3-5 giorni dopo l'insorgenza. Altri due pazienti hanno avuto risultati positivi per SARS-CoV-2 nel loro tampone congiuntivale senza sviluppare segni clinici di congiuntivite. Da notare che, mentre il tampone rinofaringeo si è negativizzato in media 8 giorni (intervallo, 2-17 giorni) dopo l'inizio dei sintomi, il tampone congiuntivale è diventato negativo in tutti i pazienti in media dopo 4 giorni (intervallo, 3-6 giorni).</p>
<p>RECOVERY study group Oxford University News Release <a href="https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf">https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf</a></p>	<p>Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) trial</p>	<p>Press release da parte dello study group alla luce dei risultati preliminari</p>	<p>Iniziato nel marzo 2020, il trial RECOVERY è uno studio clinico randomizzato disegnato per testare una gamma di potenziali trattamenti per COVID-19, incluso il trattamento con basse dosi di desametasone. Oltre 11.500 pazienti sono stati arruolati da oltre 175 ospedali. Un totale di 2104 pazienti sono stati randomizzati nel braccio di terapia con desametasone al dosaggio di 6 mg/die per dieci giorni: osservando i risultati preliminari, si osserva che il desametasone ha ridotto le morti di un terzo nei pazienti ventilati (RR 0,65 [intervallo di confidenza al 95% 0,48 a 0,88]; p = 0,0003) e di un quinto nei pazienti in ossigenoterapia (0,80 [da 0,67 a 0,96]; p = 0,0021). Invece, non vi è stato alcun beneficio nei pazienti che non necessitavano di supporto respiratorio (1,22 [da 0,86 a 1,75]; p = 0,14).</p> <p>Gli autori hanno rilasciato al pubblico questi primi, significativi, dati</p>

			preliminari proprio per l'impatto che questi possono avere sulla pratica clinica. Risultati più completi sono attesi a breve.
Jung J et al Journal of Infection <a href="https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30402-3/fulltext#bib0001">https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30402-3/fulltext#bib0001</a>	Contamination of personal protective equipment by SARS-CoV-2 during routine care of patients with mild COVID-19	Tasso di contaminazione dei DPI in un reparto COVID	All'interno della struttura ospedaliera analizzata, i pazienti con COVID-19 sono stati collocati in stanze di isolamento a pressione negativa. Gli operatori sanitari che si occupano dell'assistenza ai pazienti con COVID-19 indossavano abitualmente tute, una mascherina filtrante N95/FFP2, una visiera, doppi guanti e sovrascarpe. Diciannove infermieri sono state invitati a partecipare allo studio, tutti hanno acconsentito al campionamento. Dopo circa 4 ore di servizio, ma prima che gli infermieri eliminassero i DPI, sono stati raccolti dalla superficie esterna dei DPI, mediante tamponi, un totale di 133 campioni. Tra tutti i campioni raccolti, 15 (11%) sono risultati positivi all'esame molecolare per SARS-CoV-2 nelle seguenti aree: parte superiore della testa (26%), dorso del piede (26%), suola (16%), polso (5%), e addome (5%). Nessuna campionatura effettuata a livello di collo e schiena è risultata positiva. La parte superiore della testa, il dorso del piede e la suola sono risultati più frequentemente contaminati rispetto al collo, al polso, all'addome e alla schiena (23% [13/57] vs. 3% [2/76], P <0,001). I dati hanno mostrato la possibile contaminazione con SARS-CoV-2 a livello di testa, dorso del piede e suola degli operatori sanitari impegnati nell'assistenza, anche in pazienti con forma lieve di COVID-19 che non erano sottoposti a procedure generanti aerosol. A giudizio degli autori, questi risultati supportano l'uso di DPI che coprano completamente la testa e i piedi, nonché la corretta esecuzione delle procedure di svestizione.
Lee JE et al researchsquare.com	Comparative outcomes of lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine for the treatment of	Comparazione tra efficacia di idrossiclorochina (HCQ) e lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Tra i 92 pazienti con diagnosi di COVID-19, 81 sono stati ricoverati in ospedale ; la loro età media era di 35 anni (IQR 24–55) e 37 (46%) erano maschi. Sette pazienti (10%) erano asintomatici al momento della diagnosi. Tra i pazienti sintomatici, l'85% è stato diagnosticato entro 5 giorni



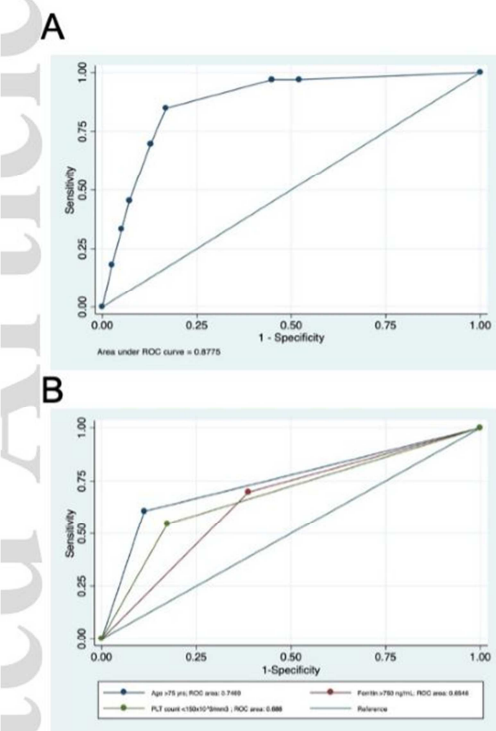
<p><a href="https://www.researchsquare.com/article/rs-27372/v1">https://www.researchsquare.com/article/rs-27372/v1</a></p>	<p>coronavirus disease 2019 with mild to moderate severity.</p>	<p>in pazienti con COVID-19</p>	<p>dall'esordio dei sintomi ed il tempo mediano dall'esordio dei sintomi alla diagnosi è stato di 3 giorni. Al momento della diagnosi, 54 pazienti (67%) presentavano una forma paucisintomatica, 26 (32%) avevano una polmonite e 1 (1%) presentava un quadro di ARDS. Tra gli 81 pazienti COVID-19 ospedalizzati, in questa analisi sono stati inclusi 72 pazienti con malattia da lieve a moderata che hanno ricevuto LPV/r o HCQ come prima linea terapeutica. Dei 72 pazienti, 45 (63%) hanno ricevuto LPV/r e 27 (38%) hanno ricevuto HCQ. Non vi era alcuna differenza significativa tra i pazienti nei 2 gruppi di trattamento in termini di caratteristiche demografiche, segni vitali alla diagnosi o comorbidità ; tuttavia, i pazienti con polmonite avevano significativamente più probabilità di ricevere LPV / r rispetto ad HCQ. La prevalenza di polmonite era infatti del 49% (20/45) nel gruppo LPV/r e del 15% (4/27) nel gruppo HCQ (P = 0,008). Il tasso di interruzione per mancanza di miglioramento clinico dei farmaci studiati a 7 giorni dall'inizio della terapia è stato del 2% (1/45) nel gruppo LPV / r e del 41% (11/27) nel gruppo HCQ (P &lt;0,001). Otto pazienti (18%) nel gruppo LPV / r e 12 pazienti (44%) nel gruppo HCQ hanno avuto una progressione clinica di malattia (P = 0,030). Undici pazienti nel gruppo LPV / r (48%) e 7 pazienti nel gruppo HCQ (30%) hanno sviluppato polmonite durante la terapia (P = 0,37). Tra i 45 pazienti con polmonite COVID-19 che hanno ricevuto LPV / r, 38 (93%) sono guariti senza necessitare di supplementazione di ossigeno.</p>
<p>Rovida F et al Clinical Microbiology and Infection  <a href="https://www.sciencedirect.com">https://www.sciencedirect.com</a></p>	<p>Low risk for SARS-CoV2 symptomatic infection and early complications in pediatric patients during the ongoing CoVID19 epidemics in Lombardy</p>	<p>Basso tasso di incidenza di COVID-19 nella popolazione pediatrica in Lombardia</p>	<p>Da giovedì 20 febbraio, quando il primo caso di infezione da SARS-CoV-2 è stato diagnosticato in Lombardia fino al 15 marzo, 13272 casi di COVID-19 sono stati riscontrati. Di questi, il 24% (3220/13272) è stato diagnosticato presso il laboratorio di riferimento regionale, ove è stato condotto lo studio. Dato che la politica della Regione Lombardia per combattere la diffusione della SARS-CoV-2 prevede lo screening di tutti i casi sospetti sintomatici e dei loro contatti, sono stati raccolti i tamponi di adulti e bambini che rientravano in queste categorie di rischio. Su un totale di 3220 pazienti identificati come positivi per SARS-CoV-2 in questo centro, solo lo 0,80% (27/3220) dei</p>

[ct.com/science/article/pii/S1198743X20303463?via=ihub](https://www.nature.com/science/article/pii/S1198743X20303463?via=ihub)

campioni proveniva da pazienti in età pediatrica (<18 anni), mentre il 99,2% da adulti (> 18 anni). Un quadro completo della distribuzione per età di tutti i casi positivi è riportato nel grafico sottoriportato. L'età dei pazienti pediatrici variava dai 4 mesi ai 17 anni (età mediana, 11 anni). Il 48% (13/27) aveva un'età compresa tra 12 e 17 anni, il 26% (7/27) avevano un'età compresa tra 6 e 11 anni e il 26% (7/27) aveva un'età inferiore a 6 anni. Oltre alla bassa frequenza dei casi pediatrici di COVID-19, gli autori rimarcano anche come la maggior parte di essi si presentasse in forma clinicamente lieve (70%, 19/27) e che l'esame per SARS-CoV-2 era stato effettuato in maniera proattiva e non per accesso presso strutture ospedaliere per sintomi. Al momento della stesura di questo lavoro, nessuno dei pazienti pediatrici con infezione da SARS-CoV-2 diagnosticata nel laboratorio dove è stato condotto lo studio ha richiesto l'ammissione in un reparto di terapia intensiva.

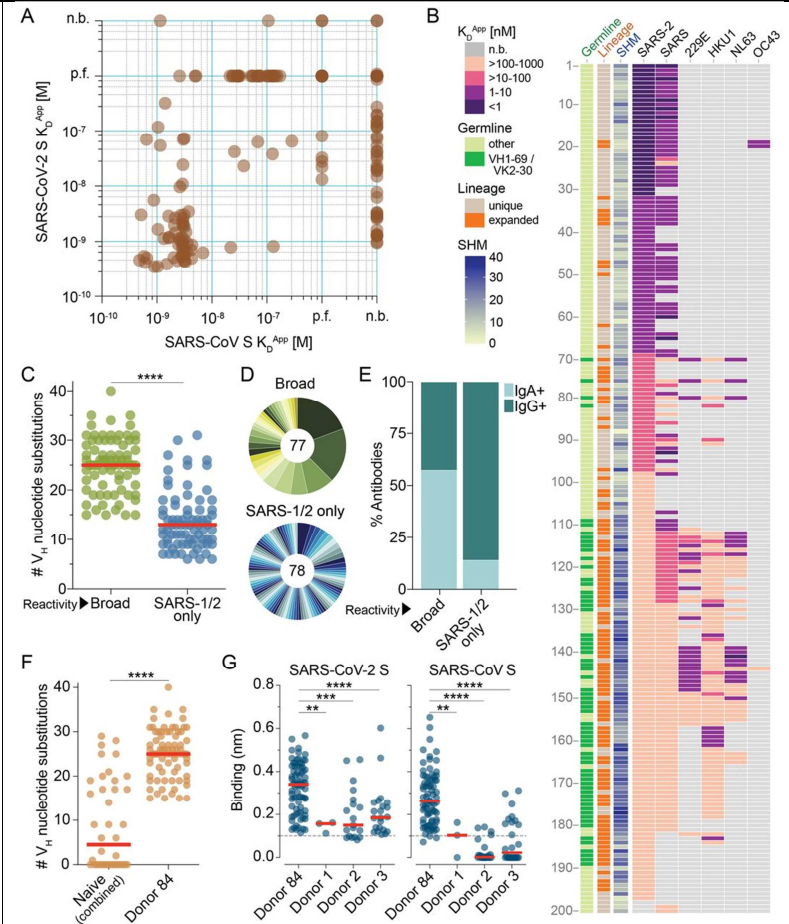
			<p><b>Figure 1A</b> Age distribution of COVID-2019 cases</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Years</th> <th>Number of cases</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;18</td> <td>~30</td> <td>0,80%</td> </tr> <tr> <td>18-29</td> <td>~100</td> <td>3,00%</td> </tr> <tr> <td>30-39</td> <td>~180</td> <td>5,80%</td> </tr> <tr> <td>40-49</td> <td>~300</td> <td>9,20%</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>~500</td> <td>15,60%</td> </tr> <tr> <td>60-69</td> <td>~580</td> <td>18,20%</td> </tr> <tr> <td>70-79</td> <td>~750</td> <td>23,50%</td> </tr> <tr> <td>80-89</td> <td>~650</td> <td>20,10%</td> </tr> <tr> <td>90-100</td> <td>~130</td> <td>3,80%</td> </tr> </tbody> </table>	Years	Number of cases	Percentage	<18	~30	0,80%	18-29	~100	3,00%	30-39	~180	5,80%	40-49	~300	9,20%	50-59	~500	15,60%	60-69	~580	18,20%	70-79	~750	23,50%	80-89	~650	20,10%	90-100	~130	3,80%
Years	Number of cases	Percentage																															
<18	~30	0,80%																															
18-29	~100	3,00%																															
30-39	~180	5,80%																															
40-49	~300	9,20%																															
50-59	~500	15,60%																															
60-69	~580	18,20%																															
70-79	~750	23,50%																															
80-89	~650	20,10%																															
90-100	~130	3,80%																															
<p>Masetti C et al</p> <p>European Journal of Clinical Investigation</p> <p><a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13314">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13314</a></p>	<p>High mortality in COVID-19 patients with mild respiratory disease</p>	<p>Fattori associati a mortalità in pazienti con forma lieve di COVID-19 al momento del ricovero</p>	<p>Tra il 28 febbraio e il 10 aprile 2020, 370 pazienti sono stati diagnosticati con infezione da SARS-CoV-2, di cui 229 (62%) con malattia lieve ; questi ultimi sono stati inclusi nello studio. Circa i due terzi dei pazienti erano maschi con un'età media di 60,7 anni. Il 54% dei pazienti presentava almeno una comorbidità, con l'ipertensione arteriosa la più comunemente rappresentata (38%), seguita dal diabete mellito (18,8%). Gli esami ematochimici al momento del ricovero hanno mostrato un marcato aumento dei livelli di proteine in fase acuta, come ferritina, proteina C-reattiva, LDH e D-dimero, mentre la conta dei leucociti e dei linfociti rientrava nell'intervallo di normalità, così come i test di funzionalità epatica e renale. La durata media del ricovero è stata di 9,2 giorni; circa il 10% dei pazienti (23/229) ha richiesto la ventilazione non invasiva e il 2,5% (6/229) di questi è stato successivamente ricoverato nell'unità di terapia intensiva per necessità di</p>																														

