

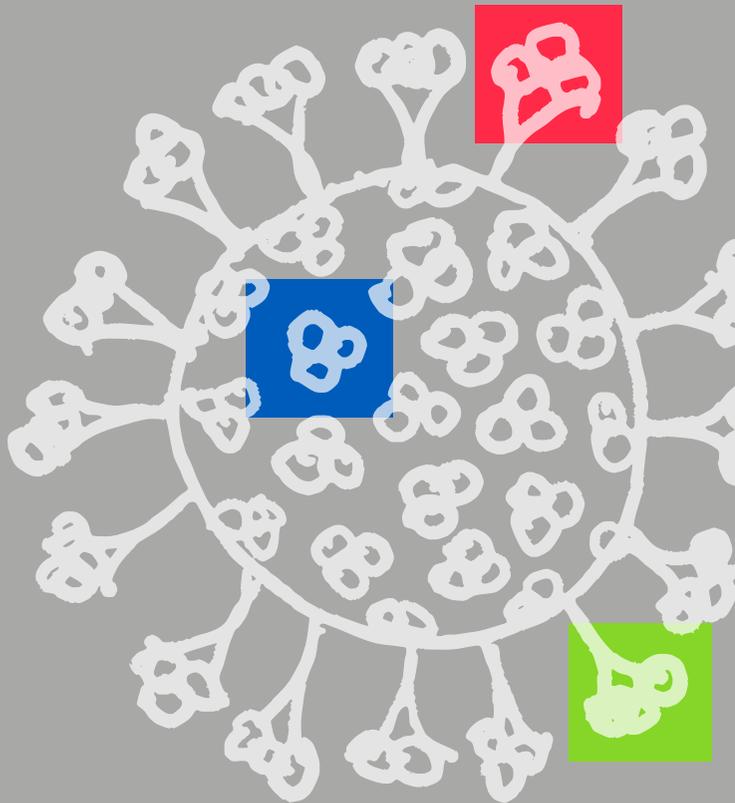


*Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann*

COVID REFERENCE

ITA | 2021.6

covidreference.com




STEINHAUSER
VERLAG

Edizione Italiana a cura di:

Alberto Desogus

Stefano Lazzari

Grazia Kiesner

Quick Content

0.	Top 10	17
1.	Epidemiologia	19
2.	Trasmissione	71
3.	Prevenzione	121
4.	Virologia	157
5.	Vaccini	173
6.	Esami e procedure diagnostiche	217
7.	Manifestazione clinica	247
8.	Terapia	303
9.	COVID-19 severo	349
10.	Comorbidità	351
11.	Pediatria	375
12.	I Primi 5 Mesi	377

Editori, autori e casa editrice non hanno ricevuto supporto economico di terze parti per redigere questo manuale.

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID Reference

www.CovidReference.com

Edizione 2021.6

Steinhäuser Verlag

Bernd Sebastian Kamps, M.D.

www.Amedeo.com

Christian Hoffmann, M.D.

Infektionsmedizinisches Centrum
Hamburg MVZ PartG (ICH)
ICH Stadtmitte
Glockengiesserwall 1
20095 Hamburg
researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8

Esclusione di responsabilità

La scienza e conoscenza sul Covid è un campo in continua evoluzione. I redattori e gli autori di CovidReference.com hanno fatto tutto il possibile per fornire informazioni accurate e complete alla data di pubblicazione. Tuttavia, alla luce dei rapidi cambiamenti in atto nella scienza medica, nella prevenzione e nella politica Covid, nonché della possibilità di errori umani, questo testo può contenere inesattezze tecniche, errori tipografici o di altro tipo. Si consiglia ai lettori di verificare le informazioni aggiornate sul prodotto fornite dal produttore di ciascun farmaco da somministrare per verificare la dose raccomandata, il metodo, la durata della somministrazione e le controindicazioni. È responsabilità del medico curante, sulla base dell'esperienza e dalla conoscenza del paziente, determinare i dosaggi e il miglior trattamento per il paziente. Le informazioni contenute nel presente documento sono fornite "così come sono" e senza garanzie di alcun tipo. I collaboratori di questo sito, incluso Steinhäuser Verlag, declinano ogni responsabilità per errori o omissioni o per i risultati ottenuti dall'uso delle informazioni qui contenute.

