

RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

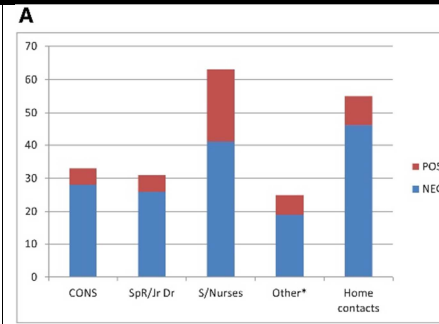
SETTIMANA 22.06-28.06.2020

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

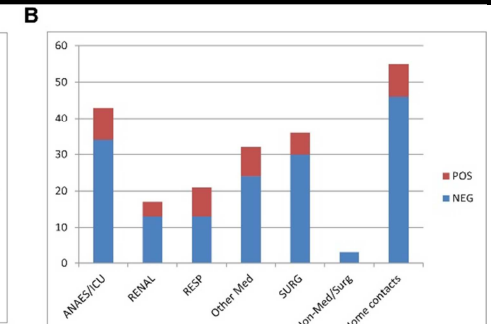
DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Bird P et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30415-1/fulltext	High SARS-CoV-2 infection rates in respiratory staff nurses and correlation of COVID-19 symptom patterns with PCR positivity and relative viral loads	Prevalenza di COVID-19 in una coorte di operatori sanitari sintomatici a Leicester, UK	Lo studio riporta i risultati di una campagna di screening con tampone nasofaringeo per 152 operatori sanitari (età media 38,2 anni) e 55 loro familiari (età media 23,8 anni); sia gli operatori che i contatti erano sintomatici. I risultati hanno mostrato che il più alto tasso di positività all'esame molecolare per SARS-CoV-2 (34,9%) è stato riscontrato tra gli infermieri rispetto ai medici in formazione (15-16%) e altro personale di supporto (24%, compresi gli operatori sanitari ed il personale delle sale operatorie e dell'amministrazione). Da notare che, in questa coorte, il tasso di positività per SARS-CoV-2 dei contatti conviventi (16,4%) è risultato simile a quello del personale non infermieristico. Per quanto riguarda la suddivisione in unità operative del personale, gli operatori dei reparti di pneumologia/malattie respiratorie avevano il tasso di positività maggiore (38,1%), seguito da altre specialità mediche (28,9%), in particolare le unità di dialisi (23,5%) e le unità di terapia intensiva/anestesia (ICU, 20,9%). Si è osservato che la maggior parte degli operatori positivi erano di sesso femminile (n = 29, 61,7%), di etnia asiatica (n = 29, 61,7%) e di età pari o

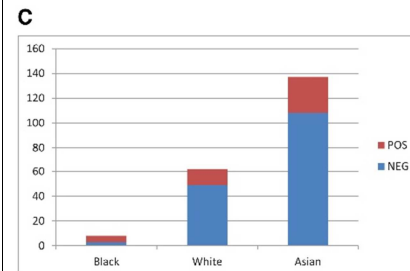
			<p>superiore a 35 anni (n = 31, 66,0%), con almeno 1 sintomo sistemico (ovvero uno qualsiasi tra febbre, cefalea, mialgia o astenia; n = 37, 78,7%); e almeno 1 sintomo respiratorio (ovvero uno qualsiasi tra tosse, mal di gola, dispnea o dolore toracico, n = 41, 87,2%). La durata media dall'inizio dei sintomi alla raccolta dei campioni per questi 47 casi positivi è stata di circa 6 giorni. Gli autori hanno rilevato che il numero di sintomi respiratori era positivamente associato a valori di Cycle threshold più elevati (ovvero cariche virali più basse, p <0,01), mentre un numero crescente di sintomi sistemici era associato in modo significativo con valori di Ct più piccoli (cioè cariche virali più alte, p <0,01). Ciò suggerisce che, in questa coorte, i sintomi sistemici sembrano essere più strettamente associati alla presenza di alte cariche virali, mentre i sintomi respiratori sembrano essere immuno-mediati e potrebbero continuare a persistere durante la clearance virale.</p>
--	--	--	---



	Total	NEG	NEG (%)	POS	POS (%)
STAFF					
CONS	33	28	84.9	5	15.1
SpR/Jr Dr	31	26	83.9	5	16.1
S/Nurses	63	41	65.1	22	34.9
Other*	25	19	76	6	24
Home contacts	55	46	83.6	9	16.4
Totals	207	160		47	



	Total	NEG	NEG (%)	POS	POS (%)
STAFF					
ANAE/ICU	43	34	79.1	9	20.9
RENAL	17	13	76.5	4	23.5
RESP	21	13	61.9	8	38.1
Other Med	38	27	71.1	11	28.9
SURG	30	24	80	6	20
Non-Med/Surg	3	3	100	0	0
Home contacts	55	46	83.6	9	16.4
Totals	207	160		47	



Ethnicity	Total	NEG	NEG%	POS	POS%
Black	8	3	37.50	5	62.50
White	62	49	79.03	13	20.97
Asian	137	108	78.83	29	21.17
Totals	207	160		47	

Figure. (A) Comparing positive and negative SARS-CoV-2 PCR results in frontline staff by role. (B) Comparing positive and negative SARS-CoV-2 PCR results in frontline staff by clinical specialty. (C) Comparing positive and negative SARS-CoV-2 PCR results in HCWs and household contacts by ethnicity.

Mercante G et al
JAMA Otolaryngology–
Head & Neck Surgery

Prevalence of Taste and
Smell Dysfunction in
Coronavirus Disease 2019

Prevalenza di alterazioni
di gusto/olfatto in una
coorte di pazienti COVID-
19

Sono stati analizzati 204 pazienti : 110 [53,9%] di sesso maschile; età media, 52,6 anni. Ventisei pazienti (12,8%) hanno riportato manifestazioni oculari prima della diagnosi. Il tempo mediano dall'inizio delle manifestazioni oculari alla diagnosi di COVID-19 è stato di 6,5 giorni. La riduzione del gusto e / o

<https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2767510>

dell'olfatto era più frequente rispetto agli altri sintomi studiati con questionario I-SNOT-22 ad eccezione della tosse: un totale di 116 pazienti (56,9%) ha riferito riduzione o perdita di gusto e / o olfatto. Nelle ulteriori indagini condotte per studiare il gusto e l'olfatto separatamente, è stato analizzato la percezione soggettiva della gravità del sintomo, con una scala che andava da 0 (nessun problema) a 5 (massima gravità del sintomo) : 113 pazienti (55,4%) hanno avuto una riduzione del gusto (punteggio mediano, 5) e 85 (41,7%) hanno riferito riduzione dell'olfatto (punteggio mediano 5). Ottantadue pazienti (40,2%) hanno riportato entrambi. Una grave riduzione del gusto era presente in 81 pazienti (39,7%), mentre una grave riduzione dell'olfatto era presente in 72 pazienti (35,3%). È stata trovata un'associazione significativa tra congestione nasale e grave riduzione del gusto (OR, 5,17; IC 95%, 1,61-16,67) e olfatto (OR, 6,40; IC 95%, 1,98-20,67). Un totale di 50 su 81 pazienti (61,7%) non presentava ostruzione nasale e 42 su 72 (58,3%) avevano una forte riduzione del gusto e dell'olfatto. È stata anche trovata un'associazione significativa tra rinorrea e grave riduzione dell'olfatto (OR, 7,00; IC al 95%, 1,41-34,65). Un totale di 43 su 72 pazienti (59,7%) non presentava rinorrea ma aveva una forte riduzione dell'olfatto. Una grave riduzione del gusto era più diffusa nelle pazienti di sesso femminile (OR, 3,16; IC al 95%, 1,76-5,67) ed i pazienti con grave riduzione del gusto erano significativamente più giovani rispetto ai pazienti con sintomi assenti o lievi (età media 48,3 vs 55,3 anni; dimensione dell'effetto, 0,50; IC 95%, 0,21-0,78). Allo stesso modo, una grave riduzione dell'olfatto era più diffusa nelle pazienti di sesso femminile (OR, 2,58; IC al 95%, 1,43-4,65) ed i pazienti con grave riduzione dell'olfatto erano significativamente più giovani rispetto ai pazienti con sintomi assenti o lievi (età media 45,2 vs 56,6 anni; dimensione dell'effetto, 0,85; IC al 95%, 0,55-1,15). Non è stata osservata alcuna associazione significativa tra l'abitudine tabagica ed una grave riduzione del gusto (OR 0,95; IC 95%, 0,53-1,71) e / o olfatto (OR 0,65; IC 95%, 0,35-1,21).

<p>Rickman HM et al</p> <p>CID</p> <p>https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa816/5860253</p>	<p>Nosocomial transmission of COVID-19: a retrospective study of 66 hospital-acquired cases in a London teaching hospital</p>	<p>Incidenza di casi di COVID-19 a trasmissione nosocomiale in un ospedale di Londra, UK</p>	<p>Dei 435 casi di pazienti ricoverati per COVID-19 PCR positivi tra il 2 marzo ed il 12 aprile 2020, 47 (11%) rientravano nella definizione di trasmissione nosocomiale certa (insorgenza dei sintomi 14 giorni o più dopo il ricovero), con un ulteriore 19 (4%) che rientravano nei criteri di una trasmissione nosocomiale probabile (insorgenza dei sintomi 7 giorni o più dopo il ricovero). L'insorgenza dei sintomi per questi 66 casi acquisiti in ospedale si è verificata dopo una mediana di 26 giorni dal ricovero. L'età media dei casi a trasmissione nosocomiale era di 70 anni, rispetto ai 65 (50-79) dei casi con trasmissione comunitaria (p = 0,06.) Tra il 2 e il 30 marzo, i casi a trasmissione nosocomiale costituivano il 21% di tutti i casi; nelle due settimane successive questo valore è sceso al 7%. Dei 66 casi acquisiti in ospedale, 36 (55%) sono stati identificati essere transitati nella stessa stanza di un paziente con COVID-19, per un lasso di tempo compatibile con il contagio. Altri nove (14%) non avevano avuto contatti con pazienti COVID-19 nella stessa stanza, ma avevano contatti nello stesso reparto. Per i restanti 21 (32%) non è stato possibile risalire ad un certo caso indice. Tra i 36 casi con un possibile caso indice nella stessa stanza, 22 (61%) dei casi indice a loro volta avevano contratto il COVID-19 mediante trasmissione nosocomiale. Dopo tre settimane di follow-up, erano stati dimessi 37 (56%) dei pazienti con COVID-19 a trasmissione nosocomiale, cinque (8%) erano ancora ricoverati e 24 (36%) erano deceduti, una media di otto giorni dopo l'esordio dei sintomi.</p>
---	---	--	--

			<p>The chart displays the daily number of COVID-19 cases, categorized by acquisition type. Community-acquired cases (blue) show a significant peak in late March, reaching nearly 30 cases per day. Hospital-acquired cases (red) are more sporadic, with a notable peak in early March. A series of interventions, indicated by a dark grey bar at the top, begins on March 3 and continues through April 1, coinciding with a decline in the overall number of cases.</p>
<p>Montero-Baladia M et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30386-</p>	<p>Etoposide treatment adjunctive to immunosuppressants for critically ill COVID-19 patients</p>	<p>Risultati preliminari, monocentrici, su efficacia dell'etoposide in pazienti con forma severa di COVID-19</p>	<p>L'etoposide è un potente soppressore selettivo di cellule T e monociti attivati che riduce la produzione di citochine infiammatorie. Data la sua efficacia nel contrastare gli stati infiammatori, essenzialmente mirando ai monociti e alle cellule T attivate e spegnendo la tempesta citochinica, gli autori propongono il suo utilizzo nei pazienti con COVID-19 in condizioni critiche. In questo centro, ai pazienti con COVID-19 grave è stato somministrato un trattamento « standard of care » costituito da supporto di ossigeno, lopinavir/ritonavir, enoxaparina, metilprednisolone e inibitori dell'interleuchina. Ai pazienti che</p>

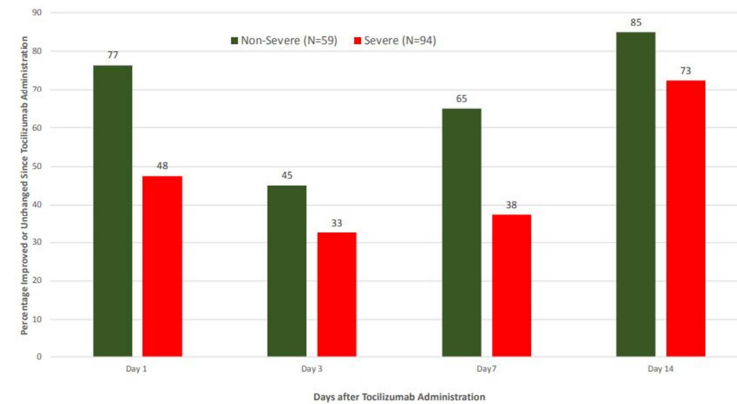
[8/fulltext](#)

non hanno risposto a un ciclo di 3 giorni di metilprednisolone più tocilizumab (inibitore dell'IL-6) o anakinra (inibitore dell'IL-1) è stato offerto il trattamento con etoposide. Tredici pazienti hanno ricevuto etoposide (50-150 mg / m²) su 709 pazienti COVID-19 ricoverati per COVID-19 durante il periodo di studio (dal 2 marzo al 10 aprile 2020). Complessivamente, 412/709 hanno sviluppato ARDS (58,1%), di cui 169 hanno ricevuto metilprednisolone più tocilizumab (23,8%). Due dei 13 pazienti trattati con etoposide sono stati esclusi dall'analisi perché erano già intubati. Sono stati inclusi quindi un totale di 11 pazienti, 9 maschi e 2 femmine, con un'età media di 58 anni. Il rapporto PaO₂ / FiO₂ mediano era 98 ; dopo il trattamento con etoposide, il rapporto PaO₂ / FiO₂ è migliorato in media del 195%. Tre pazienti hanno necessitato di ventilazione meccanica invasiva. Nove pazienti si sono completamente ripresi e sono stati dimessi. Due pazienti sono deceduti a causa di complicanze trombotiche: la paziente n. 4 ha presentato un marcato miglioramento della funzionalità respiratoria consentendo l'estubazione ma ha sviluppato un grave ictus ischemico (l'ecocardiogramma ha rilevato la presenza di un trombo nell'atrio destro), 2 giorni dopo l'interruzione della ventilazione ed è deceduta 16 giorni dopo il ricovero. Il paziente n. 5 si era invece ripreso da una grave ARDS con severa leucopenia ed era stato dimesso dall'ICU ma è deceduto improvvisamente il giorno 24 dal ricovero, presumibilmente a causa di un'embolia polmonare (l'autopsia non è stata eseguita). Questi risultati preliminari su 11 pazienti hanno mostrato la sicurezza e l'efficacia dell'etoposide come trattamento di salvataggio aggiuntivo per i pazienti con COVID-19 in condizioni critiche precedentemente trattati con corticosteroidi e inibitori dell'interleuchina.