			<p>ventilazione meccanica. Durante il periodo di osservazione, 196 pazienti sono stati dimessi mentre 33 pazienti (14,4%) sono deceduti durante il ricovero a causa di insufficienza respiratoria. All'analisi univariata i pazienti deceduti erano significativamente più anziani (75,2 vs 58,3 anni; <math>p &lt; 0,001</math>) e presentavano almeno 1 comorbidity nel 90,9% dei (30/33) casi rispetto al 47,9% (94/196) dei pazienti che sono sopravvissuti (<math>p &lt; 0,01</math>). Sesso e BMI non sono risultati statisticamente differenti tra i due gruppi. Non vi erano differenze significative per quanto riguarda i parametri vitali al momento del ricovero, ad eccezione del rapporto PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>, che era significativamente più basso nei pazienti deceduti rispetto ai sopravvissuti (264 contro 338, rispettivamente; <math>p &lt; 0,001</math>). I livelli totali di bilirubina, creatinina, LDH, ferritina e D-dimero erano significativamente più alti mentre la conta piastrinica e linfocitaria era significativamente più bassa nei pazienti deceduti. Nell'analisi di regressione, un'età superiore a 75 anni (<math>n = 42</math>, 18,3%), una conta piastrinica inferiore a <math>150 \times 10^3 / \text{mm}^3</math> (<math>n = 52</math>, 22,7%) e livelli di ferritina superiori a 750 ng / ml (<math>n = 99</math>, 43,2%) sono risultati predittori indipendenti di mortalità, risultando in un'area sotto la curva ROC di 0,87.</p>
--	--	--	---

			<p><b>Figure 1.</b> ROC curves for multivariate and univariate analyses.</p>  <p><b>A.</b> Receiver-operating characteristic (ROC) curve and corresponding area under the curve (AUC) statistics for the risk score of death with age&gt;75 yrs; platelets&lt;150 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; ferritin&gt;750 ng/mL. N=229</p> <p><b>B.</b> ROC curve and AUC statistics for age&gt;75 yrs (n=42); platelets&lt;150 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (n=52); ferritin&gt;750 ng/mL (n=99).</p>
<p>Wec AZ et al Science <a href="https://science.sciencemag.org/content/early/202">https://science.sciencemag.org/content/early/202</a></p>	<p>Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies</p>	<p>Cross-reattività tra anticorpi verso SARS-CoV nei confronti di SARS-CoV-2</p>	<p>Da campioni ematici di un donatore sopravvissuto alla SARS nel 2003, sono stati prelevati i linfociti B deputati alla produzione di anticorpi anti-SARS-CoV, al fine di clonare una ampia gamma di anticorpi monoclonali e valutare la loro cross-reattività nei confronti di SARS-CoV-2. L'analisi citometrica ha rivelato che lo 0,14% delle cellule B di memoria risultava reattivo nei confronti della proteina S di SARS-CoV-2. Successivamente, sono state valutate le affinità apparenti di legame (KDApps) degli anticorpi verso le</p>

[0/06/15/science.abc7424  
?utm\\_campaign=fr\\_sci\\_2  
020-06-  
15&et rid=503037735&e  
t cid=3366486](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950268820303773?utm_campaign=fr_sci_2020-06-15&et rid=503037735&et cid=3366486)

proteine S di SARS-CoV e SARS-CoV-2 : sebbene la maggior parte degli anticorpi (153 su 200) abbiano mostrato un legame con entrambe le proteine S, un sottoinsieme sembrava essere specifico per la proteina S di SARS-CoV-2. Questo risultato è stato inaspettato dato che gli anticorpi sono stati isolati da un donatore con pregressa SARS e possono essere correlati all'utilizzo di una variante ricombinante della proteina S di SARS-CoV (Tor2) ai fini dello studio. Per valutare l'attività neutralizzante degli anticorpi nei confronti di SARS-CoV-2, gli autori hanno successivamente eseguito saggi di neutralizzazione; solo nove anticorpi su 200 hanno mostrato attività di neutralizzazione alla concentrazione testata (100 nM) : otto erano diretti contro il Receptor Binding Domain (RBD) ed il nono verso il dominio N-terminale (NTD). In conclusione, lo studio ha dimostrato che l'infezione da SARS-CoV induce anticorpi cross-reattivi ad alta affinità verso più siti antigenici distinti della proteina S, ma l'attività di neutralizzazione è principalmente limitata agli anticorpi diretti verso il Receptor Binding Domain.



**Fig. Binding properties of SARS-CoV-2 S-specific antibodies.**

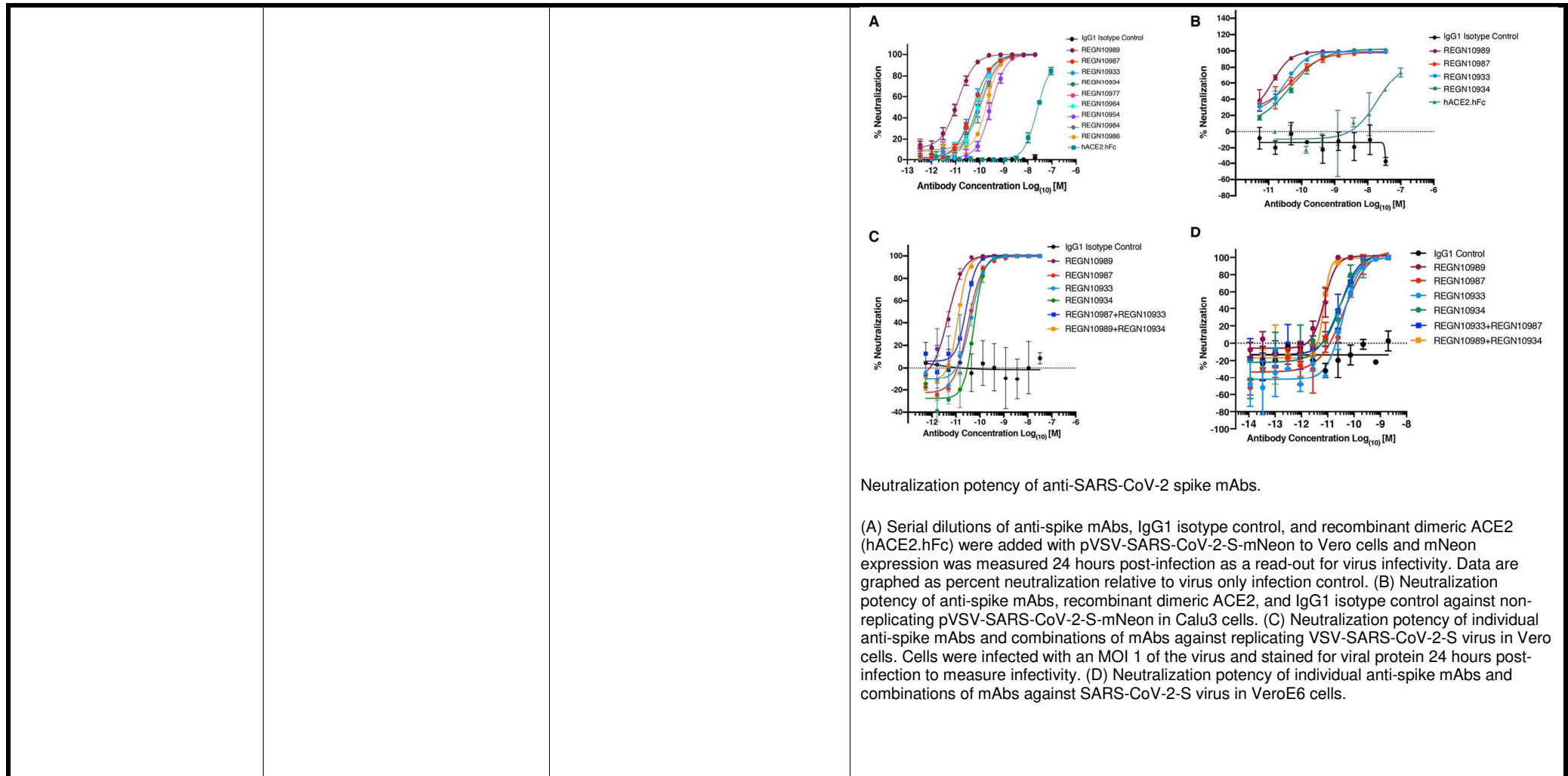
(A) Apparent binding affinities ( $K_d^{app}$ ) of SARS-CoV-2 S-specific IgGs for prefusion-stabilized SARS-CoV and SARS-CoV-2 S proteins, as determined by BLI. Low affinity clones for which binding curves could not be fit are designated as "poor fit" on the plot. (B) IgG  $K_d^{app}$ s for SARS-CoV-2, SARS-CoV, 229E, HKU1, NL63, and OC43 S proteins. Germline gene usage, clonality, and SHM are presented in the three leftmost columns. SHM load is represented as the number of nucleotide substitutions in  $V_H$ . (C) Load of somatic mutations in broadly cross-reactive and SARS-CoV/SARS-CoV-2-specific antibodies. Red bars indicate medians. (D) Degree of clonal expansion in broadly cross-reactive and SARS-CoV/SARS-CoV-2-specific antibodies. Each lineage is represented as a segment proportional to the lineage size. The total number of antibodies is shown in the center of the pie. (E) Proportion of broadly cross-reactive and SARS-CoV/SARS-CoV-2-specific antibodies derived from IgG- and IgA- B cells, as determined by index sorting. (F) Load of somatic mutations in SARS-CoV-2 S-reactive antibodies isolated from three naive donors and donor 84. Antibodies from healthy donors were combined for this analysis. (G) Binding activity of antibodies isolated from SARS-CoV-2 S-reactive B cells in donor 84 and three naive donors to SARS-CoV and SARS-CoV-2 S proteins, as determined by BLI. p.f., poor fit; n.b., non-binder. Statistical comparisons were made using the Mann-Whitney test (\*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*  $P < 0.001$ ; \*\*\*\*  $P < 0.0001$ ).

<p>Brouwer PJM et al</p> <p>Science</p> <p><a href="https://science.sciencemag.org/content/early/2020/06/15/science.abc5902?utm_campaign=fr_sci_2020-06-15&amp;et rid=503037735&amp;et cid=3366486">https://science.sciencemag.org/content/early/2020/06/15/science.abc5902?utm_campaign=fr_sci_2020-06-15&amp;et rid=503037735&amp;et cid=3366486</a></p>	<p>Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability</p>	<p>Obiettivi degli anticorpi neutralizzanti in corso di infezione da SARS-CoV-2</p>	<p>Dagli studi finora pubblicati, si evince che l'obiettivo principale degli anticorpi neutralizzanti diretti verso i coronavirus è la proteina spike (S), una glicoproteina ancorata sulla membrana virale. Studi recenti hanno dimostrato che la proteina S di SARS-CoV-2 reca una considerevole omologia strutturale con la proteina S SARS-CoV, dove entrambe le proteine sono costituite da due sottodomini: il dominio N-terminale S1, che contiene il dominio N-terminale (NTD) ed il Receptor Binding Domain (RBD) per il legame con ACE2, e il dominio S2, che contiene il peptide di fusione. Nell'ambito dello studio, sono stati raccolti campioni ematici da tre individui con infezione confermata da SARS-CoV-2 circa quattro settimane dopo l'insorgenza dei sintomi. I campioni di tutti i pazienti hanno mostrato anticorpi con un forte legame con la proteina S di SARS-CoV-2 e reattività crociata con la proteina S di SARS-CoV, mostrando capacità neutralizzanti verso entrambi i virus. 84 anticorpi monoclonali sono stati selezionati ; di questi, 32 (38%) erano diretti verso RBD di SARS-CoV-2 RBD con 7 (22%) che hanno mostrato anche cross-reattività con RBD di SARS-CoV. Da notare inoltre che sono stati osservati anche 33 (39%) anticorpi che si legavano fortemente a SARS-CoV-2 S ma non legavano l'RBD ; tra questi, 10 (30%) si legavano anche alla proteina S di SARS-CoV. Tutti gli 84 anticorpi sono stati successivamente testati per la loro capacità di bloccare l'infezione : 19 (23%) si sono dimostrati in grado di neutralizzare uno pseudovirus SARS-CoV-2. Questi 19 anticorpi neutralizzanti sono diretti verso una vasta gamma di siti antigenici localizzati sulla proteina S; di questi, due hanno mostrato attività di neutralizzazione picomolare (IC50 di 0,007 e 0,009 µg / mL o 47 e 60 pM) contro il virus SARS-CoV-2 « reale » oltre che contro lo pseudovirus. Lo studio conferma dunque che sono gli epitopi della proteina S i principali</p>