Importante: il presente libro è stato sviluppato solo a scopo didattico e non è dedicato alla fornitura di consulenza medica o servizi professionali. Non è un sostituto per l'assistenza professionale. Si consiglia al pubblico di non addetti che utilizza questo sito di consultare un medico in merito alle cure mediche personali. Se hai o sospetti di avere un problema di salute, consulta il tuo medico.

Quest'opera è protetta da copyright, nel suo insieme e in parte.

© 2021 by Steinhäuser Verlag

ISBN: 978-3-942687-44-7

CR_ITA 2020.6.01 – 4 febbraio 2021

Prefazione

In meno di un anno dalla scoperta del COVID-19, diversi vaccini sono stati autorizzati e centinaia di milioni di persone saranno vaccinate nel giro di alcuni mesi. Presto il numero di casi gravi di COVID-19 precipiterà, le persone a rischio non moriranno più, e dopo la vaccinazione dei più giovani, anche il “Long COVID” si ritirerà.

Non ci sono analogie per descrivere lo sviluppo del vaccino COVID-19. Un regalo di Natale bizzarro? Un po' scontato! Un'impresa che supera di gran lunga la conquista dello sbarco sulla luna? Ovviamente e tremendamente banale! L'unica cosa che verrà ricordato nei libri di storia è che creando i vaccini COVID a tempo di record, la scienza ci ha dato una semplice dimostrazione di quello che può ottenere.

Tuttavia, non siamo ancora fuori pericolo. Anche la natura ha dimostrato di poter reagire. Se verrà confermata una maggior trasmissibilità della nuova variante inglese B117 (chiamata anche B.1.1.7, VOC-202012/01, 501Y Variante 2 o 20B/501Y.V1) o di altri mutanti del SARS-CoV-2 su scala globale, la gara potrebbe essere di nuovo aperta. *Nel 2021, miglioriamo le nostre capacità di distanziamento fisico e continuiamo a indossare le mascherine. Prendiamolo come un utile esercizio di prova per le future pandemie. Non è divertente, ma deve essere fatto.*

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

13 gennaio 2021

Prefazione della prima edizione

Diciassette anni fa, nel bel mezzo dell'epidemia, abbiamo deciso di scrivere un breve testo medico sul dramma della SARS in corso, presentando i dati scientifici e fornendo aggiornamenti in tempo reale. Dopo aver pubblicato tre edizioni in 6 mesi, una [rivista scientifica](#) ha commentato che il nostro “SARSReference” (www.SarsReference.com) non era “divertente”, ma presentava “molte informazioni”. Quando ci siamo resi conto della nuova epidemia di coronavirus a metà gennaio 2020, abbiamo immediatamente sentito che era giunto il momento di ripetere il nostro esercizio del millennio.

Mentre la SARS-CoV-2 sembra sotto controllo in Cina, l'epidemia si sta muovendo rapidamente verso ovest. Ciò che solo settimane fa sembrava un'impresa impossibile – imporre e applicare rigide misure di quarantena e isolare milioni di persone – è ora realtà in molti paesi. Le persone di tutto il mondo dovranno adattarsi ed inventare nuovi stili di vita in quello che è l'evento più sconvolgente dalla fine della Seconda guerra mondiale.

Riteniamo che la situazione attuale necessiti di un nuovo tipo di libro di testo. L'umanità sta affrontando una malattia sconosciuta e minacciosa che è spesso grave e fatale. I sistemi sanitari saranno sopraffatti. Non esiste un trattamento di provata efficacia e i vaccini non saranno presto disponibili. Una situazione del genere non si era presentata dalla pandemia di influenza del 1918.

Riteniamo che una mente lucida sia cruciale in tempi di eccessiva informazione, con dozzine di articoli scientifici pubblicati ogni giorno, notizie di centinaia di studi in programma o già in corso, ed i social media che mescolano dati concreti con voci e notizie false. Il noioso lavoro di screening della letteratura scientifica e dei dati scientifici deve essere svolto – regolarmente e costantemente – come un orologio svizzero.