			<p>PO2/FiO2</p> <p>Hospital stay (days)</p> <p>— PATIENT 1 — PATIENT 2 — PATIENT 3 — PATIENT 4 — PATIENT 5 — PATIENT 6 — PATIENT 7 — PATIENT 8 — PATIENT 9 — PATIENT 10 — PATIENT 11</p> <p>In coloured boxes: day of administration of etoposide. Dotted line represents patients intubated and under mechanical ventilation. Unbroken line represents non-intubated patients.</p>
<p>Price CC et al</p> <p>Chest</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220316706</p>	<p>Tocilizumab treatment for Cytokine Release Syndrome in hospitalized COVID-19 patients: survival and clinical outcomes</p>	<p>Ampia case series su pazienti con COVID-19 trattati con tocilizumab</p>	<p>Durante un periodo di osservazione di 21 giorni, sono stati ricoverati 239 pazienti COVID-19, con 104 (44%) che presentavano una forma severa di malattia. Tra i 239 pazienti, l'età media era di 64 anni; Il 36% e il 19% erano di etnia afroamericana ed ispanica, rispettivamente. 153 (64%) pazienti sono stati trattati con tocilizumab. I pazienti con malattia severa e quelli con malattia non grave non differivano significativamente per età, sesso o numero di comorbidità. Quelli con malattia grave avevano, tuttavia, livelli di PCR e IL-6 più elevati al momento del ricovero ed un più alto tasso di anomalie allo studio radiologico del torace. Rispetto ai pazienti non gravi, i pazienti gravi avevano maggiori probabilità di ricevere tocilizumab (90% vs 44%; $p < 0,001$) e hanno ricevuto la dose di tocilizumab prima rispetto ai pazienti non gravi (2 vs 3 giorni dal ricovero; $p < 0,001$). Considerando la popolazione nel suo insieme, la sopravvivenza a 14 giorni è risultata pari all'86%, con una differenza significativa tra pazienti con forma severa e quelli</p>

con forma lieve (78% vs 93%, $p < 0.001$). Per i pazienti trattati con tocilizumab, invece, la sopravvivenza a 14 giorni è risultata dell'87%, senza mostrare differenze significative tra i pazienti con forma severa e non (83% vs 91%; $p = 0,11$). La ventilazione meccanica è stata necessaria per 48 (31%) dei pazienti trattati con tocilizumab, con una mediana di tempo in ventilazione meccanica di 5,5 giorni ; la loro sopravvivenza è risultata pari al 75%. Nei pazienti trattati con tocilizumab, l'ossigenazione è risultata migliorata dopo 14 giorni di follow-up, ma poco nei primi 3-4 giorni. Sono stati osservati pochi effetti collaterali correlati alla somministrazione di tocilizumab : sei pazienti hanno presentato neutropenia post-trattamento, quattro pazienti hanno presentato episodi di batteriemia (nessuno di questi aveva neutropenia e la batteriemia si è verificata >10 giorni dopo la somministrazione di tocilizumab).

Figure 3A: Oxygenation status relative to pre-tocilizumab administration over 14 days (N=153)*



Throughout the 14 days after tocilizumab administration, the proportion whose oxygenation levels improved or remained the same initially declined, but more so in severe patients, followed by steady improvements in both groups

Lombardi A et al
Clinical Microbiology and

Characteristics of 1,573 healthcare workers who underwent nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 in

Studio epidemiologico su operatori sanitari in un centro di Milano

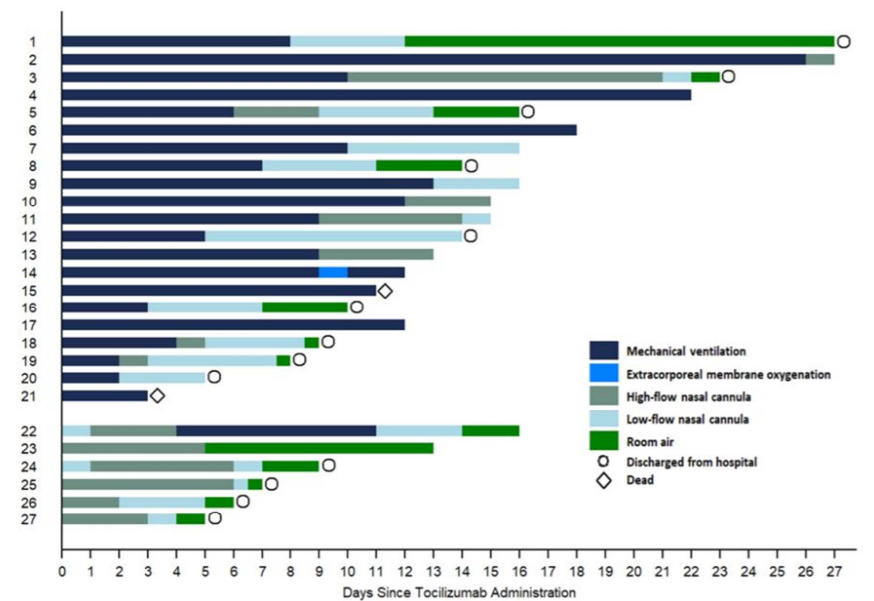
Nel periodo dal 24 febbraio al 31 marzo 2020 1.573 operatori sanitari, 1.010 donne (64,2%) e 563 uomini (35,8%), hanno eseguito almeno un primo tampone rinofaringeo per la rilevazione di SARS-CoV-2. L'età media era di 44,5 anni e la maggioranza (1.104 / 1.573, 70,2%) erano medici (compresi i

<p>Infection</p> <p>https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30354-2/fulltext</p>	<p>Milano, Lombardy, Italy</p>		<p>medici in formazione specialistica) o infermieri/ostetriche. Un terzo delle donne (343/1010) e un quarto degli uomini (137/563) hanno riferito di aver avuto almeno un sintomo compatibile con COVID-19 al momento del test o in seguito. La maggioranza (1.224 / 1.573, 77,8%) ha eseguito solo un test, mentre 350 / 1.573 individui (22,2%) ne hanno effettuato più di uno (da due a sette). La prevalenza complessiva dei lavoratori con almeno un test positivo è stata dell'8,8% (138 / 1.573, IC al 95%: 7,5-10,3%). A seconda della mansione, la prevalenza variava dall'8,0% (13/162, assistenti sociosanitari) al 10,5% (61/582, medici). Al momento del primo test positivo, 28 lavoratori su 139 positivi (20,1%) non presentavano sintomi; di questi, 11 hanno sviluppato sintomi nelle settimane successive. Pertanto, per tutto il periodo dal 24 febbraio al 22 maggio, 17 operatori asintomatici sono risultati positivi all'esame molecolare, con una percentuale finale di asintomatici tra i test positivi del 12,2% (17/139). In una analisi multivariata, i predittori più forti di un test positivo sono risultati le alterazioni del gusto e dell'olfatto (OR = 76,9) e le febbre (OR = 9,12), seguite da mialgie, astenia, sintomi oculari e dispnea (OR che vanno da 2,15 a 5,78). Tra i 139 operatori positivi, 100 (71,9%) erano già positivi al primo test, mentre 39 (28,1%) erano risultati negativi al primo test e sono risultati positivi in un test successivo. Il tempo mediano dal primo test positivo a un test negativo è stato di 27 giorni (IC al 95%: 24-30). I lavoratori ancora positivi dopo 30 e 60 giorni erano rispettivamente 55/139 (39,6%) e 10/139 (7,2%). Una minoranza di operatori sanitari (81 / 1.537, 5,3%) ha riferito di aver avuto un contatto con una persona infetta fuori dall'ospedale (parenti, colleghi o amici) ; di questi, 12/81 (14/81, 8,7%) sono risultati positivi.</p>
<p>Hubiche T et al</p> <p>Lancet Infectious Diseases</p>	<p>Negative SARS-CoV-2 PCR in patients with chilblain-like lesions</p>	<p>Associazione tra COVID-19 ed eritema pernio</p>	<p>Gli autori hanno condotto uno studio prospettico su pazienti con sospetto COVID-19 che presentavano anche manifestazioni cutanee , tra il 9 e il 17 aprile 2020. Sono stati arruolati 40 pazienti (21 [53%] femmine) con lesioni tipo eritema pernio (« geloni »). La maggior parte dei pazienti era giovane, con un'età media di 22 anni (range 12–67). 26 (65%) pazienti sono stati</p>

<p>https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30518-1/fulltext</p>			<p>testati con tampone ed esame molecolare per SARS-CoV-2 e tutti i pazienti sono stati testati per anticorpi specifici per SARS-CoV-2. 24 (60%) pazienti hanno riportato contatti con una persona sospettata di avere COVID-19. Nessun paziente è risultato positivo al tampone effettuato al momento della consultazione ; tuttavia, la sierologia per COVID-19 è risultata positiva in 12 (30%) pazienti: sette avevano solo anticorpi IgA, tre avevano solo anticorpi IgG, uno aveva sia IgM che IgG e uno avevano sia IgA che IgG. Questa percentuale è marcatamente superiore a quella osservata nell'area di Nizza, dove si trova il centro che ha effettuato lo studio (stimata al 3,4%). Gli autori concludono che le lesioni tipo eritema pernicio potrebbero essere associate a infezione da SARS-CoV-2 lieve o asintomatica; è presumibile che la maggior parte dei pazienti che presentano lesioni simili possano risultare negativi al tampone nasofaringeo.</p>
<p>Minuz P et al</p> <p>Clinical Microbiology and Infection</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20303529?via%3Dihub</p>	<p>High rate of pulmonary thromboembolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia</p>	<p>Alta incidenza di embolia polmonare in una coorte di pazienti con COVID-19</p>	<p>Durante una settimana, tra il 30 marzo e il 6 aprile 2020, tutti i pazienti ad alto rischio di embolia polmonare ricoverati nell'unità COVID-19 del centro autore dello studio sono stati sottoposti ad angio-TC del torace. I pazienti sono stati considerati ad alto rischio se presentavano polmonite causata da SARS-CoV-2, insufficienza respiratoria ed un valore di d-dimero pari o superiore a 5 volte il limite di riferimento superiore. Durante il periodo di studio, dieci pazienti sono stati sottoposti ad angio-TC : in 6 di questi è stata rilevata embolia polmonare, tutti con valori di D-dimero >10000 µg/L e un rapporto PaO2/FIO2 <150. Coerentemente con la diagnosi di polmonite virale, in tutti e sei i pazienti l'esame TC ha mostrato opacità a vetro smerigliato bilaterali distribuite perifericamente e aree di consolidamento nei segmenti posteriore-basale. In tutti i pazienti sono stati rilevati anche difetti di riempimento multipli che coinvolgono rami lobari o segmentari e subsegmentali delle arterie polmonari con allargamento dei vasi subsegmentali. Questi reperti erano bilaterali in quattro pazienti. Quattro pazienti su sei erano maschi e l'età media era di 75 anni (range 55-86). Nessuno dei pazienti aveva una storia precedente di eventi tromboembolici,</p>