			bersagli degli anticorpi neutralizzanti.
<p>Baum A et al</p> <p>Science</p> <p><a href="https://science.sciencemag.org/content/early/2020/06/15/science.abd0831?utm_campaign=fr_sci_2020-06-15&amp;et rid=503037735&amp;et cid=3366486">https://science.sciencemag.org/content/early/2020/06/15/science.abd0831?utm_campaign=fr_sci_2020-06-15&amp;et rid=503037735&amp;et cid=3366486</a></p>	<p>Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies</p>	<p>Rischio di induzione di resistenze in corso di terapie con anticorpi monoclonali in pazienti con infezione da SARS-CoV-2</p>	<p>Un approccio promettente per combattere la pandemia di COVID19 sembrerebbe prevedere lo sviluppo di anticorpi antivirali che colpiscono la spike protein (S) di SARS-CoV-2. Una preoccupazione significativa per qualsiasi terapia antivirale è il rischio dello sviluppo di resistenza ai farmaci a causa della rapida mutazione dei patogeni virali, come ad esempio è stato osservato per HIV. Tale resistenza diventa più evidente quando viene applicata una pressione selettiva nel contesto del trattamento farmacologico. Per valutare l'efficacia degli anticorpi nei confronti delle possibili varianti della proteina S, sono state analizzate le sequenze di SARS-CoV-2 pubblicamente disponibili identificate fino alla fine di marzo 2020 (oltre 7000 genomi unici). Gli otto anticorpi neutralizzanti considerati più promettenti, hanno mantenuto la loro potenza contro tutte le varianti testate, dimostrando un'ampia copertura contro le varianti circolanti di SARS-CoV-2. Successivamente, sono state analizzate le possibili mutazioni indotte sotto la pressione dei singoli anticorpi, nonché di varie possibili combinazioni di anticorpi. Il sequenziamento dei genomi delle mutazioni ha rivelato che cambiamenti di singoli aminoacidi possono cambiare il grado di affinità degli anticorpi diretti contro RBD. Pertanto, sebbene le varianti naturali resistenti ai singoli anticorpi antivirali non siano state ampiamente descritte in natura, queste rare mutazioni potrebbero essere facilmente selezionate e amplificate sotto la pressione del trattamento anticorpale. I dati qui descritti supportano fortemente l'idea che la terapia anticorpale sia da effettuarsi con una combinazione di anticorpi, preferibilmente diretti contro diversi bersagli virali, al fine di ridurre al minimo il rischio di indurre mutazioni di resistenza.</p>

<p>Hansen J et al</p> <p>Science</p> <p><a href="https://science.sciencemag.org/content/early/2020/06/15/science.abd0827?utm_campaign=fr_sci_2020-06-15&amp;et rid=503037735&amp;et cid=3366486">https://science.sciencemag.org/content/early/2020/06/15/science.abd0827?utm_campaign=fr_sci_2020-06-15&amp;et rid=503037735&amp;et cid=3366486</a></p>	<p>Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail</p>	<p>Studio su anticorpi neutralizzanti e confronto con ACE-2 ricombinante umano</p>	<p>Nell'ambito dello studio, sono stati derivati anticorpi usando topi geneticamente umanizzati e linfociti B prelevati da pazienti convalescenti, al fine di ottenere una vasta gamma di anticorpi con diverse sequenze, proprietà di legame e attività neutralizzante. Lo screening ha prodotto oltre 200 anticorpi monoclonali neutralizzanti con ampia variabilità di attività antivirale, decine dei quali hanno mostrato capacità di neutralizzazione. Sono stati scelti circa 40 anticorpi con sequenze uniche e potente attività di neutralizzazione per effettuare una caratterizzazione aggiuntiva. Alcuni di questi, benchè abbiano mostrato una cross-reattività nei confronti della proteina S di SARS-CoV, si sono rivelati anche debolmente neutralizzanti. Tutti questi anticorpi neutralizzanti erano diretti verso il Receptor Binding Domain (RBD) della proteina S di SARS-CoV-2, bloccandone la capacità di interagire con ACE2. Gli anticorpi si legano specificamente e con alta affinità al SARS-COV-2 RBD monomero (KD = da 0,56 a 45,2 nM) e al SARS-COV-2 RBD dimmerico (KD = da 5,7 a 42,8 pM). Dato che l'utilizzo del recettore ACE2 ricombinante è considerato un possibile approccio terapeutico per COVID-19, gli autori hanno anche testato la potenza dell'ACE2 ricombinante umana nel loro test di neutralizzazione ; hanno riscontrato che, benchè l'ACE2 ricombinante si sia dimostrato in grado di mediare la neutralizzazione delle pseudoparticelle virali analizzate, l'attività è risultata oltre 1000 volte meno potente rispetto ad alcuni degli anticorpi neutralizzanti precedentemente analizzati.</p>
---	---	--	--



Neutralization potency of anti-SARS-CoV-2 spike mAbs.

(A) Serial dilutions of anti-spike mAbs, IgG1 isotype control, and recombinant dimeric ACE2 (hACE2.hFc) were added with pVSV-SARS-CoV-2-S-mNeon to Vero cells and mNeon expression was measured 24 hours post-infection as a read-out for virus infectivity. Data are graphed as percent neutralization relative to virus only infection control. (B) Neutralization potency of anti-spike mAbs, recombinant dimeric ACE2, and IgG1 isotype control against non-replicating pVSV-SARS-CoV-2-S-mNeon in Calu3 cells. (C) Neutralization potency of individual anti-spike mAbs and combinations of mAbs against replicating VSV-SARS-CoV-2-S virus in Vero cells. Cells were infected with an MOI 1 of the virus and stained for viral protein 24 hours post-infection to measure infectivity. (D) Neutralization potency of individual anti-spike mAbs and combinations of mAbs against SARS-CoV-2-S virus in VeroE6 cells.

Hanson KE et al

CID

<https://academic.oup.co>

Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19

Raccomandazioni del panel IDSA circa l'esecuzione di test diagnostici per infezione da SARS-CoV-2

Il panel di esperti dell'IDSA ha raccolto le principali raccomandazioni circa i tempi e modi degli esami diagnostici per l'infezione da SARS-CoV-2. In particolare :

- Riguardo il tipo di test da effettuare, il panel suggerisce di effettuare esame molecolare (test di amplificazione di acidi nucleici) come test

[m/cid/advance-  
article/doi/10.1093/cid/ci  
aa760/5858938](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa760)

diagnostico di scelta. Il gold standard è rappresentato da tampone nasofaringeo o nasale, che è da considerarsi preferibile rispetto ai tamponi orofaringei o ai campioni di saliva. Il campione può essere raccolto, a giudizio del panel, indifferentemente da personale medico o dal paziente stesso. In caso di forte sospetto clinico e negatività del campione delle alte vie respiratorie, il panel suggerisce di raccogliere campioni delle basse vie respiratorie (BAL) ;

- Chi testare : Il panel raccomanda di testare gli individui sintomatici con sospetto di COVID-19. Viene raccomandato inoltre il test diagnostico in pazienti asintomatici con link epidemiologico certo o in soggetti asintomatici senza link epidemiologico certo ma ricoverati in aree ad alta incidenza di COVID-19. A giudizio del panel, non vanno testati individui asintomatici senza link epidemiologico certo provenienti da aree a bassa incidenza di COVID-19
- Ripetizione del test : Il panel raccomanda di NON ripetere il test in caso di negatività in pazienti con basso sospetto clinico. Il test andrà invece ripetuto in caso di negatività in caso di individui sintomatici con sospetto clinico di COVID-19
- Test rapido : il panel, in assenza di evidenze, preferisce non pronunciarsi circa il preferire i test rapidi (< 1 h) rispetto alle metodiche PCR classiche.
- Altro : Il panel raccomanda di effettuare sempre tampone per SARS-CoV-2 in soggetti immunocompromessi in attesa di ricovero, indipendentemente dalla sintomatologia. Stessa raccomandazione viene fatta per pazienti che devono iniziare terapia immunosoppressiva. Il panel raccomanda inoltre di testare pazienti che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici non rimandabili. Per quanto riguarda soggetti che devono essere sottoposti urgentemente a manovre generanti aerosol (ad es. Broncoscopia), il panel sconsiglia di testare i pazienti se sono disponibili adeguati DPI, mentre invece suggerisce di testare i pazienti prima della procedura se gli operatori non hanno a

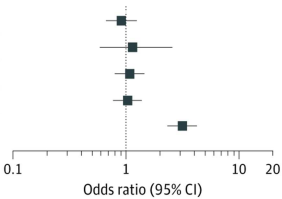
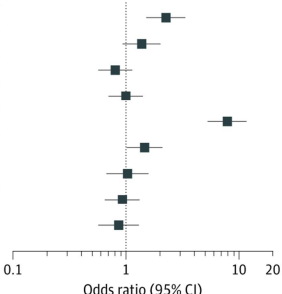
			disposizione DPI in misura sufficiente.
<p>Suleyman G et al</p> <p>JAMA Network Open</p> <p><a href="https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2767216">https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2767216</a></p>	<p>Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit</p>	<p>Caratteristiche demografiche e cliniche di una coorte di pazienti ricoverati per COVID-19 a Detroit, USA</p>	<p>Durante il periodo di studio, 477 pazienti su 1459 (32,7%) sono risultati positivi per SARS-CoV-2. Dei 477 pazienti, 14 sono stati esclusi dallo studio a causa della mancanza di dati. La maggior parte dei pazienti erano di etnia afroamericana (334 pazienti [72,1%]) e di sesso femminile (259 pazienti [55,9%]) con un'età media di 57,5 anni. La maggior parte dei pazienti (435 [94,0%]) presentava almeno 1 comorbidità, tra cui le più comuni erano ipertensione arteriosa (295 pazienti [63,7%]), insufficienza renale cronica (182 pazienti [39,3%]) e diabete (178 pazienti [38,4%]). Tra tutti i pazienti, 355 (76,7%) hanno richiesto il ricovero ospedaliero. I sintomi più comuni al ricovero erano tosse (347 pazienti [74,9%]), febbre (315 pazienti [68,0%]) e dispnea (282 pazienti [60,9%]). Centoquarantuno pazienti (39,7%) hanno richiesto il trasferimento in terapia intensiva. I pazienti che necessitavano di terapia intensiva avevano più probabilità rispetto ai pazienti dei reparti di degenza ordinaria di avere più di 60 anni (92 pazienti [65,3%] contro 110 pazienti [51,4%]), di essere di sesso maschile (80 pazienti [56,7%] contro 85 pazienti [39,7%]) e di presentare comorbidità, tra cui obesità grave (37 pazienti [26,2%] contro 38 pazienti [17,8%]), diabete (73 pazienti [51,8%] vs 83 pazienti [38,8%]), ipertensione (111 pazienti [78,7%] contro 147 pazienti [68,7%]) e IRC (83 pazienti [58,9%] contro 78 pazienti [36,5%]). In un'analisi multivariata, sesso maschile (OR, 2.0; IC 95%, 1.3-3.2; P = 0.001), obesità grave (OR, 2.0; IC 95%, 1.4-3.6; P = 0.02) e CKD (OR, 2.0; IC al 95%, 1.3-3.3; P = 0.006) sono risultati significativamente associati alla necessità di cure in terapia intensiva. Centoquattro pazienti in terapia intensiva (73,8%) hanno sviluppato ARDS e 114 (80,8%) hanno necessitato di ventilazione meccanica invasiva a causa di insufficienza respiratoria. Il tempo mediano dall'esordio dei sintomi all'inizio della ventilazione invasiva è stato di 8 giorni mentre il</p>