Nei prossimi mesi, Covid Reference presenterà i dati scientifici disponibili nel modo più oggettivo possibile.

Come ricorda [Science Magazine](#): Non è divertente.

[Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann](#)

29 marzo 2020

Collaboratori

Thomas Kamradt, M.D.

Professor of Immunology
President, German Society of Immunology
Institute of Immunology
University Hospital Jena
Leutragraben 3
D – 07743 Jena
[linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5](https://www.linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5)

Stefano Lazzari, M.D.

Specialist in Public Health and Preventive Medicine
International Consultant in Global Health
Former WHO Director
[linkedin.com/in/stefano-lazzari-79a933a](https://www.linkedin.com/in/stefano-lazzari-79a933a)

Jennifer Neubert, M.D.

Department of Pediatric Oncology,
Hematology and Clinical Immunology
Center for Child and Adolescent Health
Medical Faculty
Heinrich-Heine-University Düsseldorf

Tim Niehues, M.D.

Centre for Child and Adolescent Health
Helios Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
D – 47805 Krefeld
https://www.researchgate.net/profile/Tim_Niehues

COVID Reference International

Tutti i collaboratori sono volontari e non retribuiti.

Español

Anisha Gualani Gualani

Medical student, Universidad de Sevilla-US

Jesús García-Rosales Delgado

Medical student, Universidad de Sevilla-US

JM Garcia Calleja (Txema)

M.D., Specialist in Public Health and Preventive Medicine and Tropical Medicine

International Consultant in Global Health

Former WHO Expert

Italiano

Alberto Desogus

Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari

Stefano Lazzari

M.D., Specialist in Public Health and Preventive Medicine

International Consultant in Global Health

Former WHO Director

Grazia Kiesner (Italian)

Medical Student, Università degli Studi di Firenze

Português

Joana Catarina Ferreira Da Silva

Medical student, University of Lisbon

Sara Mateus Mahomed

Medical student, University of Lisbon

Français

Bruno Giroux

M. D., Paris

Georges Mion

Professor, M.D., Service d'anesthésie réanimation, Hôpital Cochin Paris

Türkçe

Zekeriya Temircan

Ph.D. in Health/Clinic Psychology

Neuropsychology Department

Turkey

Fusun Ferda Erdoğan

Professor, Erciyes University Neurology Department/

Pediatric Neurology

Gevher Nesibe Genom and Stem Cell Institute Neuroscience Department

Turkey

Dilara Güngör

İstanbul University/Çapa Medical School Student

Turkey

Türev Demirtas

M.D., Erciyes University Faculty of Medicine

History of Medicine and Ethics Department

Kayseri / Turkey.

Tiếng Việt

Khanh Phan Nguyen Quoc

M.D., Oxford University Clinical Research Unit

Nam Ha Xuan

Medical student, Hue University of Medicine and Pharmacy

Kim Le Thi Anh (Vietnamese)

Medical student, School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University Hanoi

Deutsch

Ulf Lüdeke

www.Sardinienintim.com

Copy-Editor

Rob Camp

Art

Attilio Baghino

Cover

Félix Prudhomme

YouTube: IYENSS

Thomas Splettstösser

SciStyle (Figures)

IT Support

Stephan K.

Contenuto

- 0. Top 10 17
- 1. Epidemiologia 19
 - Hotspot di trasmissione del SARS-CoV-2 24
 - Aspetti speciali della pandemia 40
 - La pandemia di SARS-CoV-2: Passato e futuro 49
 - I lockdowns del 2020 49
 - Prospettive 54
 - Referenze 57
- 2. Trasmissione 71
 - Sommario 71
 - Introduzione 72
 - Il Virus 72
 - Trasmissione da persona a persona 74
 - Vie di trasmissione 75
 - Evento di trasmissione 84
 - Fine della quarantena 98
 - Prevenzione 99
 - Prospettive 101
 - Referenze 102
- 3. Prevenzione 121
 - Introduzione 121
 - Prevenzione a livello personale 121
 - Contenere o mitigare la COVID-19? 136
 - Conclusione 137
 - Referenze 138