			<p>quattro avevano una storia di ipertensione arteriosa e solo uno aveva un fattore di rischio rilevante per malattie tromboemboliche (cancro). Il tempo medio tra l'insorgenza dei sintomi di COVID-19 ed il ricovero in ospedale è stato di 12 giorni (intervallo, 9-16 giorni) mentre il tempo medio tra il ricovero in ospedale e la diagnosi di embolia polmonare è stato di 9,3 giorni (intervallo, 5-17 giorni). Nel giorno in cui è stata diagnosticata l'embolia polmonare, il rapporto PaO₂ / FIO₂ era <150 in tutti i pazienti; la conta dei leucociti variava tra 5970–31480/μL.</p>
<p>Jordan SC et al</p> <p>CID</p> <p>https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa812/5861638</p>	<p>Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia</p>	<p>Report su uso di tocilizumab nel trattamento dei pazienti con forma severa di COVID-19</p>	<p>Tra il 13 marzo ed il 1 aprile 2020, un totale di 27 pazienti ricoverati per COVID-19 hanno ricevuto una singola dose di tocilizumab. Di questi, 21 erano in ventilazione meccanica il giorno della somministrazione e 6 stavano ricevendo supplementazione di ossigeno tramite cannula nasale. Ventitre pazienti erano di sesso maschile (85%). Sebbene la maggior parte dei pazienti fosse di età avanzata (mediana: 63 anni; IQR: 51-75 anni), c'erano sei pazienti di età inferiore ai 50 anni nella popolazione in studio, di cui quattro avevano iniziato ventilazione meccanica prima della somministrazione di tocilizumab. Diciassette pazienti (63%) presentavano almeno una comorbidità, la più comune delle quali era l'ipertensione (12/17; 71%). Il numero mediano di giorni in ospedale prima della somministrazione di tocilizumab era pari a 2. Tutti i pazienti hanno ricevuto azitromicina e 26/27 hanno ricevuto idrossiclorochina. Nella popolazione in esame, la PaO₂ mediana al momento della somministrazione del farmaco era 86 mmHg (IQR: 71-172 mm Hg), la FiO₂ mediana era del 60% (IQR: 50-80%) ed il rapporto PaO₂ / FiO₂ mediano era 161 (IQR: 113-253). Dei 21 pazienti che richiedevano ventilazione meccanica al momento della somministrazione di tocilizumab, 15 sono stati estubati dopo 8 giorni (IQR: 4-10 giorni). Nove pazienti sono stati dimessi dall'ospedale in media 14 giorni dopo la somministrazione del farmaco (IQR: 9-16). Due pazienti sono deceduti il giorno 3 e il giorno 11 dopo tocilizumab. Per quanto concerne gli indici di flogosi, è stata osservata una significativa riduzione della PCR 72 ore dopo la</p>

somministrazione del tocilizumab (pre-tocilizumab: mediana 160 mg /L vs post-tocilizumab: mediana 20 mg / L; $p < 0,001$) . Quattro pazienti, tutti sottoposti a ventilazione meccanica durante la somministrazione di tocilizumab, non hanno mostrato una netta riduzione della PCR. Di questi, due pazienti sono deceduti e uno ha richiesto una prolungata ventilazione meccanica (26 giorni), ma alla fine è stato estubato. Il quarto ha necessitato di ventilazione meccanica per soli due giorni. Non sono stati osservati casi di neutropenia a seguito della somministrazione di tocilizumab ; un paziente ha sviluppato trombocitopenia nove giorni dopo la somministrazione di tocilizumab. In conclusione, l'esperienza degli autori con tocilizumab suggerisce che il trattamento mirato ad interrompere la tempesta citochinica con inibitore dell'IL6R può portare a miglioramento clinico, recupero dall'insufficienza respiratoria e riduzione della mortalità.



<p>Lopez L & Rodò X</p> <p>Nature human behavior</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41562-020-0908-8</p>	<p>The end of social confinement and COVID-19 re-emergence risk</p>	<p>Modello matematico su andamento epidemia di COVID-19 in base a mantenimento delle misure di distanziamento sociale</p>	<p>Lo studio intende valutare gli effetti di diversi scenari nella gestione delle misure di contenimento ; gli scenari sono calcolati partendo dai dati epidemiologici della Spagna. Uno scenario di deconfinamento graduale (Fig. 1) in cui la quota di popolazione cui vengono allentate le misure del lockdown è superiore del 50% rispetto alla quota di popolazione che mantiene tali norme, mostra una costante e mantenuta riduzione del numero di contagi durante la fase di lockdown, per riprendere la crescita con un secondo picco che si verifica tanto più in avanti quanto più sono prolungate le misure di lockdown. Questo, ovviamente, è frutto di un modello puramente teorico, in cui tutti gli individui sono considerati pienamente suscettibili all'infezione, e quindi si presume che non stiano usando alcuna misura di distanziamento sociale o alcun DPI. Come riportato dagli autori, inoltre, non è stata ipotizzata alcuna stagionalità dell'epidemia (ovvero, il potenziale effetto del clima non è stato considerato). Nel modello proposto, come detto, il secondo picco è tanto più tardivo quanto più è stato prolungato il lockdown : ad esempio, nel caso di un lockdown durato 30 giorni, il secondo picco viene previsto a metà settembre con oltre 10 milioni di casi. Al contrario, un periodo di lockdown di 60 giorni implica un secondo picco a dicembre mentre un lockdown di 90 giorni posticiperebbe il picco al 2021.</p> <p>Il secondo scenario analizzato (Fig. 2) prevede che circa il 50% della popolazione (idealmente gli individui meno a rischio) vengano immediatamente « dispensati » dalle misure di lockdown mentre il restante 50% della popolazione vede un graduale allentamento delle misure come nel primo scenario. In questo scenario « misto », ipotizzando una durata di lockdown di 45 giorni, il secondo picco viene molto anticipato, andando addirittura a cadere a metà agosto, con 6 milioni di casi previsti. È interessante notare che i picchi previsti in questo modello, seppur più precoci, siano caratterizzati da un numero di casi minore rispetto a quelli del primo modello. Sono stati quindi studiati gli effetti dell'utilizzo dei DPI da</p>
---	---	---	--

			<p>parte della popolazione e del distanziamento sociale sulla trasmissibilità della malattia (β). La percezione del pericolo - esemplificata da un impatto minore o maggiore su β - mostra in genere una diminuzione del tempo, andando a mimare una riduzione della consapevolezza delle persone col passare del tempo. Le simulazioni mostrano ampia correlazione tra uso di DPI e seconde ondate epidemiche : in particolare, mancanza di uso/consapevolezza dei DPI porterebbe a ondate epidemiche precoci e molto intense. Al contrario, un uso anche moderato di DPI ha un impatto importante nel ridurre l'ampiezza delle successive ondate. Infine, gli autori hanno anche analizzato la possibile durata dell'immunità fornita dalla malattia per valutare l'effetto che essa può avere sulla seconda ondata. Nel modello che prevede il mantenimento dell'immunità per 60 giorni, si riduce di circa il 25% l'intensità del secondo picco. La durata dell'immunità influisce inoltre sul periodo di tempo durante il quale si possono manifestare « ondate di ritorno » : se con una immunità di 4 mesi tale periodo è pari a 12 mesi, un'immunità di un anno ridurrebbe tale periodo a 6 mesi. In conclusione, questo studio mostra l'efficacia e l'importanza rivestita dalle misure di contenimento adottate nei Paesi colpite dalla pandemia di COVID-19 (in questo caso, la Spagna) ; in tutti i modelli viene previsto un secondo picco epidemico, il cui periodo di picco viene però influenzato dalle misure di distanziamento e dall'uso dei DPI.</p>
--	--	--	--

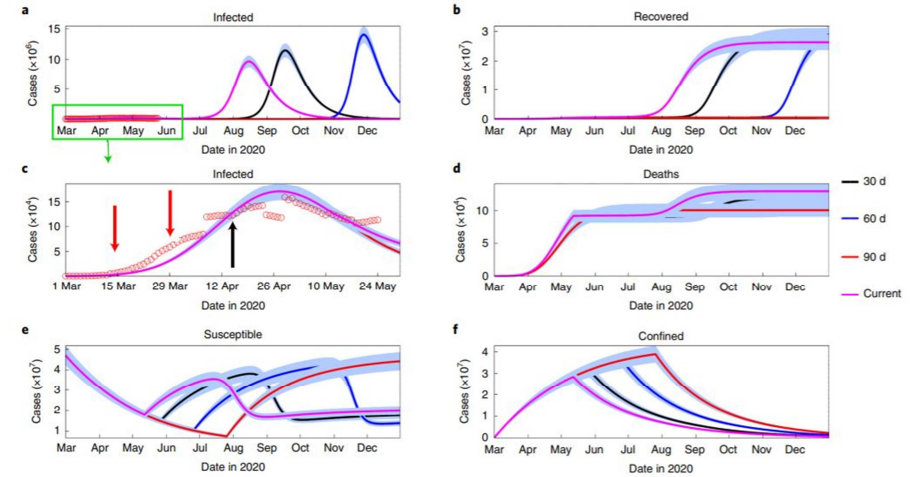


Fig. 1 | Gradual deconfinement scenario for Spain from the peak in active cases. This scenario implements a gradual deconfinement rate of 50% higher than the confinement rate. a,b,d–f, Temporal dynamics for Spain for the active cases (a), recovered population (b), deaths (d), susceptible population (e) and confined population (f) after 30 (black), 60 (blue) and 90 (red) d of confinement. The simulations in a–f were generated with data up to 30 April. The ‘current’ scenario denotes the epidemic evolution simulated in Spain with the updated observed data (I, D, R) up to 25 May. c, A zoom visualization of the initial epidemic evolution in a; red circles in a and c are the reported data. The lockdown duration was 30 d since the peak in active cases (29 April 2020). Gradual deconfinement took place from 30 May, 30 June and 30 July, respectively; red arrows indicate the lockdown dates and black arrow denotes the lockdown lift. The ‘current’ scenario liberates the population on 14 May, exactly a month after the lifting of the established lockdown. 95% CI is plotted as a light blue shaded area for each population.

			<p>Fig. 2 Abrupt-gradual deconfinement scenario for Spain from the peak in active cases. This scenario combines an abrupt deconfinement of 50% of the confined population and a subsequent gradual rate of deconfinement (10% higher than the confinement rate). a, b, d-f, The dynamics estimated for Spain in terms of the active cases (red circles are the reported data) (a), recovered population (b), deaths (d), susceptible population (e) and protected population (f) after 45 (black), 60 (blue) and 75 (red) d of confinement. c, A zoomed-in visualization of the initial epidemic evolution in a; red arrows indicate the lockdown (partial, total) dates and black arrow denotes the lockdown lift. The data used in all simulations are up to 29 April 2020 (25 May 2020 for the 'current' scenario), the date from which the sudden deconfinement of 50% of the confined population is made. Gradual deconfinement release of the population is on 30 May, 30 June and 30 July, respectively. The lockdown time is counted from 14 March, the date when the first mobility restrictions in Spain were imposed.</p>
<p>Matar R et al</p> <p>CID</p> <p>https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa828/5861636</p>	<p>Clinical Presentation and Outcomes of Pregnant Women with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>Review su outcome di COVID-19 in donne in stato di gravidanza</p>	<p>Sono stati inclusi nella revisione 24 studi: l'età materna variava dai 25 ai 34 anni e l'età gestazionale all'ammissione variava dalle 30 alle 40 settimane. La febbre è risultato il sintomo più frequentemente riportato, osservato nel 62,9% (IC 95%: 0,477 - 0,759, I2 = 47,24%) al momento del ricovero, seguito da tosse nel 36,8% delle pazienti (IC 95%: 0,253 - 0,500, I2 = 29,31%) e mal di gola nel 22,6% [IC 95%: 0,078, 0,502, I2 = 27,92%]. I sintomi riportati meno frequentemente includevano dispnea (15,7% [IC 95%: 0,067 - 0,328, I2 = 23,46%]) e diarrea (15,6% [IC 95%: 0,075 - 0,295, I2 = 0%]).</p> <p>Complessivamente, il 19,7% aveva almeno una malattia coesistente : le comorbidità riportate più di frequente includono ipotiroidismo, infezione da virus dell'epatite B, ipertensione, diabete gestazionale e BPCO. La linfocitopenia era presente in 36 pazienti con una proporzione aggregata del</p>

50% (IC 95%: 0,331 - 0,669, I2 = 39,44%) e non sono stati identificati casi di leucopenia. Neutrofilia, invece, è stata riportata nel 67,8% delle pazienti (IC 95%: 0,478 - 0,829, I2 = 0%). Oltre la metà delle pazienti presentava livelli elevati di PCR, con una proporzione aggregata del 57% (IC 95%: 0,454 - 0,678, I2 = 0%, con un range tra 2,975 e 32,28 mg/L). Delle 136 scansioni TC torace eseguite al momento del ricovero, il 98% ha rivelato presenza di reperti patologici :il pattern più comunemente osservato era l'opacità a vetro smerigliato (GGO), presente nell'81,7% dei pazienti (IC al 95%: 0,701, 0,895, I2 = 0%). Degli 82 pazienti che presentavano GGO, 52 pazienti presentavano GGO bilaterale e 10 pazienti presentavano GGO unilaterale. La maggior parte delle pazienti ha effettuato un taglio cesareo, con un tasso del 76,3% (IC al 95%: 0,658 - 0,842, I2 = 10,24%). 45 pazienti hanno ricevuto terapia antivirale (67,5%; IC 95%: 0,484 - 0,821, I2 = 33,44%). L'ossigenoterapia, attraverso cannula nasale o maschera facciale, è stata somministrata in 36 pazienti (73,1%; IC 95%: 0,391 - 0,920, I2 = 57,64%). Quindici pazienti hanno ricevuto corticosteroidi (50,5%; IC 95%: 0,285 - 0,723, I2 = 30,81%). Due pazienti hanno richiesto intubazione e ventilazione meccanica a causa di insufficienza multiorgano. Tutti gli studi inclusi hanno riportato mancanza di contatto tra le madri e i neonati. Trentuno dei 94 neonati sono nati pretermine (<37 settimane) (37,7%; IC 95%: 0,269 - 0,500, I2 = 10,77%). Due neonati sono risultati positivi per COVID-19 (11,5% [IC 95%: 0,067 - 0,192, I2 = 0]). Entrambi i neonati sono nati da parto cesareo. Il punteggio Apgar a 1 minuto era 8,811 (IC 95%: 8,382 - 9,240; I2 = 88,87%) e a 5 minuti era 9,516 (IC 95%: 9,136 - 9,895; I2 = 82,91%). Inoltre, negli studi analizzati, non si è verificata alcuna grave asfissia neonatale in nessuno dei neonati. Sono stati segnalati tre decessi tra i neonati; le loro rispettive età erano 34 settimane, 31 settimane e 30 settimane. L'ammissione in unità di terapia intensiva neonatale si è verificata nel 63,7% (IC 95%: 0,378 - 0,835, I2 = 29,38%) dei pazienti. Il tasso di mortalità fetale è risultato dell'11,7% (IC al 95%: 0,068 - 0,192; I2 = 0%). In conclusione, la meta-analisi mostra che le