			<p>tempo mediano tra il ricovero e l'inizio della ventilazione invasiva è stato di 1 giorno. Tra i 286 pazienti inizialmente ricoverati presso i reparti di degenza, 72 (25,2%) sono stati poi trasferiti in terapia intensiva per peggioramento clinico. Complessivamente, 262 (73,8%) pazienti ricoverati sono stati dimessi con una durata mediana di permanenza di 8,5 giorni. La mortalità intraospedaliera è risultata, come atteso, più alta in terapia intensiva (55 pazienti [39,0%]) rispetto ai reparti ordinari (11 pazienti [5,1%]). Ventinove (11,2%) dei pazienti dimessi dall'ospedale hanno necessitato di un nuovo ricovero entro 30 giorni e 4 di loro sono morti. Il tasso complessivo di mortalità a 30 giorni è stato del 16,0% per l'intera coorte e del 20,0% considerando solo i pazienti ricoverati. Il sesso maschile (OR, 1,8; IC 95%, 1,1-3,1; P = 0,03) ed un'età superiore ai 60 anni (OR, 5,3; IC 95%, 2,9-9,7; P &lt;0,001) sono risultati significativamente associati alla mortalità a 30 giorni.</p>
<p>Thompson AE et al JAMA Internal Medicine <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2767575">https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2767575</a></p>	<p>Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure</p>	<p>Studio su pronazione in pazienti vigili, in ossigenoterapia, in un reparto di sub-intensiva</p>	<p>Sono stati arruolati 29 pazienti, a cui è stato chiesto di posizionarsi a pancia in giù fino a quando tollerato fino a 24 ore al giorno. Tra 29 pazienti eleggibili, 25 sono stati almeno una volta in posizione prona, non sedati, per più di 1 ora; 4 hanno rifiutato la posizione prona e sono stati immediatamente intubati. Un'ora dopo l'inizio della pronazione, la saturazione (SpO2) è aumentata rispetto al basale; l'intervallo di miglioramento della SpO2 è risultato compreso tra l'1% e il 34% (mediana, 7%). In tutti i pazienti, i livelli di supplementazione di ossigeno sono rimasti invariati durante la prima ora di pronazione. Un'ora dopo l'inizio della pronazione, 19 pazienti avevano una SpO2 del 95% o superiore; successivamente, 7 (37%) hanno richiesto l'intubazione. Dei 6 pazienti la cui SpO2 è rimasta inferiore al 95% un'ora dopo l'inizio della pronazione, 5 (83%) sono stati intubati. La differenza media nel tasso di intubazione tra i pazienti con SpO2 almeno del 95% rispetto a quelli con SpO2 inferiore al 95% un'ora dopo l'inizio della pronazione è risultato del 46% (IC 95%, 10% -88%). Tra i 12 pazienti che hanno richiesto intubazione, 3 sono deceduti successivamente nel reparto di terapia intensiva. Dei 13 pazienti che non</p>

			hanno necessitato di intubazione, 9 sono stati dimessi dall'ospedale, 2 sono stati trasferiti in un reparto di degenza ordinaria e 2 sono rimasti nell'unità di sub-intensiva al momento del censimento dei dati. Lo studio, in accordo con altre esperienze, conferma l'utilità della pronazione in pazienti svegli, non sedati, non intubati; in particolare in questo studio si evidenzia un significativo miglioramento della saturazione di ossigeno.
<p>Giacobbe DR et al</p> <p>European Journal of Clinical Investigation</p> <p><a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eji.13319">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eji.13319</a></p>	<p>Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19</p>	<p>Incidenza di infezioni del torrente ematico (BSI) in una coorte di pazienti COVID-19 ricoverati in terapia intensiva</p>	<p>Durante il periodo di studio, 78 pazienti con COVID-19 ricoverati in terapia intensiva per più di 48 ore sono stati inclusi nello studio. La loro età media era di 66 anni e il 77% erano di sesso maschile. Di questi, il 26% (20/78) è deceduto in terapia intensiva, il 29% (23/78) è stato dimesso dalla terapia intensiva e il 45% (35/78) era ancora ricoverato in terapia intensiva al termine del periodo di studio. Complessivamente, 45 episodi di BSI acquisite in rianimazione sono stati registrati in 31 pazienti, con un tasso di incidenza di 47 episodi per 1000 giorni-paziente. Per quanto concerne i sintomi, una più bassa prevalenza di febbre (6/16, 38%) è stata osservata nei pazienti COVID-19 trattati con tocilizumab, mentre una prevalenza più alta è stata osservata in coloro che non hanno ricevuto né tocilizumab né steroidi (9/10, 90%). I valori della PCR sono inoltre risultati più bassi tra i pazienti trattati con tocilizumab (mediana 20,6 mg/L) e più alti tra quelli che non assumevano né tocilizumab né steroidi (mediana 169 mg/L). Gli agenti eziologici più frequenti isolati sono stati gli stafilococchi coagulasi negativi (11/45, 24%), seguiti da Enterococcus faecalis (8/45, 18%) e Staphylococcus aureus (6/45, 13%). Il rischio cumulativo stimato di sviluppare almeno un episodio di BSI acquisito in terapia intensiva era di quasi il 25% a 15 giorni e con un trend del 50% a 30 giorni. In analisi univariata, le seguenti variabili sono risultate associate allo sviluppo di BSI: diabete mellito (csHR 2,76 con IC 95% 1,09-6,98, p = 0,032); trattamento antinfiammatorio (csHR 1,21 con IC 95% 0,44-3,30 per tocilizumab, csHR 4,48 con IC 95% 1,38-14,56 per metilprednisolone e csHR 10,84 con IC 95% 2,79-42,08 per metilprednisolone più tocilizumab, p = 0,002). Nell'analisi multivariata, solo il</p>

			<p>trattamento antinfiammatorio (csHR 1,07 con IC 95% 0,38-3,04 per tocilizumab, csHR 3,95 con IC 95% 1,20-13,03 per metilprednisolone e csHR 10,69 con IC 95% 2,71-42,17 per metilprednisolone più tocilizumab; p = 0,003) ha mantenuto un'associazione indipendente con lo sviluppo di BSI. La sopravvivenza stimata è risultata di quasi il 75% dopo 24 giorni dalla prima emocoltura positiva (sebbene gli autori specificarono che più di un terzo dei pazienti aveva un follow-up di 12 giorni o meno).</p>
<p>Steensels D et al</p> <p>JAMA</p> <p><a href="https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767382">https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767382</a></p>	<p>Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium</p>	<p>Risultati della campagna di screening in una struttura ospedaliera in Belgio</p>	<p>Dal 22 aprile 2020 al 30 aprile 2020, tutti i dipendenti (incluso personale clinico, non clinico e volontari) della struttura ospedaliera oggetto dello studio sono stati sottoposti ad esame sierologico per SARS-CoV-2. Il personale sintomatico al momento dello studio è stato messo in quarantena e non testato. Sono stati invitati tutti i 4125 membri del personale : 3056 (74%) hanno partecipato (306 medici, 1266 infermieri, 292 del personale paramedico, 555 del personale tecnico, 445 del personale amministrativo e 192 altri, inclusi studenti e volontari). Complessivamente, 197 membri del personale (6,4% [IC 95%, 5,5% -7,3%]) presentavano anticorpi IgG per SARS-CoV-2. Età e sesso non mostravano significative differenze tra il personale con o senza anticorpi (età media 39,5 vs 41,3 anni; 19% vs 21% uomini). Essere impegnati nell'assistenza ai pazienti, aver lavorato durante il lockdown, essere in servizio nei reparti dedicati COVID-19 e l'essere venuti a contatto con colleghi risultati positivi a COVID-19 non sono risultati associati in modo significativo alla presenza di IgG per SARS-CoV-2. Al contrario, avere avuto un familiare con COVID-19 sospetto o confermato è risultato associato a positività anticorpale (13,7% vs 4,8%; P &lt;0.001), con un OR di 3,15 (IC 95%, 2,33-4,25). Un'alta percentuale del personale ha riportato la presenza, nel periodo precedente il prelievo, di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (2294/3052 [75%]). Di quelli con anticorpi, 30 su 197 (15%) non hanno riportato sintomi. Tra i sintomi riferiti, l'anosmia è risultata fortemente associata alla presenza di anticorpi, con un OR di 7,78 (IC 95%, 5,22-11,53).</p>

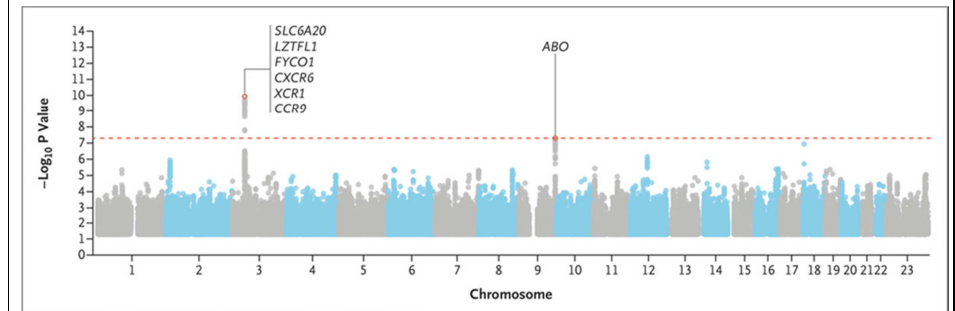


			<p><b>A</b> Exposure</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">No. with SARS-CoV-2 antibodies/total (%)</th> <th rowspan="2">Odds ratio (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Exposure present</th> <th>Exposure absent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patient contact</td> <td>114/1864 (6.1)</td> <td>67/1000 (6.7)</td> <td>0.91 (0.67-1.25)</td> </tr> <tr> <td>Worked during lockdown</td> <td>188/2902 (6.5)</td> <td>8/142 (5.6)</td> <td>1.14 (0.59-2.57)</td> </tr> <tr> <td>COVID-19+ patient contact</td> <td>73/1092 (6.7)</td> <td>120/1921 (6.2)</td> <td>1.08 (0.80-1.45)</td> </tr> <tr> <td>COVID-19+ coworker contact</td> <td>95/1434 (6.6)</td> <td>100/1548 (6.5)</td> <td>1.03 (0.77-1.38)</td> </tr> <tr> <td>Suspected COVID-19+ household</td> <td>81/593 (13.7)</td> <td>116/2435 (4.8)</td> <td>3.15 (2.33-4.25)</td> </tr> </tbody> </table>  <p><b>B</b> Symptoms</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">No. with SARS-CoV-2 antibodies/total (%)</th> <th rowspan="2">Odds ratio (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Symptom present</th> <th>Symptom absent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fever<sup>a</sup></td> <td>81/480 (16.9)</td> <td>116/2572 (4.5)</td> <td>2.23 (1.49-3.31)</td> </tr> <tr> <td>Myalgia</td> <td>80/647 (12.4)</td> <td>117/2405 (4.9)</td> <td>1.36 (0.92-1.99)</td> </tr> <tr> <td>Sore throat</td> <td>86/1163 (7.4)</td> <td>111/1889 (5.9)</td> <td>0.79 (0.56-1.12)</td> </tr> <tr> <td>Rhinitis</td> <td>104/1312 (7.9)</td> <td>93/1740 (5.3)</td> <td>0.98 (0.69-1.39)</td> </tr> <tr> <td>Anosmia</td> <td>68/193 (35.2)</td> <td>129/2859 (4.5)</td> <td>7.78 (5.22-11.53)</td> </tr> <tr> <td>Cough</td> <td>107/1066 (10.0)</td> <td>90/1986 (4.5)</td> <td>1.44 (1.00-2.07)</td> </tr> <tr> <td>Dyspnea</td> <td>50/385 (13.0)</td> <td>147/2667 (5.5)</td> <td>1.02 (0.66-1.56)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>101/1252 (8.1)</td> <td>96/1800 (5.3)</td> <td>0.92 (0.64-1.30)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>46/508 (9.1)</td> <td>151/2544 (5.9)</td> <td>0.85 (0.56-1.28)</td> </tr> </tbody> </table> 		No. with SARS-CoV-2 antibodies/total (%)		Odds ratio (95% CI)	Exposure present	Exposure absent	Patient contact	114/1864 (6.1)	67/1000 (6.7)	0.91 (0.67-1.25)	Worked during lockdown	188/2902 (6.5)	8/142 (5.6)	1.14 (0.59-2.57)	COVID-19+ patient contact	73/1092 (6.7)	120/1921 (6.2)	1.08 (0.80-1.45)	COVID-19+ coworker contact	95/1434 (6.6)	100/1548 (6.5)	1.03 (0.77-1.38)	Suspected COVID-19+ household	81/593 (13.7)	116/2435 (4.8)	3.15 (2.33-4.25)		No. with SARS-CoV-2 antibodies/total (%)		Odds ratio (95% CI)	Symptom present	Symptom absent	Fever <sup>a</sup>	81/480 (16.9)	116/2572 (4.5)	2.23 (1.49-3.31)	Myalgia	80/647 (12.4)	117/2405 (4.9)	1.36 (0.92-1.99)	Sore throat	86/1163 (7.4)	111/1889 (5.9)	0.79 (0.56-1.12)	Rhinitis	104/1312 (7.9)	93/1740 (5.3)	0.98 (0.69-1.39)	Anosmia	68/193 (35.2)	129/2859 (4.5)	7.78 (5.22-11.53)	Cough	107/1066 (10.0)	90/1986 (4.5)	1.44 (1.00-2.07)	Dyspnea	50/385 (13.0)	147/2667 (5.5)	1.02 (0.66-1.56)	Headache	101/1252 (8.1)	96/1800 (5.3)	0.92 (0.64-1.30)	Diarrhea	46/508 (9.1)	151/2544 (5.9)	0.85 (0.56-1.28)
	No. with SARS-CoV-2 antibodies/total (%)		Odds ratio (95% CI)																																																																				
	Exposure present	Exposure absent																																																																					
Patient contact	114/1864 (6.1)	67/1000 (6.7)	0.91 (0.67-1.25)																																																																				
Worked during lockdown	188/2902 (6.5)	8/142 (5.6)	1.14 (0.59-2.57)																																																																				
COVID-19+ patient contact	73/1092 (6.7)	120/1921 (6.2)	1.08 (0.80-1.45)																																																																				
COVID-19+ coworker contact	95/1434 (6.6)	100/1548 (6.5)	1.03 (0.77-1.38)																																																																				
Suspected COVID-19+ household	81/593 (13.7)	116/2435 (4.8)	3.15 (2.33-4.25)																																																																				
	No. with SARS-CoV-2 antibodies/total (%)		Odds ratio (95% CI)																																																																				
	Symptom present	Symptom absent																																																																					
Fever <sup>a</sup>	81/480 (16.9)	116/2572 (4.5)	2.23 (1.49-3.31)																																																																				
Myalgia	80/647 (12.4)	117/2405 (4.9)	1.36 (0.92-1.99)																																																																				
Sore throat	86/1163 (7.4)	111/1889 (5.9)	0.79 (0.56-1.12)																																																																				
Rhinitis	104/1312 (7.9)	93/1740 (5.3)	0.98 (0.69-1.39)																																																																				
Anosmia	68/193 (35.2)	129/2859 (4.5)	7.78 (5.22-11.53)																																																																				
Cough	107/1066 (10.0)	90/1986 (4.5)	1.44 (1.00-2.07)																																																																				
Dyspnea	50/385 (13.0)	147/2667 (5.5)	1.02 (0.66-1.56)																																																																				
Headache	101/1252 (8.1)	96/1800 (5.3)	0.92 (0.64-1.30)																																																																				
Diarrhea	46/508 (9.1)	151/2544 (5.9)	0.85 (0.56-1.28)																																																																				
<p>Ciceri F et al Clinical Immunology <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661620304563?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661620304563?via%3Dihub</a></p>	<p>Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy</p>	<p>Predittori di andamento clinico in una coorte di pazienti COVID-19</p>	<p>Un totale di 410 pazienti sono stati ricoverati ed inseriti nello studio. L'età mediana era di 65 anni e la maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (72,9%) ; il 75% dei pazienti era sovrappeso o obeso. Il tempo mediano dall'inizio dei sintomi di COVID-19 al ricovero è stato di 8 giorni. Al ricovero in ospedale, la febbre (<math>\geq 37,5</math> ° C) era presente nel 67,5% dei pazienti. La saturazione di ossigeno mediana (SpO2) era pari al 93%, con un rapporto PaO2 / FiO2 mediano di 267. Più della metà dei pazienti (56,3%) presentava delle comorbidity : ipertensione arteriosa, malattia coronarica, diabete e insufficienza renale cronica sono risultati quelle più comuni. Al 1 ° maggio 2020, 95 pazienti (23,1%) erano morti (19 in terapia intensiva), 24 (5,9%) erano ancora ricoverati in ospedale e 291 (71%) erano stati dimessi (nessuno aveva necessitato di nuovo ricovero). Le principali cause di morte sono state</p>																																																																				