4. Virologia 157
References 157
5. Vaccini 173
Sommaro 173
Vaccini approvati per il SARS-CoV-2 - Una panoramica 173
Vaccini 182
Piattaforme per vaccini 187
Candidati al vaccino nelle prove di Fase III 190
Principi fondamentali di immunizzazione 195
Domande per il futuro 200
Prospettive 203
Referenze 205
6. Esami e procedure diagnostiche 217
Diagnosi 217
Radiologia 236
Referenze 239
7. Manifestazione clinica 247
Periodo di incubazione 247
Casi asintomatici 248
Sintomi 250
Risultati di laboratorio 262
Classificazione clinica 267
Risultati 268
Riattivazioni, reinfezioni 282
Conseguenze a lungo termine / COVID lungo 283
Prospettive 286

Referenze 286

8. Terapia 303

1. Inibitori della sintesi dell'RNA virale 305

2. Vari agenti antivirali 312

3. Anticorpi monoclonali e plasma convalescente 316

4. Immunomodulatori 322

Altri trattamenti per COVID-19 (con meccanismi d'azione sconosciuti o non provati) 332

Prospettive e raccomandazioni 335

Referenze 336

9. COVID-19 severo 349

10. Comorbidità 351

Ipertensione e comorbidità cardiovascolare 352

Diabete mellito 359

BPCO e fumo 361

Infezione da HIV 362

Immunosoppressione (diversa dall'HIV) 366

Cancro 368

Trapianto 371

Altre comorbidità 373

11. Pediatria 375

12. I Primi 5 Mesi 377

0. Top 10

Aggiungi ai link preferiti www.CovidReference.com e torna ogni giorno per i Top 10 dei **più importanti articoli sul COVID-19**. Ogni citazione ha un breve commento e un link verso l'articolo intero.

1. Epidemiologia

Bernd Sebastian Kamps

Stefano Lazzari

Nel dicembre 2019, diversi pazienti a Wuhan, nella Repubblica Popolare Cinese, hanno sviluppato una polmonite e un'insufficienza respiratoria che ricordava l'epidemia di SARS del 2003 (WMHC 2019, <http://www.sarsreference.com/>). All'inizio di gennaio 2020, un nuovo beta coronavirus, successivamente denominato SARS-CoV-2, è stato isolato da campioni di liquido di lavaggio broncoalveolare (Zhou 2020). Il virus si è diffuso prima in Cina (Yu X 2020) e poi in diversi paesi asiatici prima di raggiungere l'Iran e l'Italia, dove ha causato gravi epidemie. Durante le prime 11 settimane della pandemia, quasi due terzi dei primi casi nei Paesi colpiti sono stati riscontrati in persone che avevano viaggiato recentemente in soli tre Paesi (Cina, Iran o Italia), a dimostrazione di come i viaggi internazionali da alcuni luoghi con elevata trasmissione del SARS-CoV-2 possano generare epidemie in tutto il mondo (Dawood 2020).

Nonostante alcuni successi iniziali nel contenimento, il SARS-CoV-2 ha infine preso piede sia in Europa che in Nord America nei primi due mesi del 2020: in Italia verso la fine di gennaio, nello Stato di Washington verso l'inizio di febbraio, poi a New York City più tardi nello stesso mese (Worobey 2020 - vedi anche Figura 6, Deng X 2020, McNeil Jr DG). In Brasile, si è riscontrato che ci sono state più di 100 introduzioni internazionali del virus, con il 76% dei ceppi brasiliani introdotti dall'Europa tra il 22 febbraio e l'11 marzo 2020 (Candido 2020).

Da allora fino alla data di stesura di questo capitolo (1° dicembre), il SARS-CoV-2 si è diffuso in ogni angolo del mondo. A più di 40 milioni di persone è stata diagnosticata l'infezione da SARS-CoV-2 e più di un milione di persone sono morte a causa della COVID-19, la malattia causata da questo coronavirus. Non tutti i casi, in particolare se asintomatici, sono stati diagnosticati e il numero reale sia di infezioni che di decessi è probabilmente molto più alto.