			<p>donne in gravidanza con COVID-19 hanno caratteristiche cliniche e risultati simili a quelli delle donne non in stato di gravidanza e sembrano esserci poche evidenze di trasmissione verticale. Tuttavia, rispetto alla popolazione in gravidanza senza infezione da SARS-CoV-2, le donne infette hanno presentato un rischio maggiore di parto cesareo e parto pretermine.</p>
<p>Tan T et al</p> <p>Lancet Diabetes & Endocrinology</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30216-3/fulltext</p>	<p>Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19</p>	<p>Associazione tra livelli sierici di cortisolo e mortalità in pazienti con COVID-19</p>	<p>Studio multicentrico condotto in tre ospedali universitari di Londra, su pazienti ricoverati con sospetto COVID-19. Durante il periodo di studio (dal 9 marzo al 22 aprile 2020), sono stati ricoverati 621 pazienti con sospetto COVID-19 con almeno un dosaggio del cortisolo durante il loro ricovero. Sono stati quindi esclusi i pazienti con iposurrenalismo preesistente, trattamento concomitante con glucocorticoidi sistemici o che avevano cortisolo misurato come parte di un test diagnostico. Dopo queste esclusioni, una coorte di 535 pazienti è risultata disponibile per l'analisi. A 403 pazienti è stato diagnosticato COVID-19 sulla base di un risultato positivo dell'esame molecolare da tampone rinofaringeo (356 pazienti [88%]) o di un forte sospetto clinico e radiologico di COVID-19, nonostante negatività del tampone (47 [12%] pazienti). Nel gruppo di pazienti con COVID-19, l'età media dei pazienti era di 66,3 anni e 240 (59,6%) erano di sesso maschile. Le comorbidity più frequenti erano : ipertensione (191 [47,4%] pazienti), diabete (160 [39,7%] pazienti), malattie cardiovascolari (94 [23,3%] pazienti), insufficienza renale cronica (50 [12,4%] pazienti) e neoplasia attiva (38 [9,4%] pazienti). 112 (27,8%) pazienti con COVID-19 sono deceduti durante il periodo di studio, rispetto a 9 (6,8%) pazienti senza COVID-19 (p <0,0001). La concentrazione mediana di cortisolo nel gruppo di pazienti con COVID-19 era di 619 nmol/L [IQR 456-833] rispetto a 519 nmol/L [378-684] nel gruppo di pazienti che non avevano COVID-19 (p <0,0001). L'analisi multivariata ha mostrato che un raddoppio della concentrazione di cortisolo era associato ad un aumento del 42% del rischio di mortalità. I pazienti con COVID-19 la cui concentrazione di cortisolo plasmatico al basale era uguale o inferiore a 744 nmol/L (268 pazienti [67%])</p>

hanno avuto una sopravvivenza mediana di 36 giorni; mentre i pazienti con COVID-19 il cui valore di cortisolo era superiore a 744 nmol/L (135 pazienti [33%]) hanno avuto una sopravvivenza mediana di 15 giorni (log-rank $p < 0,0001$). A giudizio degli autori, lo studio ha dimostrato che i pazienti con COVID-19 presentano una adeguata risposta allo stress mediante un rialzo del cortisolo, senza mostrare nella fase acuta segni di iposurrenalismo.

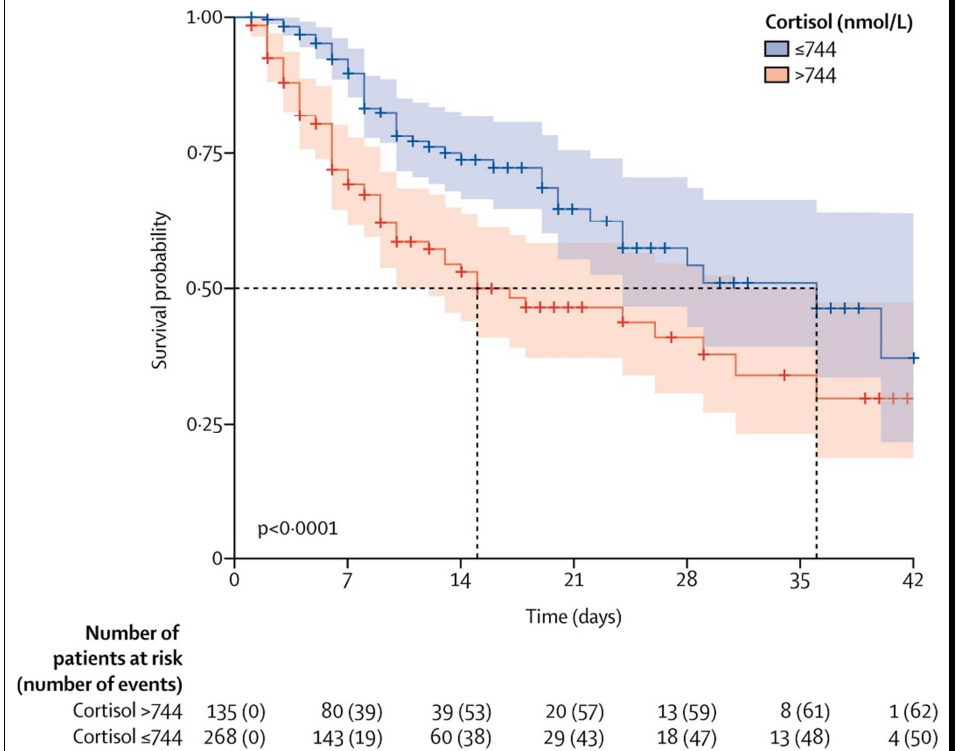
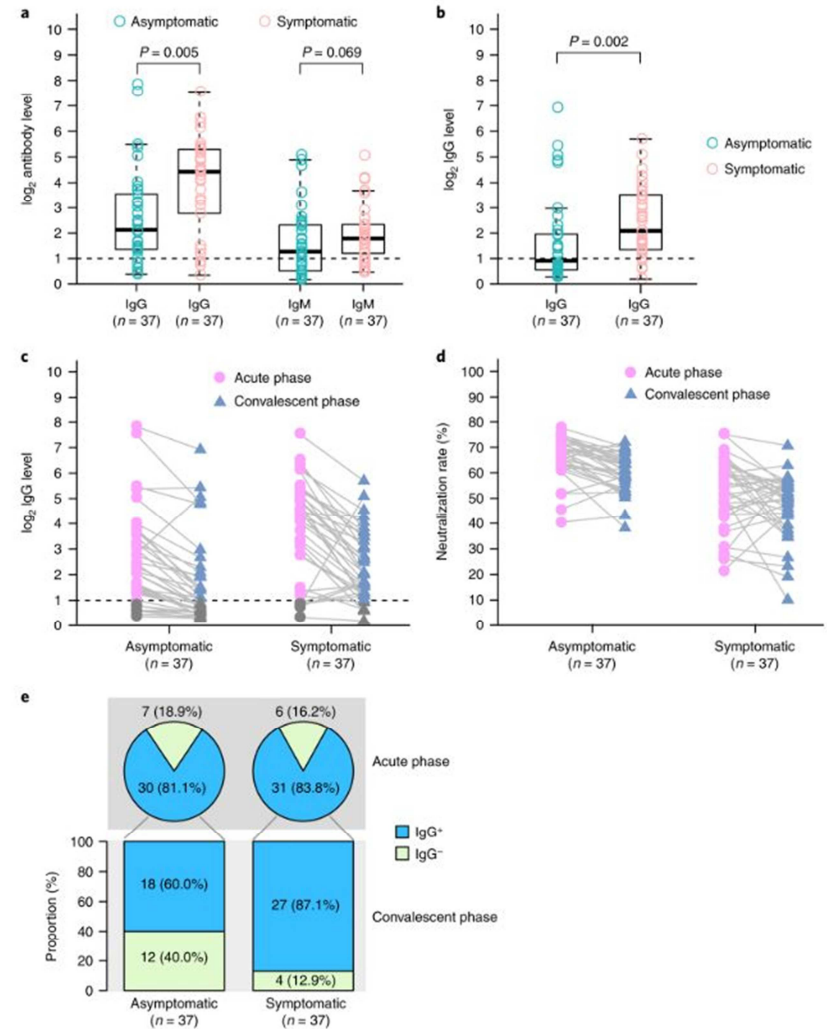


Figure. Kaplan-Meier plot of survival probability over time.

<p>Long QX et al</p> <p>Nature Medicine</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6</p>	<p>Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections</p>	<p>Caratteristiche di una coorte di pazienti con COVID-19 asintomatici e confronto con pazienti sintomatici</p>	<p>Un totale di 178 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermata microbiologicamente sono stati inclusi nell'analisi, con 37 casi asintomatici, definiti come individui con un risultato positivo del test molecolare ma senza alcun sintomo clinico rilevante nei precedenti 14 giorni e durante il ricovero ; pertanto, la percentuale di pazienti con infezione asintomatica è risultata del 20,8% (37/178). Per il sottostudio sulla dinamica anticorpale, 37 pazienti sintomatici lievi sono stati matchati per caratteristiche demografiche agli individui asintomatici. Tra i 37 individui asintomatici, l'età media era di 41 anni e 22 erano donne. Per quanto concerne gli esami ematochimici al ricovero, tre pazienti presentavano linfopenia e uno aveva trombocitopenia ; 6 individui presentavano livelli elevati di ALT e 11 avevano livelli di proteina C-reattiva aumentati. Al momento del ricovero, le scansioni TC torace hanno mostrato opacità a vetro smerigliato in 11 individui asintomatici (11/37, 29,7%) e consolidamento diffuso in dieci individui (10/37, 27,0%), mentre 16 individui (16/37, 43,2%) non presentavano anomalie radiologiche. Sono stati confrontati i valori di Cycle threshold (Ct) dei primi tamponi rinofaringei positivi per tutti i 37 individui asintomatici e 37 pazienti sintomatici. I valori iniziali di Ct per gli individui asintomatici e per i sintomatici apparivano simili. La durata mediana dello shedding virale, definito come l'intervallo dal primo all'ultimo tampone rinofaringeo positivo, negli individui asintomatici è risultata pari a 19 giorni mentre è risultata di 14 giorni in pazienti con sintomi lievi (log-rank P = 0,028). Nel gruppo asintomatico, l'81,1% (30/37) è risultato positivo per le IgG e l'83,8% (31/37) del gruppo sintomatico è risultato positivo per le IgG circa 3-4 settimane dopo l'esposizione. Inoltre, il 62,2% (23/37) del gruppo asintomatico era positivo per le IgM, rispetto al 78,4% (29/37) del gruppo sintomatico. È interessante notare che i livelli di IgG nel gruppo sintomatico (S/CO mediana, 20,5) erano significativamente più alti rispetto a quelli nel gruppo asintomatico (S/CO mediana, 3,4) nella fase acuta (P = 0,005). I livelli di IgG nel gruppo sintomatico erano ancora significativamente più alti rispetto a quelli nel gruppo asintomatico nelle</p>
--	--	---	---

			<p>prime settimane di convalescenza ($P = 0,002$). Da notare che i livelli di IgG nel 93,3% (28/30) dei pazienti del gruppo asintomatico e nel 96,8% (30/31) di quelli del gruppo sintomatico sono diminuiti durante le prime settimane di convalescenza. La percentuale mediana di riduzione è risultata del 71,1% per i livelli di IgG nel gruppo asintomatico, mentre è risultata del 76,2% nel gruppo sintomatico. In conclusione, lo studio mostra come i soggetti asintomatici presentino una concentrazione minore di immunoglobuline sia nella fase acuta che nella fase di convalescenza ; particolarmente importante il riscontro della riduzione marcata dei livelli di IgG sia nei pazienti asintomatici che in quelli sintomatici.</p>
--	--	--	--



a, The comparison of virus-specific antibody levels in asymptomatic patients ($n = 37$) and symptomatic patients ($n = 37$) with acute infections. **b**, IgG levels in patients with convalescent-phase COVID-19 who were discharged from the hospital. **c**, Dynamic changes in virus-specific IgG levels in the acute and convalescent phases. **d**, Dynamic changes in neutralizing serum antibodies in the acute and convalescent phases. Results are expressed as the average of two independent experiments. **e**, IgG-positive proportions of patients with COVID-19 in the acute and convalescent phases. The box plots