			<p>ipossiemia refrattaria, trombosi polmonare massiva e insufficienza multiorgano (MOF). La durata mediana della degenza è stata di 14 giorni, mentre il tempo mediano dal ricovero alla morte è stato di 10 giorni. Complessivamente settanta pazienti (17%) sono stati ricoverati in terapia intensiva, di cui 19 sono deceduti (23%). Il tempo mediano tra l'accesso in ospedale e il trasferimento in terapia intensiva è stato di 2 giorni. La probabilità di sopravvivenza al giorno 28 è risultata del 66% (IC 95%, 59,2% – 72,2%). L'analisi multivariata ha mostrato che un'età superiore ai 65 anni (HR 3,17, IC 95% 1,84-5,44, p &lt;0,001), una storia di malattia coronarica (HR 2,93, IC 95% 1,77-4,86, p &lt;0,001), la presenza di una neoplasia maligna (HR 2,32, IC 95% 1,15–4,67, p = 0,001), leucopenia (&lt;0,9 × 10<sup>9</sup> / L) (HR 1,83, IC 95% 1,14–2,95, p = 0,01) ed uno score RALE elevato (HR 1,05, IC 95% 1,03–1,07, p &lt;0,001), sono risultati fattori indipendentemente associati ad un aumentato rischio di mortalità. Inoltre, considerando gli esami ematochimici al momento del ricovero, gli autori hanno osservato che un elevato valore di LDH (HR 2,95, p = 0,01) e un aumento del D-Dimero (HR 2,54, p = 0,01), sono risultati associati in modo indipendente ad un aumentato rischio di morte.</p>
--	--	--	--

<p>Ellinghaus D et al</p> <p>The New England Journal of Medicine</p> <p><a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283?query=featured_home">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283?query=featured_home</a></p>	<p>Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure</p>	<p>Associazione tra specifiche mutazioni genetiche e aumento di rischio di insufficienza respiratoria in COVID-19</p>	<p>In 7 ospedali tra Spagna e Italia, è stato condotto uno studio su pazienti COVID-19 con insufficienza respiratoria per valutare eventuali associazioni tra quadro clinico e sequenze genomiche. Dopo una iniziale scrematura, 835 pazienti COVID e 1255 controlli dall'Italia e 775 pazienti e 950 controlli dalla Spagna sono stati inclusi nell'analisi finale. In totale, gli autori hanno analizzato 8.582.968 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP). Sono stati trovati due loci significativamente associati all'insufficienza respiratoria indotta da COVID-19: la variante rs11385942 di inserzione/delezione GA o G a livello del locus 3p21.31 (OR per l'allele GA, 1,77; 95%CI, 1,48-2,11; <math>P = 1,15 \times 10^{-10}</math>) e lo SNP rs657152 A o C nel locus 9q34.2 (OR per l'allele A, 1,32; 95%CI da 1,20 a 1,47; <math>P = 4,95 \times 10^{-8}</math>). Il segnale di associazione nel locus 3p21.31 comprendeva sei geni (SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 e XCR1). L'allele GA (associato a maggior rischio) di rs11385942 è associato con una ridotta espressione di CXCR6 e una maggiore espressione di SLC6A20 mentre LZTFL1 è fortemente espresso nelle cellule polmonari umane. Gli autori hanno scoperto che la frequenza dell'allele GA</p>

(rs11385942) era effettivamente più alta nei pazienti che hanno ricevuto ventilazione meccanica rispetto a quelli che hanno ricevuto solo ossigenoterapia sia nell'analisi non corretta (OR 1,70; 95 % CI, da 1,27 a 2,26;  $P = 3,30 \times 10^{-4}$ ) e sia in quella corretta per età e per sesso (OR 1,56; IC al 95%, da 1,17 a 2,01;  $P = 0,003$ ). Nel locus 9q34.2 il segnale di associazione coincideva con il locus del gruppo sanguigno ABO. Nell'analisi corretta per età e sesso, gli autori hanno riscontrato un rischio più elevato tra le persone con gruppo sanguigno A rispetto ai pazienti con altri gruppi sanguigni (OR 1,45; IC 95%, 1,20-1,75;  $P = 1,48 \times 10^{-4}$ ) e un effetto protettivo per il gruppo sanguigno O rispetto agli altri gruppi sanguigni (OR 0,65; IC al 95%, da 0,53 a 0,79;  $P = 1,06 \times 10^{-5}$ ). L'analisi dedicata sui loci HLA classici non ha mostrato associazioni significative di alleli con frequenza e gravità del COVID-19.



**Figure. GWAS Summary (Manhattan) Plot of the Meta-analysis Association Statistics Highlighting Two Susceptibility Loci with Genomewide Significance for Severe Covid-19 with Respiratory Failure.**

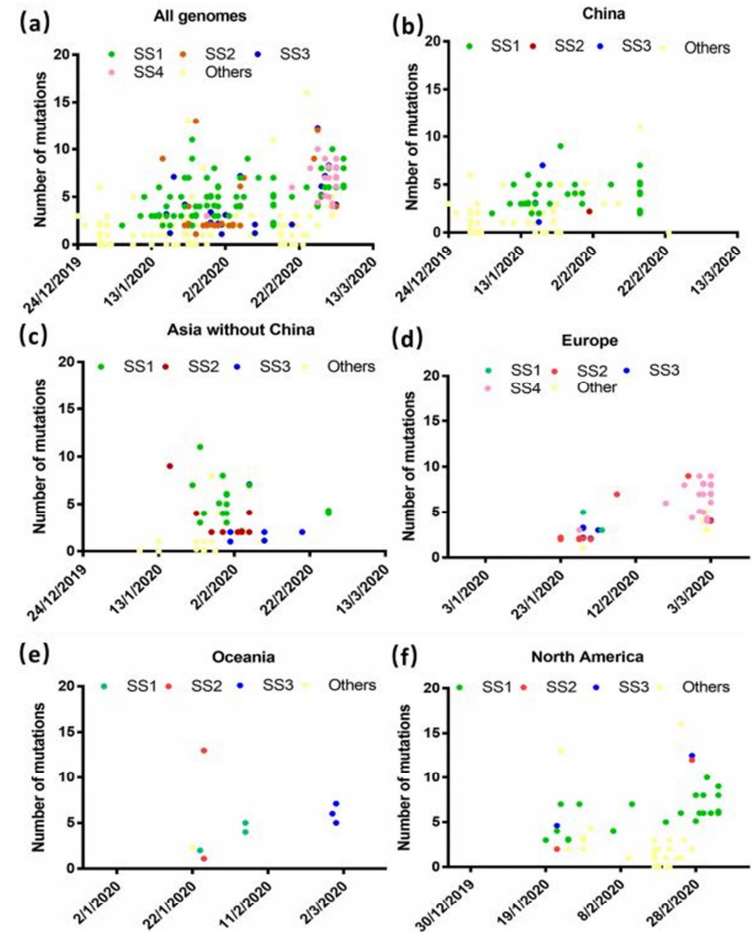
Shown is a Manhattan plot of the association statistics from the main meta-analysis (controlled for potential population stratification). The red dashed line indicates the genomewide significance threshold of a P value less than  $5 \times 10^{-8}$ . Figure S6 in Supplementary Appendix 1 shows Manhattan plots that include hits passing a suggestive significance threshold of a P value less than  $1 \times 10^{-5}$  (total of 24 additional suggestive genomic loci).

<p>Yang X et al</p> <p>Emerging Microbes &amp; Infections</p> <p><a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2221751.2020.1773745">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2221751.2020.1773745</a></p>	<p>Genetic cluster analysis of SARS-CoV-2 and the identification of those responsible for the major outbreaks in various countries</p>	<p>Analisi dei cluster genetici di SARS-CoV-2</p>	<p>Per tracciare il percorso evolutivo e sondare la dinamica di trasmissione di SARS-CoV-2, gli autori hanno eseguito l'analisi filodinamica di 247 sequenze genomiche disponibili nella piattaforma GISAID a partire dal 5 marzo 2020. La data di isolamento del più recente « progenitore » comune (tMRCA) di tutti i virus SARS-CoV-2 è il 12 novembre 2019, confermando che il virus ha avuto una origine recente. Un totale di 379 mutazioni nucleotidiche sono state identificate tra queste 247 sequenze ; l'identificazione di singole sostituzioni di aminoacidi nei ceppi di SARS-CoV-2 ha mostrato che questi condividevano un progenitore comune ma che vi sono stati diversi percorsi evolutivi. Il tasso di sostituzione stimato di SARS-CoV-2 era <math>8,90e-04</math> subs/sito/anno, un tasso simile a quello di altri virus a RNA tra cui SARS-CoV, Ebola o Zika. Sulla base di questo tasso di mutazione, un genoma di 29 kb (kilobase) di SARS-CoV-2 presenterebbe circa 26 mutazioni per genoma all'anno. Per chiarire la tendenza evolutiva di SARS-CoV-2, gli autori hanno analizzato le variazioni tempo-dipendenti dei profili evolutivi dei ceppi analizzati. Sono stati inclusi un totale di 16 genomi virali raccolti prima del 1 ° gennaio 2020 : tutti questi 16 genomi sono stati ottenuti da Wuhan, con metà proveniente dal mercato del pesce di Huanan (HNSM). Sei genomi contenevano sequenze identiche, quattro delle quali appartenevano a isolati ottenuti nel HNSM. Rispetto a questi sei genomi virali, altri hanno mostrato vari profili di mutazione che comprendevano da 1 a 6 mutazioni nel genoma. Queste osservazioni hanno suggerito che in realtà il mercato del pesce (HNSM) non era il solo luogo d'origine dell'epidemia di COVID-19 ; invece il mercato potrebbe aver rappresentato solo uno dei luoghi in cui il virus ha compiuto il salto di specie. E' stata inoltre effettuata l'analisi filogenetica dei 247 genomi di SARS-CoV-2, con risultati che mostrano che tali genomi virali presentano profili genetici molto diversi e che si sono verificate mutazioni casuali precocemente nel corso del processo evolutivo. È interessante notare che si possono riconoscere quattro distinti « clusters » di sequenze genomiche tra i 247 analizzati. Questi 4 clusters deriverebbero da 4 ceppi</p>
--	--	---	---

			<p>virali con peculiari mutazioni che permettono di distinguerli e che sono responsabili della diffusione globale del virus e perciò denominati super-diffusori (SS1, SS2, SS3 ed SS4). I ceppi virali originali hanno cominciato a diffondersi una settimana prima dell'emergere dei ceppi super-diffusori. SS1 è stato il primo a emergere e la sua diffusione è proseguita ancora per tutto il periodo dello studio. Gli altri super-diffusori sono emersi in diversi momenti e anche la loro diffusione ha raggiunto il picco in momenti diversi. La trasmissione di SS2 e SS3 è avvenuta principalmente tra metà gennaio a metà febbraio. La trasmissione di SS4 è iniziata principalmente alla fine di febbraio. I virus SS1 sono quelli che si sono diffusi massivamente in Cina, in particolare nella fase tardiva dell'epidemia. SS1, SS2 e SS3 erano prevalenti (anche) negli altri paesi asiatici. Tutti e quattro i super-diffusori hanno avuto un ruolo nella iniziale diffusione dell'epidemia in Europa, ma SS4 è stato il cluster che ha permesso il passaggio dall'epidemia alla fase di pandemia. In conclusione, questo studio ha dimostrato che i primi ceppi di SARS-CoV-2, in seguito a mutazioni del proprio genoma, hanno dato vita a 4 clusters di virus particolarmente contagiosi (super-diffusori) e che questi hanno permesso il diffondersi dell'epidemia prima e della pandemia poi, diventando ciascuno predominante in diverse parti del mondo. I ceppi virali privi delle mutazioni caratteristiche dei quattro clusters super-spargitori sembrano essere trasmessi in maniera molto meno efficiente. Infine, gli autori segnalano che questi ceppi super-spargitori non solo presentano alta efficienza nella trasmissione, ma riescono anche a mantenere un alto tasso di mutazione senza compromettere l'infettività, ponendo un'enorme sfida ai sistemi sanitari nel cercare di contenerne la diffusione.</p>
--	--	--	---