Tabella 1. Dati sulla sieroprevalenza 2020

		Raccolta di campioni		
Italia*	A livello nazionale	25 maggio-15 luglio	2,5%	Sabbadini 2020
Italia	Lodi (zona rossa)		23%	Percivalle 2020
Spagna	NationwideMadrid		5,0%>10%	Pollán 2020
Spagna	Madrid		11%	Soriano 2020
Svizzera	Ginevra		5,0-11%	Stringhini 2020
Paesi Bassi	A livello nazionale	Aprile 2020	1,2-4%	Vos 2020
Danimarca	Isole Faroe		0,6%	Petersen 2020
Germania	Kupferzell 'hotspot' di Kupferzell	Marzo	12%	Santos-Hövenner 2020
REGNO UNITO	UKLondraSud Ovest		6%13%3%	Reparto 2020
Cina	Wuhan	9 marzo-10 aprile	3,2-3,8%	Xu X 2020
US	New York CitySan Francisco Bay area	23 marzo-1 aprile aprile 23-27	6,9%1,0%	Havers 2020
US	Stato di New York		14%	Rosenberg 2020
US	NYC, Personale sanitario		13,7%	Moscola 2020
US	A livello nazionale nei pazienti in dialisi	Luglio 2020	8,3%	E 2020
US			1-23%	Bajema 2020
India	Mumbai	Luglio	57%	Malani 2020
Brasile	A livello nazionale	Maggio-giugno	1,4-6,4%	Hallal 2020
Brasile	Manaus	Marzo-Agosto	66%	Boot 2020

* Si noti che i risultati dell'indagine nazionale italiana sono preliminari e probabilmente sottovalutati. Il Paese è riuscito a raccogliere solo il 40% dei campioni previsti, con molte persone che si sono rifiutate di essere testate. Molti esperti non ritengono queste cifre credibili e favoriscono un tasso stimato di sieropositività del 5-10% come in Spagna o in Francia. Stime più recenti di Francesca Bassi et al. della prevalenza di COVID-19 in Italia la fissano al 9%, corrispondente a quasi 6 milioni di italiani (Bassi 2020).

Pochi studi di sieroprevalenza su larga scala sono stati completati, ma i dati disponibili mostrano che solo poche località, come Mumbai e Manaus, hanno raggiunto un'alta prevalenza nella popolazione, vicina al livello richiesto per l'immunità di gregge, stimato intorno al 60% (vedi Tabella 1). [L'immunità di gregge è definita come la proporzione di una popolazione che deve essere immune a una malattia infettiva, sia per infezione naturale che per vaccina-

zione, per fornire una protezione indiretta (protezione di gregge) al resto della popolazione che non è altrimenti immune alla malattia (D'Souza 2020, Adam 2020). Come mostrato nella Tabella 1, i paesi più colpiti dalla pandemia COVID-19 hanno tassi di sieroprevalenza più elevati ma, senza un vaccino efficace, nessun paese può contare di raggiungere l'immunità del gregge in tempi brevi.

Gli articoli citati nella Tabella 1 mostrano alcuni interessanti risultati:

- **Wuhan** - La sieropositività per gli anticorpi IgM e IgG era bassa (3,2%-3,8%) anche in una città fortemente colpita come Wuhan (Xu X 2020).
- **New York City** - A New York, la prevalenza del SARS-CoV-2 tra il personale sanitario è stata del 13,7% (5523/40.329 individui testati) (Moscola 2020), simile alla prevalenza tra gli adulti testati casualmente nello Stato di New York (14,0%) (Rosenberg 2020).
- **Regno Unito** - Gli individui di colore, asiatici e di etnia minoritaria (BAME) hanno da due a tre volte più probabilità di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 rispetto ai bianchi. Una tendenza interessante: i giovani di età compresa tra i 18 e i 24 anni hanno avuto i tassi più alti (8%), mentre gli adulti di età compresa tra i 65 e i 74 anni hanno avuto meno probabilità di essere stati contagiati (3%).
- **Mumbai** - In un'indagine trasversale a Mumbai, la prevalenza di anticorpi anti SARS-CoV-2 è stata di circa il 57% nelle baraccopoli di Chembur, Matunga e Dahisar, e del 16% nelle zone vicine non baraccopoli (Malani 2020). In alcuni luoghi del mondo, l'immunità di gregge potrebbe essere a portata di mano.
- **Ginevra** - I bambini piccoli (5-9 anni) e gli anziani (≥ 65 anni) avevano tassi di sieroprevalenza significativamente più bassi rispetto alle altre fasce d'età (Stringhini 2020).
- **Isole Faroe** - All'inizio della pandemia, le piccole isole tendono ad avere bassi tassi di sieropositività.