			<p>in a and b show the medians (middle line) and first and third quartiles (boxes), and the whiskers show 1.5× the IQR above and below the box. Unpaired, two-sided Mann–Whitney U test <i>P</i> values are depicted in the plots, and the significant <i>P</i> value cutoff was set at 0.05.</p>
<p>Fidel PL & Noverr MC mBio https://mbio.asm.org/content/11/3/e00907-20</p>	<p>Could an Unrelated Live Attenuated Vaccine Serve as a Preventive Measure To Dampen Septic Inflammation Associated with COVID-19 Infection?</p>	<p>Commentary su possibili vantaggi « indiretti » su COVID-19 dei vaccini a virus vivo attenuato (MMR)</p>	<p>È stato già teorizzato che i vaccini vivi attenuati inducano effetti non specifici in termini della cosiddetta "immunità addestrata", andando a preparare i precursori dei leucociti nel midollo osseo per funzionare in modo più efficace contro insulti infettivi aspecifici. Il concetto generale che l'immunità addestrata indotta da vaccini a virus vivo attenuato possa limitare l'infiammazione patologica è un concetto di recente introduzione, ma su cui già si stanno concentrando le attenzioni della comunità scientifica. Almeno 6 studi clinici sono stati avviati in Europa, Australia e Stati Uniti per testare la vaccinazione con Mycobacterium bovis BCG in operatori sanitari ad alto rischio per determinare se tale vaccinazione possa indurre una risposta indiretta contro SARS-CoV-2. In questi studi, l'ipotesi è quella che l'immunità addestrata vada a potenziare le difese immunitarie eventualmente riducendo la carica virale e/o le sequele associate a COVID-19, in modo simile a quanto riportato per altre infezioni virali. Al contrario, gli autori dello studio ritengono che l'immunità addestrata agisca non tanto sul virus quanto sul ridurre la flogosi polmonare associata a COVID-19. Qualunque sia il meccanismo d'azione, sulla base dei dati di precedenti studi sulla vaccinazione con BCG sui neonati, le cellule immunitarie indotte dal vaccino rimangono in circolazione per circa 1 anno ; pertanto, se queste risposte immunitarie venissero effettivamente indotte come ipotizzato, i pazienti potrebbero trarne beneficio per la seconda fase della pandemia di COVID-19, in attesa di trovare un vaccino specifico o una terapia antivirale efficace. Gli autori hanno individuato nel vaccino a virus vivo attenuato per morbillo-patotite-rosolia il candidato ideale ad essere considerato per elicitare la risposta immunitaria addestrata aspecifica. Tale vaccino è considerato sicuro, con poche controindicazioni. Nella peggiore delle ipotesi, anche non</p>

			<p>riuscisse a indurre una risposta anti-infiammatoria, fornirebbe una protezione aggiuntiva contro il morbillo, la parotite e la rosolia per soggetti anziani. Tuttavia gli autori sono fiduciosi sulla possibilità di indurre una risposta immunitaria addestrata contro COVID-19 ; a sostegno di questa ipotesi, citano il basso numero di ricoveri dei pazienti del focolaio della USS Roosevelt (solo 1), che potrebbe essere stato una conseguenza del fatto che le vaccinazioni MMR sono state somministrate a tutte le reclute della Marina americana. Gli autori inoltre ipotizzano che una delle ragioni per cui i bambini risultano in qualche modo protetti dall'infezione da SARS-CoV-2 è la loro recente esposizione ai vaccini a virus vivi attenuati. In conclusione, secondo gli autori, la vaccinazione MMR negli adulti rappresenta una misura preventiva ad eccellente rapporto rischio/beneficio durante un periodo critico della pandemia di COVID-19.</p>
<p>Deftereos SG et al JAMA Open https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2767593</p>	<p>Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019.</p>	<p>Efficacia e sicurezza della colchicina come farmaco aggiuntivo nel trattamento di COVID-19</p>	<p>Complessivamente, 105 pazienti (61 [58,1%] uomini; età mediana, 64 anni) sono stati inclusi nello studio : 55 (52.4%) nel gruppo con colchicina e 50 (47.6%) nel gruppo di controllo. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto come terapia « standard of care » cloroquina/idrossicloroquina (103 [98,1%]) e azitromicina (97 [92,4%]). I 2 gruppi di trattamento erano in gran parte simili in termini di caratteristiche demografiche, stadio clinico alla presentazione e parametri ematochimici al momento del ricovero. La durata media del ricovero in ospedale è stata di 12 giorni nel gruppo colchicina e 13 giorni nel gruppo di controllo (P = 0.91). Il peggioramento clinico è stato osservato in 7 pazienti (14,0%) nel gruppo di controllo e in 1 paziente (1,8%) nel gruppo colchicina (P = 0,02). La sopravvivenza a 10 giorni è stata dell'83% vs 97% nei gruppi di controllo e colchicina, rispettivamente (P = 0,03). Dei 7 pazienti che hanno presentato peggioramento clinico nel gruppo di controllo, 1 (14,3%) ha necessitato di ventilazione meccanica non invasiva, 5 (71,4%) sono stati intubati e ventilati meccanicamente (3 [42,9%] sono morti poco dopo l'intubazione) e 1 (14,3%) è morto improvvisamente per arresto cardiorespiratorio. Il paziente nel gruppo colchicina che ha mostrato</p>

peggioramento clinico ha necessitato di ventilazione meccanica invasiva ed è morto nel reparto di terapia intensiva. Non sono state osservate differenze significative nei livelli di troponina tra i due gruppi al basale o confrontando i valori di picco. Anche i livelli di proteina C reattiva sono risultati simili tra i due gruppi. Gli eventi avversi sono stati complessivamente simili nei due gruppi, ad eccezione della diarrea, che è risultata significativamente più frequente nel gruppo colchicina rispetto al gruppo di controllo (25 pazienti [45,5%] contro 9 pazienti [18,0%]; $P = 0,003$). La concentrazione di D-dimero al picco è risultata significativamente più bassa nel gruppo colchicina rispetto al gruppo di controllo ($0,76 [0,41-1,59] \mu\text{g} / \text{mL}$ vs $0,92 [0,68-277] \mu\text{g} / \text{mL}$; $P = 0.04$). In questo studio clinico randomizzato, i partecipanti che hanno ricevuto la colchicina hanno presentato un andamento clinico migliore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, seppure il margine di differenza è risultato minimo.

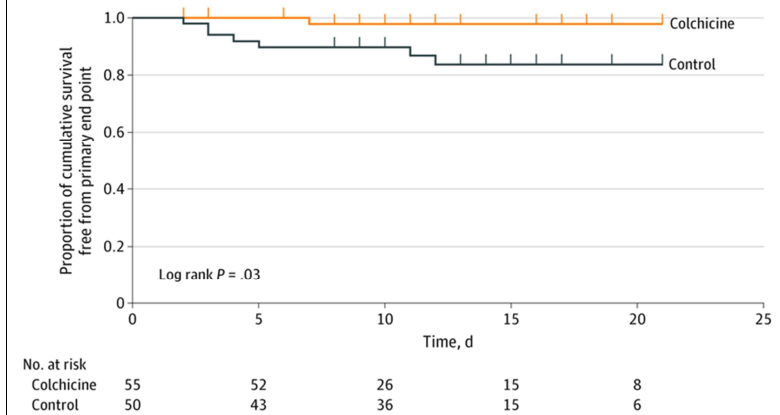


Figure. Kaplan-Meier Curves for Survival From Clinical Worsening

<p>Barnett ML et al</p> <p>JAMA</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767750</p>	<p>Mortality, Admissions, and Patient Census at SNFs in 3 US Cities During the COVID-19 Pandemic</p>	<p>Differenze di mortalità in lungodegenze di tre grandi città statunitensi tra il 2019 ed il 2020 per valutare impatto COVID-19</p>	<p>Il campione di studio consisteva in 189 strutture di lungodegenza, che rappresentano il 34% delle 559 strutture presenti nelle 3 città. Ci sono stati 3853 decessi « in struttura » nelle lungodegenze analizzate nel periodo marzo-maggio 2020 rispetto ai 1765 del periodo marzo-maggio 2019, con un eccesso di mortalità che ha seguito un modello simile a quello della mortalità complessiva COVID-relata locale. A Cleveland, vi è stata una maggiore mortalità nelle lungodegenze nel 2020 rispetto al 2019 (media 6,3 e 4,9, rispettivamente, per 1000 residenti a settimana tra marzo e maggio), ma la differenza non è risultata statisticamente significativa (IRR 1,02; IC al 95%, 0,94-1,11). Vi è stata invece una mortalità significativamente maggiore nel 2020 rispetto al 2019 sia a Detroit (media 7,9 e 3,5, rispettivamente, per 1000 residenti a settimana tra marzo e maggio; IRR 2,18; IC al 95%, 2,01-2,37) che a New York City (media, 13,8 vs 4,1, rispettivamente, per 1000 residenti a settimana tra marzo e maggio; IRR 4,13; IC al 95%, 3,95-4,33). Durante la settimana di picco nell'aprile 2020, la mortalità nelle strutture a Detroit è stata pari a 17,4 per 1000 residenti a settimana contro 4,0 durante la stessa settimana di aprile 2019 (IRR 6,74; IC al 95%, 5,57-8,15); e a New York City, la mortalità è stata rispettivamente di 36,3 vs 3,7, per 1000 residenti a settimana (IRR 8,79; IC al 95%, 7,75-9,98). I ricoveri settimanali sono diminuiti nelle strutture analizzate tra marzo e maggio 2020 rispetto al 2019 a Cleveland (IRR 0,59 [IC 95%, 0,51-0,68]), Detroit (IRR 0,63 [IC 95%, 0,62-0,74]) e New York City (IRR 0,75 [IC 95%, 0,74-0,76]). In conclusione, tra marzo e maggio 2020, c'è stato un marcato aumento della mortalità tra i residenti delle strutture di lungodegenza a Detroit e New York City, due città particolarmente colpite dal COVID-19, e un minimo aumento della mortalità a Cleveland, una città con meno casi di COVID-19. La mortalità è aumentata rapidamente, sollevando preoccupazioni circa la capacità di queste strutture di rispondere in maniera efficace all'epidemia.</p>
--	--	--	--

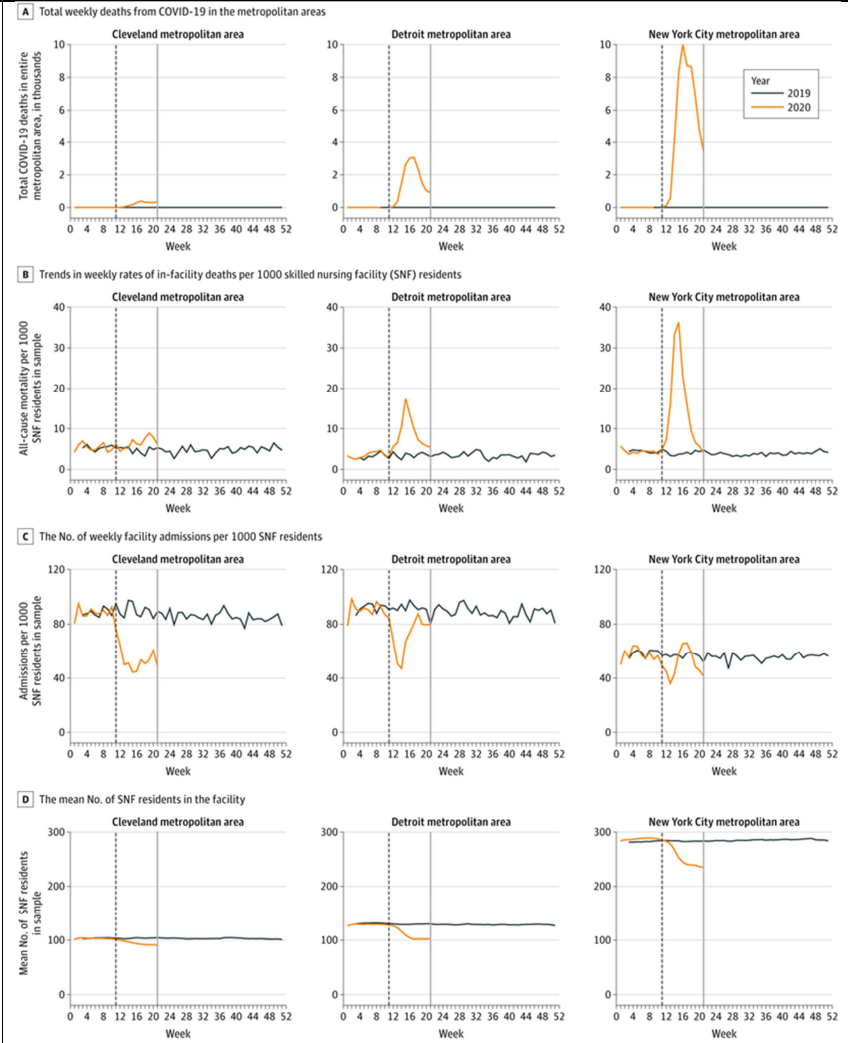


Figure. Weekly Mortality, Admissions, and Patient Census From Skilled Nursing Facilities and Overall COVID-19 Deaths in 3 Metropolitan Areas. The panels show the weekly rates for 2019 (blue) and 2020 (orange) that were superimposed to show contrast. The dashed vertical lines mark when Medicare directed all SNFs to disallow visitors and discontinue communal activities (week of March 13, 2020) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19). The gray vertical lines mark the last week of data (May 20, 2020).