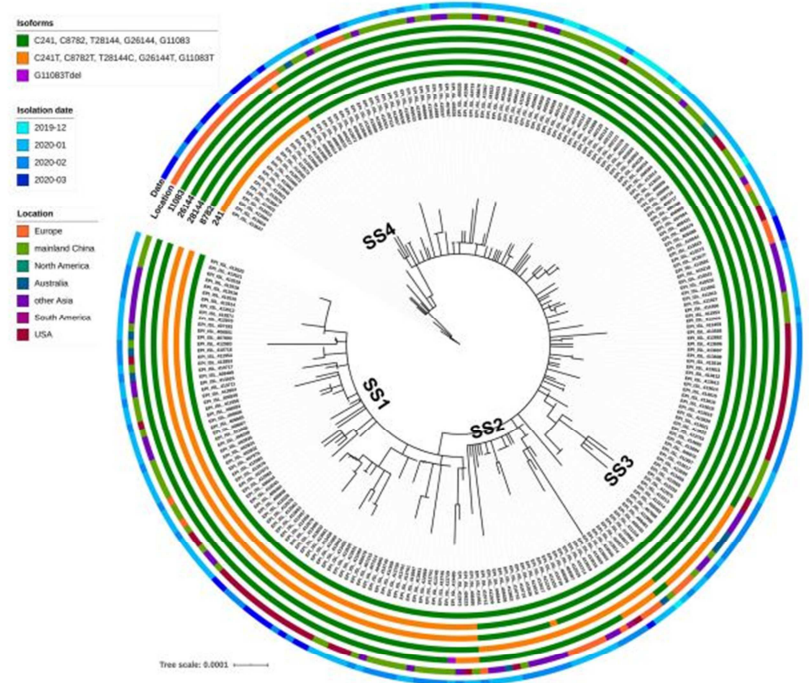


**Figure 3.** Transmission of super-spreaders and other derivatives of the original SARS-CoV-2 in different parts of world. Derivative strains of the original virus have been transmitted worldwide and contributed to the early outbreak of COVID-19. SS1 strains were transmitted mainly in Asia and the US but were less prevalent in other parts of the world. SS2 and SS3 strains were transmitted mainly in Asian countries other than China, as well as Europe from mid January to mid February. SS4 strains were transmitted mainly in Europe at the beginning of the pandemic and were then transmitted to all over the world.

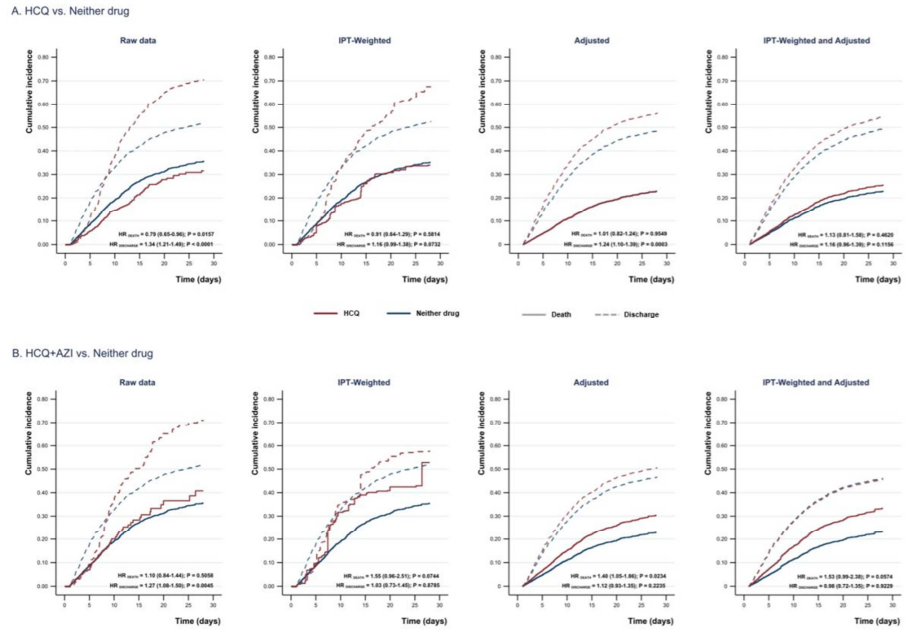


**Figure 2.** Changes in the distribution pattern and mutation rate of different super-spreader clusters in various continents over time. Distribution of different SSs and their mutations (a) Overall, (b) in China, (c), in Asian countries excluding China, (d) in Europe, (e) in Oceania, and (f) in North America. Two genomes with over 20 mutations were not included to facilitate easy visualization of the graphs.



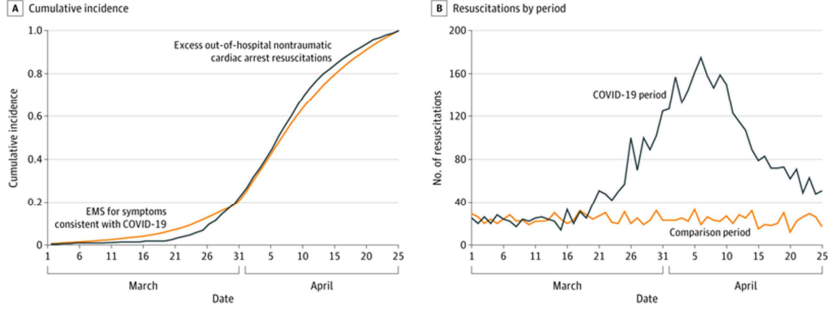
			 <p>The figure is a circular phylogenetic tree of SARS-CoV-2 genomes. It features a central tree structure with four distinct clusters labeled SS1, SS2, SS3, and SS4. Surrounding the tree are concentric rings representing different mutation profiles. A legend on the left side of the figure provides the following information:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Isoforms:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Green: C241, C8782, T28144, G26144, G11083</li> <li>Orange: C241T, C8782T, T28144C, G26144T, G11083T</li> <li>Purple: G11083Tdel</li> </ul> </li> <li><b>Isolation date:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Light blue: 2019-12</li> <li>Blue: 2020-01</li> <li>Dark blue: 2020-02</li> <li>Black: 2020-03</li> </ul> </li> <li><b>Location:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Red: Europe</li> <li>Green: mainland China</li> <li>Light green: North America</li> <li>Dark green: Australia</li> <li>Purple: other Asia</li> <li>Light purple: South America</li> <li>Black: USA</li> </ul> </li> </ul> <p>Below the legend, a scale bar indicates "Tree scale: 0.0001".</p> <p><b>Figure 1.</b> Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 genomes. Four super-spreader clusters (SSs) were identified. Each SS was found to exhibit a signature mutation profile.</p>
<p>Sbidian E et al medRxiv.org <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.16.20132597v1">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.16.20132597v1</a></p>	<p>Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France</p>	<p>Effetto di idrossiclorochina (HCQ) da sola o associata ad azitromicina (AZI) nel trattamento del COVID-19</p>	<p>Dal 1 febbraio al 6 aprile 2020, 5.556 pazienti sono stati ricoverati per COVID-19 ; i pazienti che sono deceduti (n = 91) o che sono stati dimessi (n = 196) entro 24 ore dal ricovero sono stati esclusi dall'analisi, così come i pazienti che hanno ricevuto AZI in monoterapia (n = 582) o i pazienti che non hanno iniziato HCQ e AZI lo stesso giorno (n = 45). Pertanto, un totale di 4.642 pazienti (età media 66,1 anni; 2,738 (59%) di sesso maschile) sono stati inclusi nella popolazione in studio: 623 (13,4%) hanno ricevuto HCQ da sola, 227 (5,9%) hanno ricevuto HCQ più AZI e 3792 (81,7%) nessuna terapia. Nei gruppi "HCQ da sola" e "HCQ + AZI", il tempo mediano trascorso tra il ricovero e la prima dose di HCQ è stato di 0,42 giorni. I tassi di mortalità a 28</p>

			<p>giorni differivano statisticamente tra i tre gruppi (numero di decessi: 111 (17,8%), 54 (23,8%) e 830 (21,9%) per i gruppi "HCQ da sola", "HCQ + AZI" e "Nessuno dei due farmaci", rispettivamente; <math>p &lt; 0,001</math>). Dei 4.642 pazienti, 777 (16,7%) sono stati trasferiti in terapia intensiva entro 24 ore dal ricovero, in misura maggiore nel gruppo "HCQ + AZI" (27,3%; <math>p &lt; 0,001</math>). Per quanto riguarda i tassi di dimissione a 28 giorni, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo "HCQ da sola" (1,25; <math>p = 0,006</math>). Per quanto concerne il confronto tra i gruppi "HCQ + AZI" vs "Nessuno dei due farmaci", è stato riscontrato un aumento della mortalità nel gruppo "HCQ + AZI", benchè non statisticamente significativo (<math>p=0.062</math>). In conclusione, analizzando una popolazione di 4.642 pazienti ricoverati per COVID-19 in 39 ospedali in Francia, gli autori non hanno trovato prove di efficacia della terapia con idrossiclorochina (da sola o in combinazione con azitromicina) per quanto concerne la mortalità a 28 giorni ; i risultati, infatti, suggeriscono che i pazienti trattati con l'associazione di HCQ e AZI sono a maggior rischio di mortalità rispetto a pazienti che non hanno ricevuto trattamento. È interessante notare che lo studio ha mostrato un più alto tasso di dimissione domiciliare in pazienti trattati con idrossiclorochina da sola.</p>
--	--	--	--

			<p>A. HCQ vs. Neither drug</p>  <p>B. HCQ+AZI vs. Neither drug</p> <p><b>Figure 2. Death and discharge cumulative incidence curves: results from cause specific Cox competing risks analysis.</b> Panel A - HCQ vs. Neither drug; Panel B - HCQ+AZI vs. Neither drug; Adjusted results are based on the adjustment strategy for the outcome detailed in Figure S1</p>
<p>Patel MC et al CID <a href="https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ci-aa763/5858271">https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ci-aa763/5858271</a></p>	<p>Asymptomatic SARS-CoV-2 infection and COVID-19 mortality during an outbreak investigation in a skilled nursing facility</p>	<p>Prevalenza di COVID-19 tra residenti e personale sanitario di una struttura di lungodegenza</p>	<p>Un totale di 127 persone risiedevano nella struttura, di cui 11 (9%) vivevano in camere singole e 116 (91%) in camere doppie. Dall'11 al 15 marzo, 8 residenti sintomatici (incluso il caso dell'indice) sono stati testati per SARS-CoV-2 : di questi, 6 sono risultati positivi. Dei rimanenti 119 residenti, 118 sono stati valutati durante l'indagine in loco il 15 marzo ; 27 sono risultati positivi per SARS-CoV-2, per un totale di 33 (26%) infezioni confermate di SARS-CoV-2 all'interno della struttura. Dei 33 residenti con infezione confermata, 19 (58%) presentavano sintomi al momento del test. Dei 14 (42%) residenti positivi senza sintomi al momento del test, 1 (3%) ha sviluppato sintomi nel periodo di follow-up. Sette (21%) casi confermati vivevano in camere singole, 18 (55%) in camere doppie con un altro caso</p>

			<p>confermato e 8 (24%) in camere doppie con un compagno di stanza che è risultato negativo al tampone. Dei 93 residenti che sono risultati negativi per SARS-CoV-2, 3 (3%) presentavano sintomi al momento del test. Dei 90 che sono risultati negativi e non avevano sintomi al momento del test, 35 (39%) hanno sviluppato sintomi compatibili con COVID-19 nel periodo di follow-up e sono stati considerati « pazienti da monitorare » (PUI). Tra i pazienti PUI, l'insorgenza dei sintomi si è verificata dopo una mediana di 15 giorni dal test. Quattro PUI vivevano in camera con casi precedentemente confermati (3/4 erano sintomatici). Tre PUI sono stati ricoverati negli ospedali locali e ritestati per SARS-CoV-2; due sono risultati positivi, per un totale di 35 infezioni confermate da SARS-CoV-2 in un periodo di follow-up di 30 giorni. Complessivamente, 13/35 (37%) casi confermati sono stati ricoverati in ospedale durante il periodo di follow-up. Sono deceduti 10 casi confermati, con una probabilità di sopravvivenza a 30 giorni del 71% (IC 95% 52% -83%). Il tempo mediano dal test positivo al decesso è stato di 11,5 giorni. Dei 91 residenti che sono risultati negativi per SARS-CoV-2, 4 (4%) sono stati ricoverati in ospedale e 5 (5%) sono deceduti: tutti e 5 avevano una demenza in stadio avanzato e nessuno era ricoverato in ospedale. Il tempo mediano dal test negativo al decesso è stato di 16 giorni. Per quanto concerne il personale sanitario, 42 membri del personale sono stati testati e 19 (45%) sono risultati positivi. Al momento del test, 8/19 (42%) erano asintomatici.</p>
<p>Lai PH et al Jama Cardiology <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2767649">https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2767649</a></p>	<p>Characteristics Associated With Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Resuscitations During the Novel Coronavirus Disease 2019 Pandemic in New York City</p>	<p>Confronto di incidenza e outcome degli arresti cardiaci extraospedalieri tra 2019 e 2020</p>	<p>Nell'analisi sono stati inclusi 5325 pazienti (2935 uomini [56,2%]; età media, 71 anni). Rispetto al 2019, il 2020 ha avuto un aumento di 2653 pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero sottoposti a manovre di primo soccorso (3989 nel 2020 contro 1336 nel 2019, P &lt;0,001), un tasso di incidenza triplo rispetto al 2019 (47,5/100000 contro 15,9/100000). I pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero nel 2020 erano più anziani (età media, 72 vs 68 anni); meno frequentemente di etnia caucasica (611 su 2992 [20,4%] contro 382 su 1161 [32,9%]); e con più probabilità di avere ipertensione arteriosa (2134 di 3989 [53,5%] vs 611 di 1336 [45,7%]), diabete (1424 di 3989 [35,7%])</p>