È necessaria un'attenta interpretazione di questi dati. Abbiamo pochi studi di sieroprevalenza su scala nazionale, la sensibilità e la specificità dei test sierologici utilizzati possono variare da un luogo all'altro e alcune persone potrebbero essere state infettate senza mostrare livelli rilevabili di anticorpi al momento dello studio. Sulla base di tutti gli studi sierologici disponibili, l'OMS ha stimato che circa il 10% della popolazione mondiale, ovvero 760 milioni di persone, potrebbe essere state infettate ad ottobre 2020.

Il periodo medio di incubazione dell'infezione da SARS-CoV-2 è di circa 5 giorni (Li 2020, Lauer 2020, Nie X 2020). L'intervallo seriale - definito come la durata del tempo che intercorre tra un caso-paziente primario sintomatico e un caso-paziente secondario sintomatico - è stato stimato tra 5 e 7,5 giorni (Cereda 2020). Il SARS-CoV-2 è altamente contagioso, con un numero stimato di riproduzione di base R_0 di circa 2,5-3,0 (Chan 2020, Tang B 2020, Zhao 2020). R_0 indica il numero medio di infezioni che un caso può generare nel corso del periodo infettivo in una popolazione completamente suscettibile, mai infettata prima. Leggete la guida di David Adam (Adam 2020) per maggiori informazioni su R_0 .]

Prevenzione

Il SARS-CoV-2 è facilmente trasmissibile sia da individui sintomatici che asintomatici, prospera in ambienti chiusi e affollati, ed è amplificata dai cosiddetti eventi "superspreader" o di superdiffusione.

Le cinque regole d'oro per ridurre al minimo il rischio di infezione da SARS-CoV-2 sono:

1. Indossare la mascherina negli spazi pubblici.
2. Mantenere una distanza di 2 (*due!*) metri dalle altre persone.
3. Evitare i luoghi **affollati** (più di 5-10 persone).
4. Evitare in particolare gli spazi **affollati** e **chiusi** (ancora peggio: luoghi chiusi con aria condizionata dove l'aria viene ventilata).
5. Evitare in ogni circostanza - spazi **affollati**, **chiusi** e **rumorosi** dove le persone devono urlare per comunicare. Questi sono i parchi giochi preferiti del SARS-CoV-2.

Più avanti potete trovare una trattazione dettagliata della trasmissione del SARS-CoV-2 (pagina 71) e della sua prevenzione (pagina 121).

Come per i precedenti focolai di SARS e MERS (Shen Z 2004, Cho SY 2016), la diffusione del SARS-CoV-2 è caratterizzata dal verificarsi dei cosiddetti "eventi superspreader", in cui una fonte unica di infezione è responsabile di un gran numero di infezioni secondarie (Wang L 2020). Questo fenomeno è ben descritto in un recente studio sulla trasmissione del SARS-CoV-2 a Hong Kong (Adam DC 2020). Gli autori hanno analizzato tutti i cluster di infezione in 1.038 casi che si sono verificati tra gennaio e aprile 2020 e hanno concluso che

il 19% dei casi è stato responsabile per l'80% dei casi aggiuntivi della comunità, con grandi focolai che hanno avuto origine in bar, matrimoni e cerimonie religiose. È interessante notare che ridurre il ritardo nella conferma dei casi sintomatici non ha influenzato il tasso di trasmissione (suggerendo un tasso di trasmissione più elevato nelle fasi iniziali o prima dell'insorgenza dei sintomi), mentre il rapido tracciamento e quarantena dei contatti è stata molto efficace nel fermare la catena di trasmissione. Altri autori (Endo 2020) hanno stimato un k di 0,1 al di fuori della Cina, il che significa che solo il 10% degli individui infetti trasmetterebbe il virus (k o "fattore di dispersione" descrive, nei modelli matematici, quanto una malattia tende a concentrarsi).