Cento V et al

Journal of Infection

[https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30405-9/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30405-9/fulltext)

Persistent positivity and fluctuations of SARS-CoV-2 RNA in clinically-recovered COVID-19 patients

Persistenza di positività dell'esame molecolare per SARS-CoV-2 in una coorte di pazienti italiana

Sono stati analizzati 13.475 test molecolari per SARS-CoV-2 (eseguiti tra il 3 marzo ed il 4 giugno 2020), su 7608 pazienti con COVID-19. I pazienti sono stati testati alla risoluzione dei sintomi mentre erano ancora ricoverati in ospedale (N = 501; intervallo di follow-up: 1-53 giorni) e / o dopo dimissione ospedaliera (N = 7127; intervallo di follow-up post-dimissione: 14-74 giorni); Il 50,6% era di sesso maschile e l'età media era di 51 anni. Alla risoluzione dei sintomi, dopo una mediana di 21 giorni dalla loro insorgenza, quasi la metà dei 501 pazienti ospedalizzati testati (46,9%, N = 235) presentava ancora virus rilevabile nei tamponi rinofaringei, in tutti i casi con valori di Cycle threshold (Ct) ≥ 24 . Questi pazienti presentavano una maggiore carica virale nasofaringea al momento del ricovero in ospedale, rispetto ai pazienti che avevano invece negativizzato il tampone ($p = 0,016$) e una durata più breve della malattia, calcolata dall'esordio dei sintomi al recupero clinico (21 vs. 28 giorni; $p < 0,001$). A 14 giorni dalla dimissione, il tasso di positività era ancora del 13,7% (976/7127). Tra il giorno 41 e il giorno 60, 28/191 pazienti (14,7%) erano persistentemente positivi, anche se con basse cariche virali (range Ct 39,2-43,6). Non sono stati osservati tamponi positivi oltre il giorno 60, nei pochi pazienti che hanno raggiunto questo timepoint (N = 8). Risultati incostanti dell'esame molecolare (prima negativo poi positivo) sono stati osservati in 264/2521 pazienti ritestati dopo una prima negatività (10,5%), nel 90,5% dei casi entro il primo mese post-dimissione (196/264 [74,2%] entro il giorno 20, e 43/264 [12,3%] tra il giorno 20 e il giorno 30). Durante il follow-up, 2182/2655 pazienti (82,2%) hanno avuto due tamponi negativi consecutivi, entro una mediana di 16 giorni dalla dimissione ospedaliera, e quindi hanno interrotto il follow-up. Per quanto osservato dagli autori, nessuno dei pazienti monitorati dopo la dimissione dall'ospedale ha mai mostrato una ripresa dei sintomi di COVID-19, indipendentemente dai risultati dell'esame molecolare. Complessivamente, i risultati dello studio confermano il riscontro di positività prolungata dell'esame molecolare per SARS-CoV-2 in una percentuale significativa di pazienti con COVID-19

cl clinicamente guariti (46,9% alla dimissione, 13,7% a 14 giorni dalla dimissione ospedaliera e 14,7% tra il giorno 41 e il giorno 60 dopo la dimissione ospedaliera).

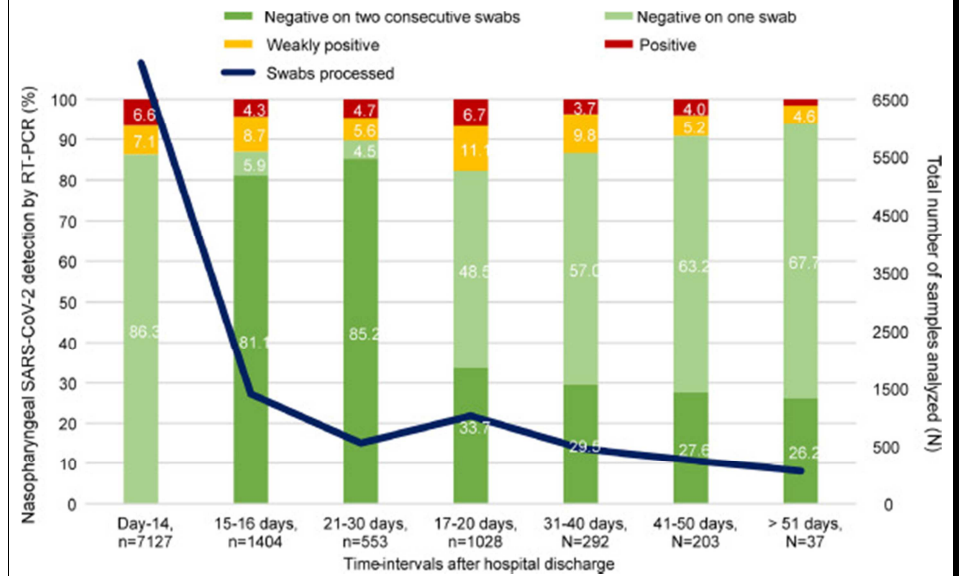


Figure. Snapshots of nasopharyngeal SARS-CoV-2 RNA detection by RT-PCR after hospital discharge. The results of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) real-time PCR (RT-PCR) on nasopharyngeal swabs are reported at different time-intervals after hospital discharge, for patients who recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The total number of nasopharyngeal swabs processed are also reported (blue line). RT-PCR was performed by Allplex™ 2019-nCoV assay (Seegene) and Cobas® SARS-CoV-2 assay (Roche Diagnostics). Positive RT-PCR results are defined by the detection of at least two of three target genes (N, E and RdRP genes), while weakly positive RT-PCR results are defined by the detection of one of them.

Bravi F et al

PLOS ONE

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.13>

Predictors of severe or lethal COVID-19, including Angiotensin Converting Enzyme inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers, in a sample of

Studio su predittori di forma severa di COVID-19 su una coorte di pazienti italiana

Il campione era composto da 1603 soggetti (età media 58 anni; 47,3% di sesso maschile): 454 (28,3%) presentavano una forma severa, 192 (12,0%) una forma molto grave/critica. Il campione di pazienti con COVID-19, rispetto alle stime disponibili della popolazione generale locale, ha mostrato una maggiore prevalenza di diabete mellito (12,1% nel campione contro \cong 5% nella popolazione generale), ipertensione (33,9% contro \cong 17%), BPCO (6,0% contro \cong 3%) e malattia cardiovascolare (16,1% contro \cong 3%). Sono

[71/journal.pone.0235248](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235248)

infected Italian citizens

deceduti 154 pazienti (età media 79,3 anni; 54,6% maschi); di questi, il 70,8% era iperteso, il 42,2% aveva una malattia cardiovascolare ed il 27,9% era diabetico. Venti soggetti con malattia molto grave avevano meno di 60 anni; il più giovane era un maschio di 33 anni. Dei defunti, otto avevano meno di 60 anni e la più giovane vittima era una donna di 44 anni. All'analisi univariata, rispetto ai soggetti con malattia lieve, quelli con malattia grave o molto grave/critica avevano significativamente più probabilità di essere anziani, diabetici, ipertesi, cardiopatici, avere una diagnosi di BPCO o di patologia renale e di essere in terapia con sartani e/o ACE-inibitori (tutti $p < 0,05$). Tra i soggetti ipertesi ($n = 543$), tuttavia, la percentuale di quelli trattati con sartani o ACE-inibitori (farmaci che non sono stati interrotti durante il ricovero) era più alta tra quelli con malattia asintomatica / lieve (88,4%) rispetto ai pazienti con malattia grave e molto grave / critica (78,7% e 80,6%, rispettivamente). Nelle analisi multivariate limitate a soggetti ipertesi, il trattamento con sartani e / o ACE-inibitori non ha aumentato la probabilità di sviluppare una forma di malattia grave o molto grave/letale (tutte $p > 0,405$). Predittori statisticamente significativi di malattia grave sono risultati il sesso maschile (OR 1,76; 95%CI 1,40–2,23), diabete (OR 1,52; 95%CI 1,05–2,18), malattia cardiovascolare (OR 1,88; 95%CI 1,32–2,70), BPCO (OR 1,88; 95%CI 1,11–3,20) e età avanzata, con un aumento esponenziale dopo i 70 anni: rispetto ai soggetti di età inferiore ai 50 anni, le OR di quelli di età compresa tra 70-79 e ≥ 80 anni erano 5,72 (95%CI 3,81–8,58) e 9,06 (95%CI 6,04–13,6), rispettivamente. In conclusione, lo studio conferma che il rischio di COVID-19 grave o letale aumenta in modo considerevole e significativo tra gli anziani, nei soggetti di sesso maschile e tra soggetti comorbidi (diabetici e quelli con BPCO o con gravi malattie cardiovascolari).

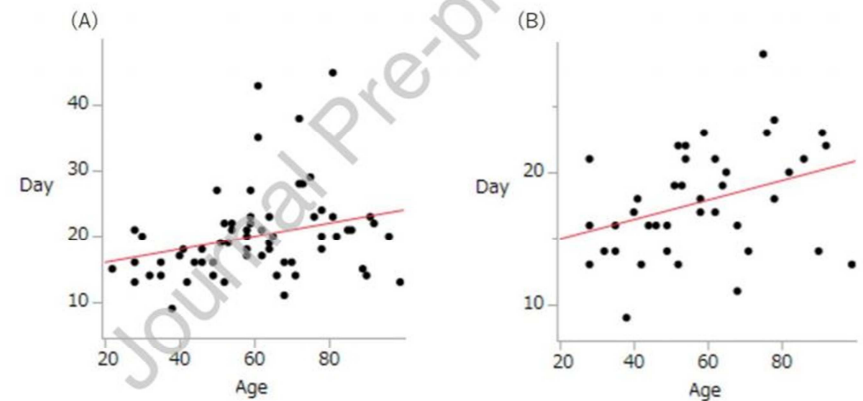
<p>Herman A et al</p> <p>JAMA Dermatology</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2767774</p>	<p>Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic</p>	<p>Case series su lesioni tipo eritema pernio su giovani pazienti e loro possibile associazione con COVID-19</p>	<p>Tra il 10 aprile e il 17 aprile 2020, sono stati arruolati 31 pazienti : undici pazienti erano adolescenti (<18 anni) e 19 erano donne. L'età media era di 22 anni. Il BMI medio era 19,13 e 9 pazienti avevano un BMI inferiore a 20. Le lesioni cutanee erano localizzate ai piedi (29 pazienti) e / o mani (3 pazienti) e si presentavano come macule eritematose o eritemi violacei, a volte con lesioni vescicolari o bollose centrali o con aree necrotiche. I pazienti si lamentavano di dolore, bruciore e / o prurito. Dei 31 pazienti, 20 (64%) hanno riportato sintomi lievi compatibili con COVID-19. Solo 3 pazienti (10%) hanno riportato un contatto con una persona affetta da COVID-19. Nove pazienti (29%) avevano una storia di eritema pernio (« geloni ») e 4 (13%) storia di sindrome di Raynaud. L'analisi istopatologica dei campioni di biopsia cutanea (22 pazienti) ha confermato la diagnosi di eritema pernio. Sono stati osservati segni occasionali di fenomeni microtrombotici. I risultati delle analisi di immunofluorescenza sono stati negativi in 7 casi e non conclusivi per 1 paziente ; in altri 7, i risultati hanno mostrato vasculite dei vasi di piccolo calibro. Gli esami molecolari per SARS-CoV-2 su tamponi rinofaringei e sui campioni biopsici delle lesioni sono risultati tutti negativi. L'esame sierologico per IgM/IgG contro SARS-CoV-2 è risultato negativo in tutti i pazienti testati e non sono state osservate alterazioni agli esami ematochimici di questi pazienti. In conclusione, gli autori ritengono che il loro studio mostri come non ci sia evidenza che le lesioni tipo eritema pernio siano correlate al COVID-19.</p>
--	---	--	--

			 <p>A, Patient 15 had erythematous macules as well as bullous lesions on the second and fourth toes of the left foot. B, Patient 20 had purplish erythematous macules located in the periungual area of all toes and some erythematous macules on the backs of the feet, at the root of some toes. C, Patient 18 had purplish erythematous macules on all toes, vesicular in places, with some additional lesions on the backs of the feet. D, Patient 10 had discrete periungual, annular erythematous lesions, vesicular at the center, on the second and third toes. E, Patient 13 had purplish erythematous macular periungual lesions. F, Patient 1 had annular erythematous macules on the fourth and fifth fingers.</p>
<p>Hattori T et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30428-X/fulltext</p>	<p>Older age is associated with sustained detection of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swab samples</p>	<p>Associazione tra età avanzata e persistente positività dell'esame molecolare per SARS-CoV-2 da tampone rinofaringeo.</p>	<p>Sono stati considerati nell'analisi 66 pazienti con diagnosi di COVID-19 tra il 1 marzo 2020 ed il 30 aprile 2020. In questi pazienti, sono stati effettuati quotidiani tamponi nasofaringei con esame molecolare per SARS-CoV-2, al fine di calcolare il tempo esatto alla negativizzazione dei tamponi. Dal punto di vista clinico, quarantadue soggetti presentavano forme lievi di malattia, che non richiedevano supplementazione di ossigeno ; diciotto soggetti presentavano forme moderate che necessitavano di ossigenoterapia, mentre sei pazienti hanno sviluppato forma grave di malattia ed hanno richiesto ventilazione meccanica e/o ECMO. Alle analisi di regressione, è stato osservato che l'età avanzata era significativamente associata ad una prolungata positività dell'esame molecolare (P = 0,0053). Questa associazione è rimasta significativa anche dopo aver corretto l'analisi per il</p>

potenziale impatto della gravità della malattia (lieve, moderata o grave) e l'uso di farmaci ($P = 0,026$). Anche analizzando i soli casi lievi di COVID-19 al fine di escludere l'eventuale confondimento rappresentato dalla gravità della malattia, infatti, il risultato è rimasto significativo ($P = 0,036$). In sintesi, lo studio ha mostrato che un'età avanzata è significativamente associata ad una più prolungata positività dell'esame molecolare da campioni di tampone rinofaringeo; questo indipendentemente dalla gravità della malattia. Ulteriori studi saranno necessari al fine di chiarire per quanto tempo questi pazienti con persistente positività dell'esame molecolare siano effettivamente contagiosi.