			<p>vs 348 di 1336 [26,0%]) e limitazioni fisiche (2259 di 3989 [56,6%] vs 634 di 1336 [47,5%]). Le proporzioni di pazienti con arresto cardiaco soccorsi ed assistiti da passanti sono risultati simili in entrambi i periodi. Durante il periodo COVID-19, gli arresti cardiaci extraospedalieri avevano una probabilità 3,5 volte maggiore di presentarsi come asistolia (OR, 3,50; IC al 95%, 2,53-4,84; P &lt;0,001) e probabilità doppia di presentarsi come attività elettrica senza polso (OR, 1,99; IC al 95%, 1,31-3,02; P = 0,001) rispetto ai ritmi ventricolari (fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare). Tassi di ritorno alla circolazione spontanea [ROSC] (727 su 3989 pazienti [18,2%] contro 463 su 1336 pazienti [34,7%]; P &lt;.001) e ROSC sostenuto (423 su 3989 pazienti [10,6%] contro 337 su 1336 pazienti [25,2%]; P &lt;.001) sono risultati significativamente più bassi durante il periodo COVID-19 rispetto al 2019, con tassi di mortalità nel periodo COVID-19 superiori al 90%. L'analisi di regressione multivariata ha confermato che, rispetto al 2019, i pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero nel 2020 avevano il 41% di probabilità in meno di raggiungere il ROSC (OR 0,59; IC al 95% 0,50-0,70 ; P &lt;.001) e 47% in meno di probabilità di raggiungere un ROSC sostenuto (OR 0,53; IC al 95% 0,43-0,64; P &lt;.001). Ulteriori fattori di rischio per il mancato raggiungimento di ROSC o ROSC prolungato includono sesso femminile, etnia afroamericana, una manovra di soccorso non iniziata da personale addestrato, non essere sottoposti ad intubazione endotracheale e non ricevere terapia farmacologica per il supporto del circolo. Un tempo di risposta superiore ai 6 minuti è stato associato a una minore probabilità di ROSC sostenuto (OR 1,38; IC al 95%, 1,13-1,69; P = 0,002).</p>
--	--	--	---

			 <p><b>Figure. New York City Out-of-Hospital Nontraumatic Cardiac Arrest Resuscitations, March 1 through April 25, 2020.</b></p> <p>A, Temporal association between the cumulative percentage of emergency medical services (EMS) calls for fever, cough, dyspnea, and viral-like symptoms consistent with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the number of excess out-of-hospital nontraumatic cardiac arrest resuscitations occurring in New York City in 2020. Excess cases were defined as the daily difference between the number of 2020 and 2019 cases; days with a negative difference were recoded as 0 for graphic presentation. B, The number of daily out-of-hospital nontraumatic cardiac arrest resuscitations.</p>
<p>Coppo A et al</p> <p>Lancet Respiratory Medicine</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30268-X/fulltext#%20">https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30268-X/fulltext#%20</a></p>	<p>Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study</p>	<p>Effetto della manovra di pronazione in pazienti non intubati con COVID-19</p>	<p>Tra il 20 marzo e il 9 aprile 2020, 667 pazienti con polmonite correlata a COVID-19 sono stati ricoverati in ospedale e 56 pazienti sono stati arruolati nella coorte finale. L'età media era di 57,4 anni, il BMI medio era di 27,5 kg/m<sup>2</sup> e 44 (78%) pazienti erano di sesso maschile. Le più comuni comorbidity includevano ipertensione e diabete e la maggior parte dei pazienti erano ex fumatori o non avevano mai fumato. Gli esami del sangue al baseline (valori medi) hanno mostrato un rialzo degli indici di infiammazione (PCR 11,1 mg/dL, procalcitonina 0,7 ng/mL), LDH 411 U/L e un valore di d-dimero di 640,9 ng/mL. I pazienti sono stati ricoverati in ospedale in media 7,8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, e sono stati sottoposti a pronazione una media di 3,5 giorni dopo il ricovero in ospedale. Quarantaquattro (79%) pazienti sono stati trattati con CPAP con helmet e 12 (21%) con maschera facciale standard per ossigenoterapia. Nel complesso, 18 pazienti (32%) sono stati intubati. La pronazione era fattibile in 47 pazienti (83,9%) mentre non era eseguibile in nove pazienti ; tra i motivi si segnalavano discomfort</p>

			<p>durante la pronazione (n = 5), tosse (n = 1), mancata cooperazione del paziente (n = 1) e riduzione dell'ossigenazione e peggioramento della meccanica respiratoria (n = 2, uno dei quali ha richiesto intubazione urgente). Tra i pazienti per i quali è stato possibile praticare la pronazione, la maggior parte ha mantenuto la posizione per 3 h e 25 pazienti hanno mantenuto la posizione prona per più di 3 ore. Non sono stati osservati effetti collaterali o complicanze rilevanti. L'ossigenazione è migliorata in media di oltre il 50% (durante la pronazione, differenza nel rapporto PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> 104,9 mmHg [95% CI 70,9 a 134,0]), sebbene questo miglioramento non sia risultato statisticamente significativo una volta ripresa la posizione supina (ripresa la posizione supina, differenza nel rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 12,3 mmHg [95% CI -10,9 a 35,5]). Il miglioramento dell'ossigenazione è stato mantenuto in 23 pazienti (50%), i quali sono stati classificati come « responders ». La pronazione non ha ridotto in modo significativo l'uso dei muscoli respiratori accessori (differenza -8,7% [IC 95% -22,7 a 5,2]) o la dispnea (differenza -10,8% [-23,8 a 2,1]). Nessuna differenza è stata osservata per quanto concerne la PaCO<sub>2</sub> o la frequenza respiratoria. Infine, l'incidenza di intubazione tracheale (IOT) non è risultata significativamente diversa tra pazienti responders e non responders (sette [30%] vs sei [26%]; p = 0,74) ; la IOT è stata effettuata ad una mediana di 2,0 giorni dopo l'inizio della pronazione tra i responders e 2,5 giorni tra i non responders (p = 0,45). La pronazione è stata iniziata più precocemente nei pazienti responders rispetto a quelli che non hanno risposto (2,7 giorni vs 4,6 giorni dal ricovero in ospedale; differenza 1,9 giorni). Non sono stati registrati eventi avversi correlati alla procedura. Complessivamente, durante il follow-up si sono verificati cinque decessi nell'intera coorte ; decessi che a giudizio degli autori non sono da correlare alla manovra ma al COVID-19.</p>
--	--	--	---

<p>Dawson P et al</p> <p>CID</p> <p><a href="https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa799/5860440">https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa799/5860440</a></p>	<p>Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of COVID-19</p>	<p>Alto valore predittivo per diagnosi di COVID-19 di anosmia/ageusia</p>	<p>Sono stati inclusi nello studio 90 partecipanti appartenenti a 26 nuclei familiari, tra cui 26 casi e 64 contatti stretti (membri della famiglia conviventi con i casi). Complessivamente, 48 (53%) partecipanti allo studio erano di sesso maschile; 69 (77%) erano adulti di età <math>\geq 18</math> anni (mediana = 31 anni); 41 (46%) erano afro-americani. Sono state segnalate condizioni mediche preesistenti per 39 (43%) partecipanti, tra cui asma o malattia delle vie respiratorie (n = 13), ipertensione (n = 10) e diabete (n = 8). Dopo esecuzione di test, 16/64 (25%) contatti familiari sono risultati positivi per SARS-CoV-2, per un totale di 42/90 (47%) casi di COVID-19. L'età media dei contatti familiari che si sono dimostrati positivi è stata di 21 anni (IQR 16-50), rispetto ai 23 anni (IQR 12-48) dei contatti che sono risultati negativi. Il tempo mediano dall'esordio dei sintomi all'arruolamento per i casi indice e i casi familiari sintomatici è stato rispettivamente di 14,5 giorni (IQR: 10,0-19,0) e 7,0 giorni (IQR: 5,0-7,5). Tra i 42 soggetti con SARS-CoV-2 confermata in laboratorio, tutti (100%) hanno riportato almeno un sintomo. I sintomi più frequentemente riportati sono stati tosse (81%), mal di testa (76%), febbre (64%), perdita di gusto e / o olfatto (62%) e rinite (62 %). Tra i 26 partecipanti con COVID-19 che hanno riportato perdita di gusto e / o olfatto, 24 hanno riportato perdita di gusto con 14/24 (58%) che hanno riportato una perdita completa; 18 partecipanti hanno riportato perdita dell'olfatto con 13/18 (72%) che hanno riportato una perdita completa. Nessun partecipante ha riportato la perdita del gusto e / o dell'olfatto come l'unico sintomo. Tra i 64 familiari dei casi indice, la perdita del gusto e / o dell'olfatto è stata riportata da 12 individui, di cui 10 risultati positivi per SARS-CoV-2. Il valore predittivo positivo (PPV) del sintomo perdita di gusto e / o olfatto (83%, IC 95%: 55-95%) è risultato più elevato rispetto a febbre e tosse, due dei tre sintomi classici, e uguale al terzo, ovvero la dispnea (83%, IC al 95%: 44-97%). Il PPV per la perdita completa di gusto e / o olfatto (86%, IC 95%: 49-97%) è stato il più alto tra tutti i sintomi.</p>
---	---	---	--



<p>Jing QL et al</p> <p>Lancet Infectious Diseases</p> <p><a href="https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30471-0/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30471-0/fulltext</a></p>	<p>Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study</p>	<p>Tasso di casi secondari di COVID-19 dovuti a trasmissione all'interno dei nuclei familiari a Guangzhou, Cina</p>	<p>Tra il 7 gennaio 2020 e il 18 febbraio 2020, sono state effettuate 349 diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 a Guangzhou, 19 (5%) dei quali erano asintomatici. Mediante contact tracing sono stati individuati 195 gruppi di contatti stretti. La dimensione mediana di questi gruppi era di sei individui (IQR 4–10). In 138 (71%) di questi 195 gruppi di contatti stretti, non sono stati identificati casi secondari. Tra i 349 casi, i sintomi più comuni sono stati febbre (258 casi [74%]), tosse (207 [59%]), astenia (74 [21%]), mal di gola (60 [17%]), brividi (55 [16%]) e mialgia (51 [15%]). Reperti radiografici sono stati osservati in 238 (80%) casi. Supponendo un periodo medio di incubazione di 5 giorni e un periodo infettivo massimo di 13 giorni, definendo come contatti stretti domiciliari i soli membri della famiglia, i tassi di attacco secondari erano del 13,2% (IC 95% 10,9–15,7) tra i contatti familiari conviventi e 2,4% (1,6–3,3) tra i contatti non domiciliari. All'interno delle famiglie, i tassi di attacco secondario erano più bassi nella fascia di età più giovane (età &lt;20 anni; 5,2% [IC 95% 2,4–9,7]) rispetto alla fascia di età 20-59 anni (14,8% [IC al 95% 11,7–18,4]; p = 0,0009) e la fascia d'età più anziana (età ≥60 anni; 18,4% [12,5–25,6%]; p = 0,0003). Rispetto alla fascia di età più avanzata (≥60 anni), il rischio di infezione era più basso nella fascia di età più giovane (&lt;20 anni; OR 0,23 [IC 95% 0,11–0,46]) e alla fascia 20-59 anni (OR 0,64 [0,43–0,97]). La trasmissibilità del virus da persona a persona è diminuita nel tempo in una certa misura (febbraio vs gennaio OR 0,42 [IC 95% 0,17–1,07]). Risultati simili sono stati osservati tra i contatti stretti non conviventi, ma le differenze tra i gruppi di età non sono risultate statisticamente significative. Non sono state osservate differenze significative nel tasso di attacco secondario tra i sessi. La probabilità stimata di trasmissione giornaliera era due volte superiore nelle famiglie di sei persone o meno rispetto alle famiglie più grandi (più di sei persone). Definendo invece contatti stretti domiciliari tutti coloro che vivevano allo stesso indirizzo del caso indice, indipendentemente dalla relazione, si è osservato un tasso di attacco secondario più elevato: ipotizzando un tempo di incubazione di 5 giorni e un periodo infettivo di 13</p>
---	--	---	--