Questa super-dispersione, con poche persone infette che causano la maggior parte delle infezioni secondarie, potrebbe spiegare alcuni aspetti enigmatici delle prime fasi della pandemia da COVID-19. Ad esempio, perché l'introduzione precoce in Europa del SARS-CoV-2 nel dicembre 2019 (Francia) e di nuovo nel gennaio 2020 (Francia, Germania) non ha portato prima a epidemie gravi in Europa. O perché il grande focolaio nel Nord Italia nel febbraio 2020 non ha portato a una simile rapida diffusione del virus nel resto del Paese.

Comprendere le ragioni che provocano gli eventi superspreader può essere la chiave del successo delle misure preventive, quindi la domanda è: "Perché alcuni pazienti affetti da COVID-19 ne infettano molti altri, mentre la maggior parte non diffonde affatto il virus?" (Kupferschmidt 2020). È possibile che alcuni individui semplicemente diffondano più virus di altri, o che si diffonda molto di più in un momento specifico di maggiore contagiosità nella storia naturale dell'infezione, possibilmente quando la carica virale è al suo apice. Anche le condizioni ambientali giocano un ruolo importante. Luoghi affollati e chiusi dove le persone parlano ad alta voce, urlano, cantano o fanno esercizio fisico sono ad alto rischio, forse a causa della maggiore produzione e diffusione di particelle più piccole come gli aerosol. Un "superspreader" in un "ambiente di super-diffusione" può provocare un numero molto elevato di infezioni, come si è visto nel focolaio della chiesa di Shincheonji in Corea del Sud dove, nel marzo 2020, si stima che una sola persona abbia generato più di 6.000 casi.

Una migliore comprensione degli eventi superspreader può aiutare a definire le misure più efficaci per ridurre la trasmissione del SARS-CoV-2. Esploreremo qui di seguito gli "hot spots" più comuni di infezione da SARS-CoV-2, dove la probabilità di infezioni multiple è maggiore.

Hotspot di trasmissione del SARS-CoV-2

I seguenti ambienti sono stati, sono o potrebbero essere catalizzatori di focolai di SARS-CoV-2:

- Ospedali e altri centri sanitari
- Strutture di assistenza a lungo termine
- Il domicilio (compresa un'intensa vita sociale con amici e colleghi)
- Strutture per il tempo libero (ad esempio, bar, ristoranti, club, corali, discoteche, ecc.)
- Luoghi di lavoro
- Scuole
- Università
- Riunioni di famiglia (ad es. compleanni, matrimoni, funerali)
- Raduni di massa
 - Eventi sportivi
 - Incontri religiosi
- Spazi chiusi e densamente popolati
 - Prigioni
 - Rifugi per i senzatetto
 - Navi da crociera, portaerei e navi militari (spazi chiusi)

Ospedali

Durante i primi mesi della pandemia di SARS-CoV-2, quando il sospetto della malattia era basso, la trasmissione negli ospedali e in altri centri sanitari (compresi gli studi medici) ha avuto un ruolo di primo piano nell'origine delle epidemie locali. Ciò ricorda sia la SARS che il più recente focolaio di MERS al di fuori della Penisola Arabica, che si è verificato nella Repubblica di Corea nel 2015, dove 184 dei 186 casi erano dovuti ad infezione nosocomiale ([Centro Coreano per il controllo e la prevenzione delle malattie 2015](#)). Gli ospedali, come molti altri luoghi dove si incontrano sconosciuti potenzialmente infetti, possono essere un ambiente favorevole alla propagazione del SARS-CoV-2 ([Wison 2020](#)). Nelle prime 6 settimane dell'epidemia in Cina sono stati confermati 1.716 casi e almeno 5 decessi tra gli operatori sanitari ([Wu 2020](#)). In alcuni casi, gli ospedali avrebbero potuto essere anche i centri principali di diffusione della COVID-19, facilitando la trasmissione tra operatori sanitari e pazienti non infetti ([Nacoti 2020](#)).