The association of patient age with prolonged duration of positive PCR results among patients diagnosed with COVID-19 at National Hospital Organization, Hokkaido Medical Center.

(A) All cases (N=66) (B) Mild cases (N=42) Pearson's correlation coefficient



<p>Guaraldi et al.</p> <p>Lancet Rheumatology</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30173-9/fulltext</p>	<p>Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study</p>	<p>Efficacia e sicurezza di tocilizumab nel trattamento delle forme severe di COVID-19 in una coorte multicentrica italiana</p>	<p>Dei 1351 pazienti ricoverati nei centri partecipanti allo studio, 544 (40%) pazienti con polmonite grave sono stati inclusi nell'analisi.</p> <p>Complessivamente, 359 (66%) dei pazienti erano maschi, con un'età media di 67 anni. Tutti i pazienti hanno mostrato un deterioramento clinico, con un punteggio SOFA mediano di 2. 365 (67%) pazienti hanno ricevuto il solo trattamento standard (terapia antivirale, idrossiclorochina ed enoxaparina) e 179 (33%) hanno ricevuto, in aggiunta alla terapia standard, anche il tocilizumab (88 [16%] per via endovenosa e 91 [17%] sottocute). Il gruppo di controllo includeva pazienti più anziani e con malattia meno grave mentre il gruppo dei pazienti trattati con tocilizumab per via endovenosa includeva i pazienti in assoluto più compromessi. 53 (30%) su 179 pazienti trattati con tocilizumab hanno iniziato anche terapia con glucocorticoidi rispetto ai 61 (17%) su 365 pazienti nel gruppo di terapia standard. Complessivamente, la ventilazione meccanica invasiva è stata necessaria in 90 (17%) pazienti, di cui 57 (16%) nel gruppo di controllo contro 33 (18%) pazienti trattati con tocilizumab ($p = 0,41$). 86 (16%) pazienti sono deceduti, di cui 73 (20%) nel gruppo di controllo contro 13 (7%; $p = 0,0007$) pazienti trattati con tocilizumab. Altri 19 decessi si sono verificati dopo la data di inizio della ventilazione meccanica (due nel gruppo di tocilizumab sottocute, tre nel gruppo di tocilizumab endovena e 14 nel gruppo di controllo), per un totale di 105 decessi. A 14 giorni dal ricovero in ospedale, la probabilità cumulativa di raggiungere l'endpoint composito (ventilazione meccanica o decesso) per l'intera popolazione è risultata del 36,1% mentre sono risultate del 18,8% per la sola ventilazione meccanica e del 21,1% per il decesso. I pazienti che hanno ricevuto tocilizumab hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di raggiungere l'endpoint composito in una analisi non aggiustata (HR 0,60, IC 95% 0,43–0,84 ; $p = 0,0030$). Dopo aver corretto l'analisi di regressione per i principali fattori di confondimento identificati (sesso, età, SOFA score, centro di reclutamento e durata dei sintomi), l'effetto del trattamento è stato ancora maggiore (aHR 0,61, 0,40–0,92; $p = 0,020$). La</p>
--	---	---	--

differenza più grande è stata riscontrata confrontando tocilizumab somministrato per via endovenosa con il gruppo di controllo: in questa analisi è stato riscontrato un aHR di 0,55 (95 % CI 0,31–0,98; p = 0,042). In conclusione, è stata osservata una significativa riduzione del rischio di ventilazione meccanica invasiva o morte in pazienti con polmonite COVID-19 grave che sono stati trattati con tocilizumab in aggiunta allo standard of care rispetto a quelli trattati solo con lo standard of care.

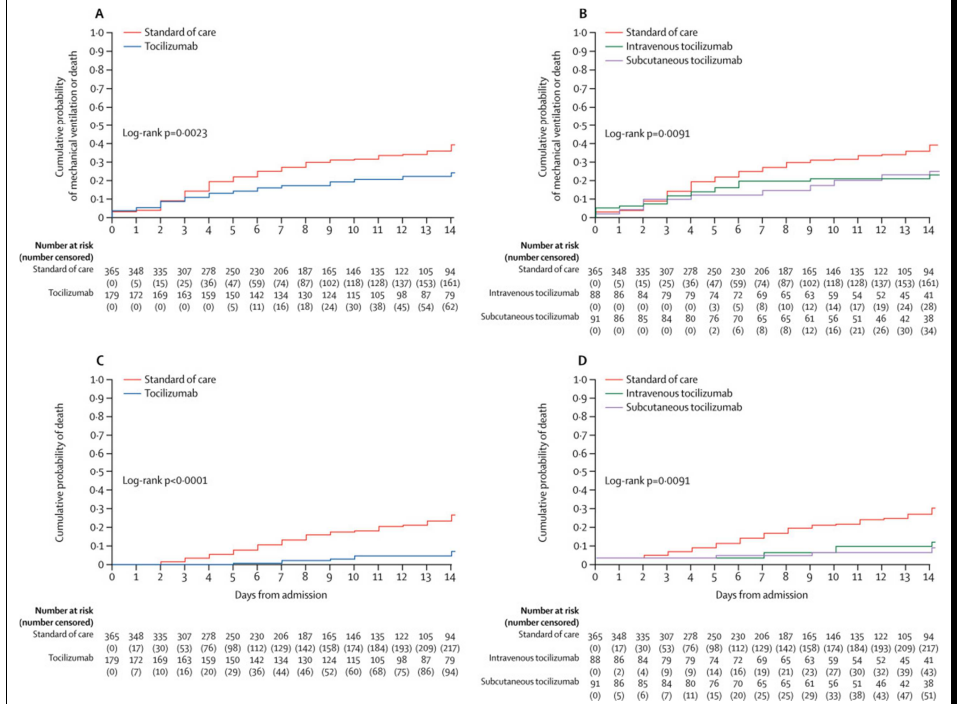


Figure. Kaplan-Meier estimates of the cumulative probability of mechanical ventilation or death (A, B) and death (C, D) by treatment group

<p>Sousa GJB et al</p> <p>Epidemiology & Infection</p> <p>https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/mortality-and-survival-of-covid19/21C4D2B412AFFBF92FA7C0A09D456B02</p>	<p>Mortality and survival of COVID-19</p>	<p>Studio epidemiologico su una coorte di pazienti in Brasile</p>	<p>Sono stati analizzati 2070 casi confermati di COVID-19; questi avevano una mediana di 44 anni e gli anziani rappresentano il 24% del totale. La malattia ha colpito i due sessi quasi nella stessa proporzione. L'11,4% dei pazienti è stato ricoverato in ospedale e il 5,4% è stato ricoverato in terapia intensiva; l'incidenza cumulativa della mortalità della malattia è stata del 6,3%. Il tempo mediano trascorso tra l'inizio dei sintomi e l'exitus è stata di 19 giorni; un lasso di tempo di poco superiore rispetto a quanto osservato in altre regioni del mondo, dove si registrano mediane inferiori ai 18 giorni a seconda delle casistiche. Il tempo mediano trascorso dall'inizio dei sintomi al ricovero in terapia intensiva è stato di 6 giorni, mentre il tempo mediano tra il ricovero in terapia intensiva e l'exitus è stato di 12,5 giorni. È stata osservata una mortalità del 16,9% tra le persone ospedalizzate ($p < 0,001$) e del 18,9% tra quelle ricoverate in terapia intensiva ($p < 0,001$). Il rischio di andare incontro ad exitus è risultato 3,7 volte più alto negli anziani (IC 95%: 3,2 - 4,2), 19,3 volte più alto nelle persone con malattia cardiovascolare (IC 95%: 14,7 - 25,2), 14,3 volte più alto nelle persone con diabete (IC 95%: 10,3 - 19,7), 32,6 volte più alto nelle persone con malattia neurologica (IC 95%: 11,5 - 92,3) e 9,9 volte più alto nelle persone con malattia renale (IC 95%: 4,1 - 23,7). In analisi multivariata, i fattori associati alla mortalità sono risultati: età ≥ 60 anni (IRR = 3,1; IC 95%: 1,9 - 5,0; $p < 0,001$), malattia neurologica (IRR = 3,7; IC al 95%: 1,8 - 7,9; $p < 0,001$) e BPCO (IRR = 2,0; IC al 95%: 1,1 - 3,9; $p = 0,04$). In conclusione, la mortalità per COVID-19 in questa ampia coorte di pazienti in Brasile è risultata in linea con quella dei Paesi con un gran numero di casi di malattia, sebbene i decessi si siano verificati dopo un lasso di tempo maggiore. Questo dato è interpretato dagli autori come dovuto ad una maggiore possibilità di accesso alle strutture ospedaliere, ancora non saturate da un numero eccessivo di casi quando è stato condotto lo studio.</p>
---	---	---	---

<p>Grant MC et al</p> <p>PLOS ONE</p> <p>https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234765</p>	<p>The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries</p>	<p>Review sistematica sulla prevalenza dei sintomi in pazienti con COVID-19</p>	<p>In questa metanalisi sono stati inclusi 148 articoli, per un totale di 24'410 pazienti adulti con COVID-19 da 9 Paesi. L'età media dei pazienti era di 49 anni e, dove erano disponibili dati sul sesso, il rapporto tra maschi: femmine è risultato 1,2 : 1 (10306 : 8593). Dei 73 studi che hanno riportato la sopravvivenza, su un campione di 10'402 pazienti, si sono verificati 938 decessi (prevalenza aggregata 7% [IC 95% 4% -11%]; I2 98%) attribuibili a COVID-19. Il sintomo più frequente nei pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 era la febbre, riportata dal 78% dei pazienti (IC al 99% 75% -81%). Benchè vi fosse una sostanziale eterogeneità tra le diverse casistiche (I2 94%) con stime che vanno dall'83% a Singapore (99% IC 61% -98%) al 32% in Corea (IC 99% 15% -51%), non vi era evidenza di una differenza statisticamente significativa. La tosse era il secondo sintomo più diffuso, riportato dal 57% dei pazienti positivi al test (IC 95% 54% -60%). Sebbene anche in questo caso vi fosse una sostanziale eterogeneità tra le casistiche (I2 94%) con stime che andavano dal 18% in Corea (99% IC 8% -36%) al 76% nei Paesi Bassi (IC 95% 66% - 83%), non c'era evidenza di una differenza statisticamente significativa. I risultati di questa metanalisi confermano che i presunti sintomi cardinali del COVID-19, ovvero febbre e tosse, sono effettivamente i sintomi più diffusi di COVID-19 in tutto il mondo. Tuttavia, è bene notare, come si evince dai dati, che circa 1 su 5 adulti positivi al test non sono mai stati febbrili e meno di 3 su 5 hanno sviluppato tosse. Poiché i pazienti inclusi negli studi hanno probabilmente una malattia di severità moderata-grave tale da richiedere il ricovero in ospedale e quindi il test, è probabile che i dati tendano a sopravvalutare la reale prevalenza dei sintomi nella popolazione.</p>
<p>Erikstrup C et al</p> <p>CID</p>	<p>Estimation of SARS-CoV-2 infection fatality rate by real-time antibody screening of blood donors</p>	<p>Studio di sieroprevalenza per SARS-CoV-2 tra i donatori di sangue danesi</p>	<p>Lo studio è stato effettuato sui donatori di sangue danesi di età compresa tra 17 e 69 anni, che hanno effettuato una donazione tra il 6 aprile ed il 3 maggio; questi sono stati testati per la ricerca di anticorpi IgM ed IgG contro SARS-CoV-2. Sono stati analizzati un totale di 20640 individui, di cui solo 2136 avevano un'età superiore ai 60 anni (10.3%); il 49.5% erano di sesso</p>