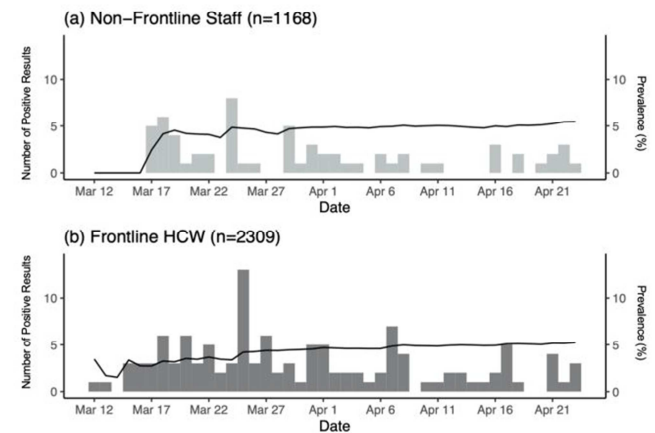
			giorni, i tassi di attacco secondario stimati erano del 17,1% (IC 95% 13,3–21,8) tra i contatti familiari e 7,3% (5,4–9,9) tra i contatti non familiari.
Mani NS et al CID <a href="https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa761/5858272">https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa761/5858272</a>	Prevalence of COVID-19 Infection and Outcomes Among Symptomatic Healthcare Workers in Seattle, Washington	Prevalenza di COVID-19 in una coorte di operatori sanitari con sintomi compatibili a Seattle	<p>Un totale di 3.477 dipendenti sintomatici sono stati testati per COVID-19 dal 12 marzo 2020 al 23 aprile 2020 con una media di 83 dipendenti testati quotidianamente. Durante il periodo di studio, 185 membri dello staff sono risultati positivi per COVID-19, con una prevalenza complessiva del 5,3% (IC 95% 4,41 - 6,07). L'incidenza cumulativa di casi positivi è aumentata nel tempo con il diffondersi dell'epidemia nell'area di Seattle. L'età media dei dipendenti positivi e negativi era rispettivamente di 40 e 39 anni. L'incidenza di individui di sesso maschile risultava più elevata nel gruppo dei dipendenti risultati positivi rispetto al gruppo di tutti i dipendenti che sono stati testati (38,4% contro 26,6%, <math>p &lt; 0,001</math>). La percentuale di dipendenti immunocompromessi o con patologie cardiache o polmonari croniche era simile tra quelli risultati positivi e quelli negativi. Un totale di 156 dipendenti in gravidanza o in allattamento sono state testate per COVID-19, con 7/156 (4,5%) risultate positive. Tra i dipendenti che sono risultati positivi, i sintomi più comuni sono risultati astenia (61,6%), cefalea (59,5%), tosse (58,4%), mialgia (54,1%), mal di gola (50,8%) e febbre (38,4%). Inoltre, sebbene si intendesse testare solo soggetti sintomatici, un piccolo numero di dipendenti asintomatici è stato sottoposto al test. Su 185 dipendenti positivi, 5 erano asintomatici.</p> <p>Tra tutti i dipendenti sintomatici, 2309 (66,4%) sono stati identificati come operatori sanitari ad alto rischio (impiegato direttamente in ambienti COVID-19). La prevalenza dell'infezione da SARS-CoV-2 tra il personale ad alto rischio e non è stata del 5,2% (IC 95% 4,33, 6,15) e del 5,5% (IC 95% 4,17, 6,78), rispettivamente, con le curve epidemiologiche di entrambi i gruppi che sono risultate simili nel tempo (Figura). Tra il personale sottoposto a screening asintomatico, 9 su 151 (6,0%) sono risultati positivi. 174 (94,1%) di</p>

185 dipendenti che si sono dimostrati positivi sono stati seguiti nel tempo e sei (3,2%) di loro hanno necessitato di ricovero ospedaliero correlato. Di questi 6 dipendenti, l'età media era di 49,5 anni e 3 erano donne. Un dipendente ha richiesto il trasferimento in terapia intensiva; tutti i dipendenti sono sopravvissuti e sono stati dimessi dall'ospedale.

**FIGURE**

Figure 1. Prevalence of COVID-19 Between March 12, 2020 and April 23, 2020

See attached TIFF



Clark A et al  
Lancet Global Health

Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions

Studio con modello predittivo su popolazione a rischio di sviluppare forma severa di COVID-19

Gli autori hanno stimato il numero di individui ad aumentato rischio di malattia grave per 188 Paesi, basandosi sui dati dell'OMS e delle Nazioni Unite. E' stato stimato che 1,7 miliardi (range 1,0-2,4) di persone, corrispondente a circa il 22% della popolazione mondiale, presenta almeno una condizione di base che potrebbe aumentare il rischio di sviluppare una

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(20\)30264-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30264-3/fulltext)

in 2020: a modelling study

forma severa di COVID-19. Questo valore non include le persone anziane senza comorbidità. La prevalenza di una o più comorbidità variava a seconda dell'età ed era approssimativamente del 10% a 25 anni, del 33% a 50 anni e del 66% a 70 anni, senza sostanziali differenze tra i sessi. Le comorbidità più frequenti in soggetti di età pari o superiore a 50 anni sono : insufficienza renale cronica, malattie cardiovascolari, BPCO e diabete. La percentuale di popolazione a rischio variava dal 16% in Africa al 31% in Europa, coerentemente con i profili di età dei diversi Paesi : come prevedibile infatti, la percentuale della popolazione ad aumentato rischio era più alta nei Paesi con popolazioni più anziane (ad es. Giappone, Porto Rico e nella maggior parte dei paesi europei), nei Paesi africani con alta prevalenza di HIV / AIDS (ad es. eSwatini e Lesotho) e nelle piccole isole con alta prevalenza di diabete (ad esempio, Figi e Mauritius). Tra i 1,7 miliardi di individui stimati ad aumentato rischio, gli autori stimano che 0,4 miliardi (range 0,2–0,7) di persone — il 6% circa della popolazione globale — vivono con due o più condizioni che possono influenzare la severità del COVID-19 ; questa percentuale risulta più elevata nelle aree con cittadini d'età più avanzata, come l'Europa e il Nord America. Se nella stima, gli individui di età pari o superiore a 70 anni senza una condizione di base sono considerati a rischio esclusivamente a causa della loro età, la percentuale della popolazione globale a rischio aumenta dal 22% al 24%. Se vengono inclusi tutti gli individui di età pari o superiore a 50 anni senza una condizione di base, la percentuale della popolazione globale a rischio aumenta al 34%, ma questa percentuale varia considerevolmente in base alla regione. Viene stimato che 349 milioni di persone (range 186–787) - il 4% circa della popolazione mondiale - risulta ad alto rischio di COVID-19 grave e richiederebbero il ricovero in ospedale se contagiati. La percentuale di individui ad alto rischio in ogni fascia d'età varia approssimativamente da uno su 900 tra gli individui di età inferiore ai 20 anni fino a uno su cinque tra gli individui di età pari o superiore a 70 anni.

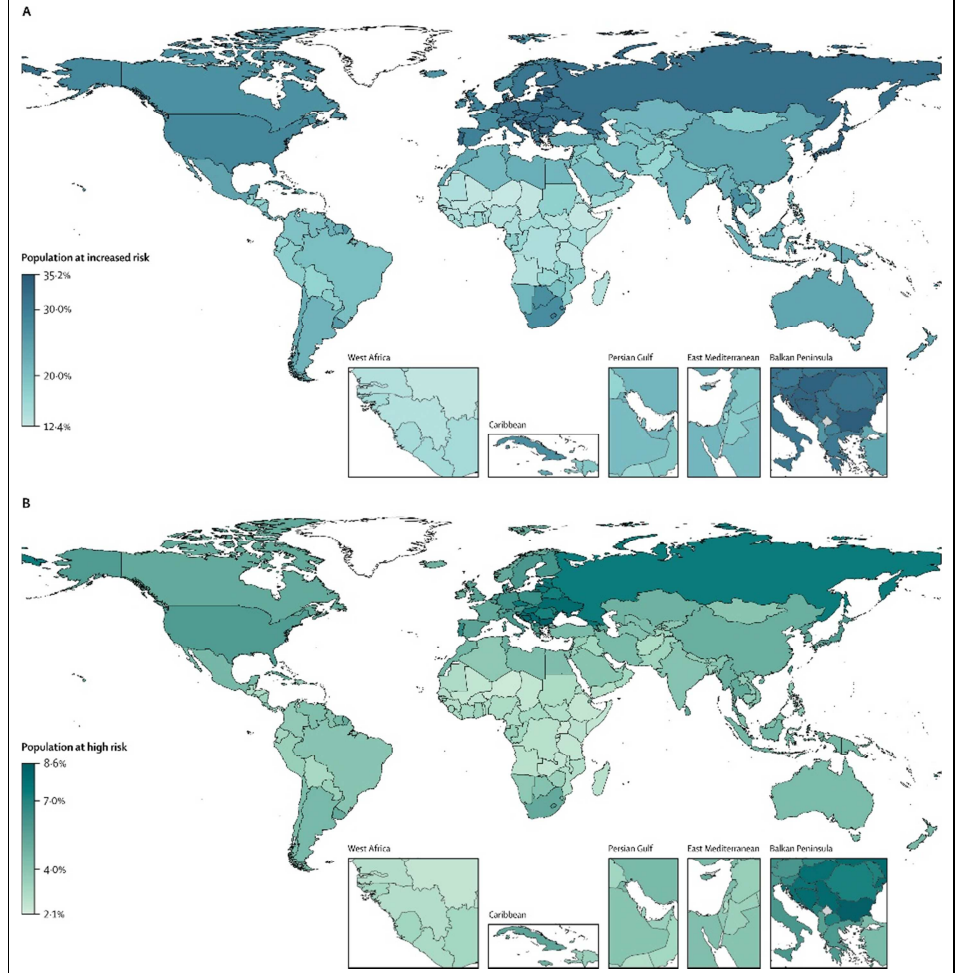
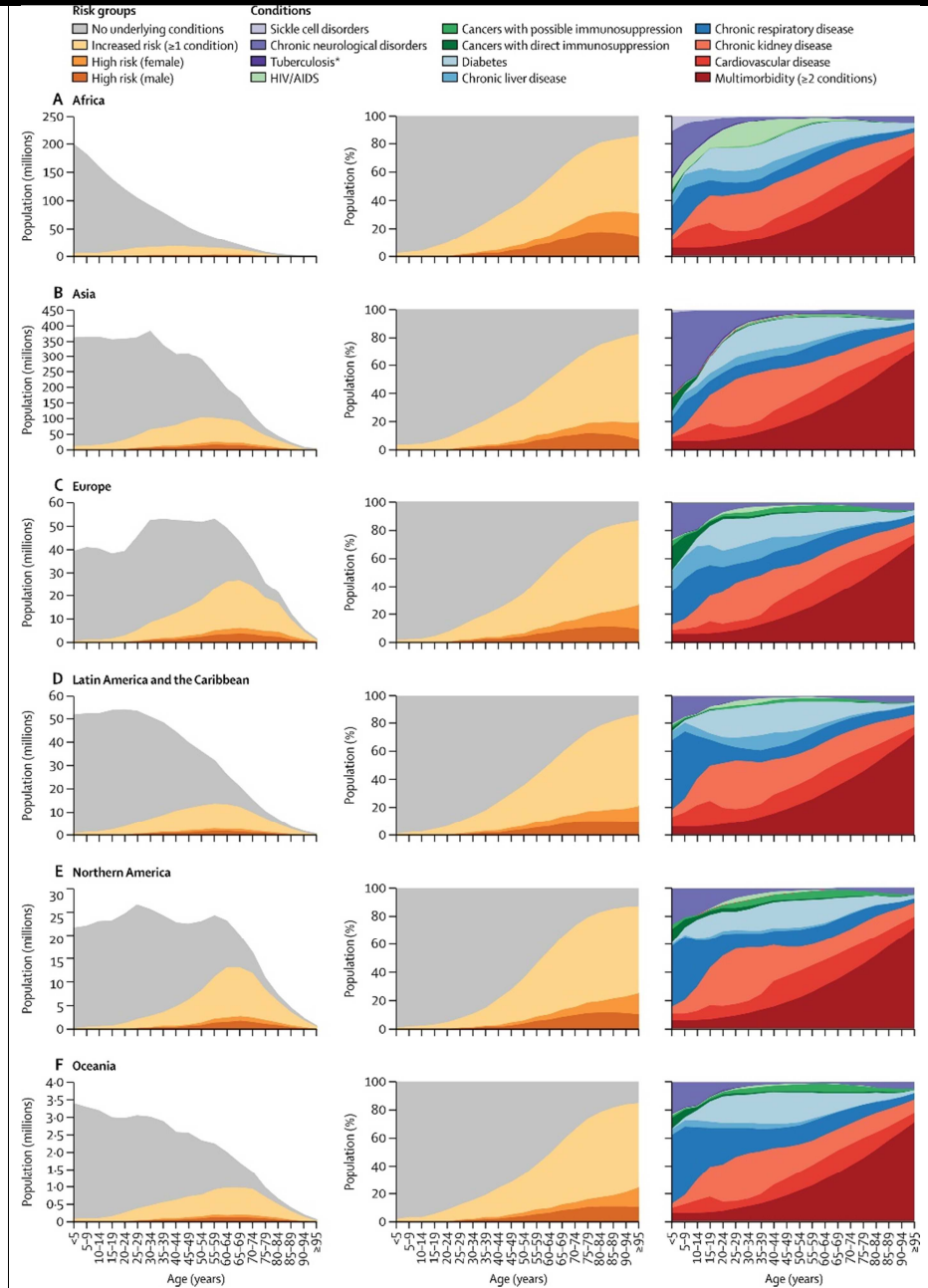


Figure. Proportion of population at increased risk and high risk of severe COVID-19 by country.



**Figure. Number and percentage of population at increased risk and high risk of severe COVID-19 by age and region; and distribution of underlying conditions by age and region**

Each row of graphs presents data for a UN geographical region. The first and second columns show the number of individuals and percentage share of the population, respectively, in each risk group by age, with those at high risk divided into females and males. The third column shows the distribution of the 11 underlying conditions by age, including multimorbidity as a separate category. \*Excludes latent infections.