<p>https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa849/5862661</p>			<p>femminile. La sieroprevalenza generale non aggiustata è stata del 2,0% (IC 95%: 1,8-2,2); in particolare la sieroprevalenza è stata dell'1,9% tra le donne e del 2,1% tra gli uomini. Dopo aver corretto tenendo in conto la sensibilità e la specificità dell'esame sierologico, la sieroprevalenza complessiva è risultata dell'1,9% (IC 95%: 0,8-2,3). 96 individui (23,3% di tutti gli individui sieropositivi) presentavano anticorpi IgM e IgG, 176 (42,7%) presentavano solo IgM mentre 140 (34,0%) presentavano solo anticorpi IgG rilevabili. La sieroprevalenza nell'area attorno a Copenaghen è stata superiore rispetto alle altre quattro aree analizzate (3,2% vs 1,2%, differenza: 2,0 punti percentuali, IC 95%: 1,4-2,6). C'è stato un aumento non significativo della sieroprevalenza dalle prime due settimane alle ultime due settimane dell'analisi (1,7% vs 2,0%, differenza: 0,28 punti percentuali, IC 95%: -0,15-0,78). Nella popolazione analizzata, 4615 individui (22.3%) sono poi risultati positivi all'esame molecolare; il rapporto totale tra individui con sierologia positiva ed il numero di casi confermati con esame molecolare è pari a 16 (IC 95%: 7-20). Al 3 maggio 2020, 484 persone sono decedute per infezione da SARS-CoV-2 in Danimarca; 65 di questi avevano meno di 70 anni. Pertanto, il tasso di letalità nei pazienti di età inferiore ai 70 anni è stimato a 89 per 100.000 infezioni (IC 95%: 72-211). In conclusione, la sieroprevalenza dello studio si attesta intorno al 2%; gli autori specificano però che le fasce di età non sono uniformemente rappresentate quindi la sieroprevalenza potrebbe essere differente tra i pazienti più anziani.</p>
<p>Del Amo J et al Annals of Internal Medicine https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-</p>	<p>Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy</p>	<p>Incidenza di COVID-19 in una coorte di pazienti con infezione da HIV in Spagna</p>	<p>Tra il 1 febbraio e il 15 aprile, in una coorte di 77590 persone con infezione da HIV, sono state effettuate 236 diagnosi di COVID-19 in Spagna. Tra questi, 151 (64%) hanno richiesto ricovero ospedaliero, 15 (6%) sono stati ricoverati in terapia intensiva e 20 (8%) sono deceduti. Considerando l'intera coorte, il 75% era di sesso maschile e l'86% aveva meno di 60 anni. Tra i casi di COVID-19, 204 (86%) erano maschi e la fascia d'età più rappresentata era quella 50-59 anni (36%), seguita da 40-49 anni (23%) e 20-39 anni (18%). Il « backbone » NRTI più comunemente assunto dai pazienti della coorte era</p>

[3689](#)

TAF/FTC (33%), seguito da ABC / 3TC (26%) e TDF / FTC (16%). La maggior parte dei pazienti era in terapia con regimi basati su inibitori dell'integrasi (50%), seguiti da NNRTI (21%) e inibitori della proteasi (19%). All'interno della coorte, il tasso di infezioni da SARS-COV-2 è risultato pari a 30.4 per 10.000 persone, quello di ricovero ospedaliero 19.5 per 10000 persone, quello di ricovero in terapia intensiva 1.9 per 10000 persone ed infine il tasso di mortalità è risultato pari a 2.6 per 10000 persone. Dopo aver standardizzato i tassi per età e sesso, il tasso di infezione da SARS-CoV-2 è risultato pari a 30 ogni 10000 persone mentre il tasso di mortalità è risultato pari a 3,7 decessi ogni 10000 persone. Per fare un confronto, nella popolazione generale spagnola di età compresa tra 20 e 79 anni nello stesso periodo, il tasso di infezione da SARS-CoV-2 era pari a 41,7 per 10.000 (33,0 per 10.000 persone se si escludono gli operatori sanitari) e quello di mortalità 2,1 per 10.000 persone. Dopo aver stratificato per i vari regimi antiretrovirali, gli autori hanno osservato che le persone che ricevevano TDF / FTC avevano il tasso di infezione più basso (16,9 per 10.000) così come quello di ricovero ospedaliero (10,5 per 10.000). La durata media del ricovero in ospedale per i 116 pazienti dimessi è stata di 7 giorni e variava in base all'età: 4 giorni nella fascia di età compresa tra 20 e 39 anni, 6,5 giorni nel gruppo da 40 a 49 anni, 6 giorni nel gruppo da 50 a 59 anni, 8 giorni nel gruppo da 60 a 69 anni e 9 giorni nel gruppo da 70 a 79 anni. Gli autori hanno individuato una riduzione del tasso di ricovero ospedaliero pari al 57% in pazienti che assumevano FTC/TDF e pari al 48% nei pazienti che assumevano TAF/FTC. I risultati dello studio suggeriscono che la prevalenza di COVID-19 non è più elevata nelle persone sieropositive rispetto alla popolazione generale e che i pazienti che ricevono TDF / FTC sembrano presentare, tra i pazienti con infezione da HIV, un minor tasso di infezione.

<p>Roca-Ginés J et al</p> <p>JAMA Dermatology</p> <p>https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2767773</p>	<p>Assessment of Acute Acral Lesions in a Case Series of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic</p>	<p>Case series su lesioni acrali in una popolazione pediatrica</p>	<p>Venti pazienti sono stati inclusi in questo studio, 13 dei quali erano maschi. Nessun paziente aveva sintomi clinici potenzialmente correlabili a COVID-19. Allo stesso modo, nessun genitore o convivente dei pazienti ha mostrato alcun sintomo durante il periodo di studio. Dieci di 20 pazienti vivevano con parenti di età superiore ai 50 anni (6 dei quali avevano più di 80 anni). L'età media dei pazienti era di 12,3 anni e nessun paziente aveva più di 18 anni. Nove di loro (45%) avevano una storia di malattia vascolare reattiva delle mani (fenomeno di Raynaud o perniosi) ; solo un paziente aveva una storia di malattia del tessuto connettivo (lupus eritematoso sistemico). Quindici (75%) pazienti hanno riferito di aver camminato a piedi nudi per casa durante la quarantena. Di tutti i pazienti, solo 2 vivevano in una casa dotata di un sistema di riscaldamento. Non sono stati trovati risultati anormali agli esami ematochimici in nessun paziente ad eccezione di due pazienti, che sono risultati positivi per anticorpi antinucleo (titoli rispettivamente pari a 1/160 e 1/1280). I reperti dermatologici sono stati classificati nei seguenti gruppi in base all'aspetto clinico: eritema periungueale/acrale; infiammazione di 1 o più dita con comparsa occasionale di aree cianotiche (dattilite); maculopapule purpuriche con occasionali vescicole (figura). L'eritema acrale è stato riscontrato in 6 (30%) pazienti, la dattilite in 4 (20%), le maculopapule purpuriche in 7 (35%) e un pattern misto in 3 (15%). In tutti i pazienti, i risultati dei test sierologici e degli esami molecolari sono risultati negativi per SARS-CoV-2. In questo studio che analizza 20 pazienti pediatrici, non è stato possibile dimostrare una relazione tra lesioni cutanee e COVID-19.</p>
--	--	--	--

A Acral erythema pattern



B Dactylitis pattern



C Maculopapular purpuric pattern



D Mixed pattern



A, Acral erythema pattern on the dorsal side of the toes. B, Inflammation of 1 toe showing a dactylitis pattern. C, Moderate vasculitic-like lesions on the feet demonstrating a maculopapular purpuric pattern. D, Mixed pattern composed of dactylitis and purpuric maculopapules.

Cantini F et al

Journal of Infection

[https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30433-3/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30433-3/fulltext)

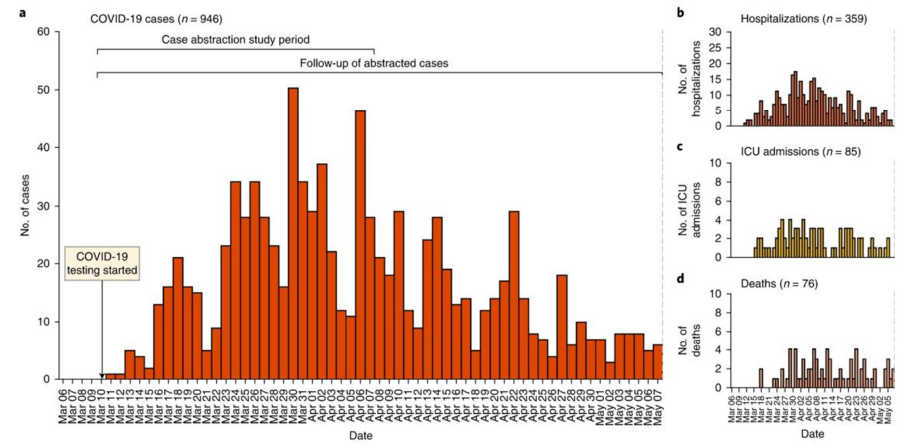
Retrospective, multicenter study on the impact of baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia

Studio clinico retrospettivo su efficacia e sicurezza di baricitinib nel trattamento di COVID-19

Baricitinib è un inibitore delle Janus chinasi 1 e 2 e ha una duplice azione sul trattamento di COVID-19 : bloccare il rilascio di citochine e prevenire l'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula. Sulla base di queste evidenze, gli autori hanno condotto uno studio osservazionale, retrospettivo, longitudinale, multicentrico in pazienti ricoverati con polmonite da SARS-CoV-2 per valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di 2 settimane con baricitinib in combinazione con antivirali (lopinavir / ritonavir) rispetto allo standard of care composto da idrossiclorochina e lopinavir / ritonavir. In totale 113 pazienti sono stati inseriti nel braccio baricitinib e 78 nel braccio di controllo. I risultati indicano che il tasso di mortalità a 2 settimane era significativamente più basso nel braccio baricitinib rispetto ai controlli [0% (0/113) vs 6,4% (5/78), p: 0,010]. Il trasferimento in terapia intensiva è stato necessario nello 0,88% (1/113) vs 17,9% (14/78) dei pazienti del braccio baricitinib rispetto al braccio di controllo (settimana 1 p: 0,019, settimana 2 p <0,0001). Il tasso di dimissione era significativamente più alto nel braccio baricitinib alla settimana 1 [9,7% (11/113) vs 1,3% (1/78), p: 0,039] e alla settimana 2 [77,8% (88/113) vs 12,8% (10/78), p<0,0001]. I pazienti nel braccio baricitinib hanno inoltre presentato miglioramenti significativi sia per quanto concerne la SpO2 (settimana 1, p<0,0001; settimana 2, p<0,0001) sia per il rapporto PaO2 / FiO2 (settimana 1, p=0,001; settimana 2, p<0,0001). I livelli di PCR e IL-6 sono significativamente diminuiti nel braccio baricitinib (PCR alla settimana 1, p=0,003; settimana 2, valore p<0,0001; IL-6 alla settimana 1, p=0,001; settimana 2, p <0,0001). Alla dimissione, la percentuale di pazienti con tampone nasofaringeo ancora positivo era significativamente inferiore [12,5% (11/88)] nel braccio baricitinib rispetto al braccio di controllo [40% (4/10)] (p: 0,043). Sono stati registrati sette eventi avversi, che non hanno richiesto l'interruzione della terapia, nel braccio baricitinib : aumento delle transaminasi in 4 (3,5%) pazienti, epistassi dovuta a sovradosaggio di eparina in 1 paziente, infezione urinaria in 1 paziente e candidosi orale in 1 paziente. In conclusione, baricitinib si è dimostrato in

			questo studio osservazione un farmaco promettente e sicuro nel trattamento della polmonite da SARS-CoV-2.
<p>Robilotti EV et al</p> <p>Nature medicine</p> <p>https://www.nature.com/articles/s41591-020-0979-0</p>	<p>Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer</p>	<p>Fattori associati alla severità di COVID-19 in pazienti oncologici</p>	<p>Sono stati analizzati 423 pazienti oncologici con diagnosi di COVID-19 effettuata tra il 10 marzo ed il 7 aprile 2020. La maggior parte dei pazienti erano adulti di età superiore ai 60 anni (234, 56%). I tipi di cancro più frequenti includevano tumori solidi come mammella (86, 20%), colon-retto (37, 9%) e polmone (35, 8%). Il linfoma era il tumore ematologico più comune (48, 11%). Oltre la metà dei casi erano tumori solidi metastatici (238, 56%). Tra i sintomi riportati, la febbre (78%) e la tosse (82%) erano i più comuni, mentre la dispnea (44%) e la diarrea (26%) erano meno comuni ma non rari. Nella coorte, 168 (40%) pazienti sono stati ricoverati e 87 (20%) hanno sviluppato insufficienza respiratoria, tra cui 47 (11%) che hanno richiesto ossigenoterapia ad alto flusso e 40 (9%) che hanno richiesto ventilazione meccanica. Il tasso complessivo di mortalità è stato del 12% (51 su 423). La mortalità tra i pazienti ricoverati nei reparti di degenza ordinaria è risultata del 24% (41 su 168), mentre tra quelli ricoverati in terapia intensiva (ICU) è stata del 35% (17 su 48). Nell'analisi multivariata, i seguenti fattori di rischio sono stati associati in modo indipendente al ricovero in ospedale: etnia non caucasica, neoplasia ematologica, un parametro composito di linfopenia cronica e /o uso di corticosteroidi e trattamento immunoterapico. L'insufficienza respiratoria è risultata significativamente più frequente in pazienti con età superiore ai 65 anni ed in pazienti che avevano effettuato immunoterapia. Da notare come una malattia metastatica, una recente chemioterapia o un recente intervento chirurgico maggiore non abbiano mostrato un'associazione significativa con il ricovero o con l'insufficienza respiratoria. In conclusione, lo studio ha mostrato un'elevata mortalità dovuta a COVID-19 tra pazienti oncologici ; aver effettuato immunoterapia nell'ambito delle terapie oncologiche si è rivelato</p>

un fattore predittivo di severità di malattia all'interno di questa coorte.



Number of SARS CoV-2-positive cases (a), hospitalizations (b), ICU admissions (c) and deaths (d) from 10 March to 7 May 2020.