Uno studio in ambiente ospedaliero riporta che il virus era ampiamente presente nell'aria e sulle superfici degli oggetti sia nelle unità di terapia intensiva che nei reparti di medicina generale, il che implica un rischio di infezione

potenzialmente elevato per il personale ospedaliero. La contaminazione era maggiore nelle unità di terapia intensiva (Self 2020). L'RNA virale è stato trovato su pavimenti, mouse dei computer, cestini dell'immondizia, corrimani dei letti dei malati, ed è stato anche rilevato nell'aria fino a circa 4 m dai pazienti (Guo 2020). Il virus è stato anche isolato da campioni raccolti nei WC e lavandini, suggerendo che anche la diffusione virale nelle feci potrebbe essere una potenziale via di trasmissione (Young 2020, Tang 2020). Tuttavia, la maggior parte di questi studi hanno valutato solo la presenza di RNA virale, non la sua infettività.

Sebbene la diffusione nosocomiale del SARS-CoV-2 sia ben documentata, adeguate misure di controllo delle infezioni ospedaliere possono prevenirne la trasmissione (Chen 2020, Nagano 2020, Callaghan 2020). Ciò è stato ben dimostrato dal caso di una persona di 60 anni che si è recata a Wuhan il 25 dicembre 2019, è tornata negli Stati Uniti il 13 gennaio 2020 e ha trasmesso il SARS-CoV-2 al marito. Sebbene entrambi siano stati ricoverati nella stessa struttura e abbiano condiviso centinaia ($n = 348$) di contatti con personale ospedaliero, nessun altro è stato contagiato (Ghinai 2020).

Tuttavia, lavorare in un reparto ad alto rischio, orari eccessivi di lavoro, la carenza di DPI e un'igiene delle vie respiratorie e delle mani non ottimale dopo uno stretto contatto con i pazienti sono stati tutti fattori associati a un aumento del rischio di infezione negli operatori sanitari (Ran 2020). Ad un certo punto, durante la prima epidemia del marzo 2020, circa la metà dei 200 casi diagnosticati in Sardegna, Italia, erano tra il personale ospedaliero e gli altri operatori sanitari. Il 14 aprile, il CDC ha riferito che **9.282 operatori sanitari erano stati infettati dal SARS-CoV-2 negli Stati Uniti**.

Tabella 2. Percentuale di operatori sanitari (HCW) trovati infetti da SARS-CoV-2

		Campioni prelevati	SARS-CoV-2 positivo	
REGNO UNITO	435 pazienti ricoverati presso l'ospedale universitario di Londra	2 marzo-12 aprile	15% (tasso di letalità: 36%)	Rickman 2020
REGNO UNITO	1718 operatori sanitari che partecipano a 5148 intubazioni tracheali a rischio	23 marzo-2 giugno 2020	10,7%	El-Boghdadly 2020
USA	3477 dipendenti sintomatici del sistema sanitario dell'Università di Washington	12 marzo-23 aprile	5,3%	Mani 2020
Cina	Wuhan: 44 672 operatori sanitari	Fino all'11 febbraio	3,8%	Wu 2020
USA	1992 personale in unità COVID-19	12 febbraio-9 aprile	5,4%	Vahidy 2020
Italia	5444 personale sanitario attivo	17 aprile - 20 maggio	6,9%	Calcagno 2021
REGNO UNITO	Londra, 200 operatori sanitari addetti alla cura dei pazienti	26 marzo-8 aprile	20% di sieroconversioni durante il periodo di studio	Houlihan 2020
Cina	Wuhan, 9684 operatori sanitari dell'ospedale di Tongji	1 gennaio-9 febbraio	0,9%	Lai X 2020

Gli operatori sanitari delle unità COVID-19 hanno un rischio maggiore di infezione da SARS-CoV-2 (5,4%) rispetto a quelli delle unità non-COVID (0,6%) ([Vahidy 2020](#)). In uno studio prospettico di coorte condotto a Londra, il 25% degli operatori sanitari infettati era già sieropositivo al momento dell'arruolamento (dal 26 marzo all'8 aprile) e un ulteriore 20% è diventato sieropositivo entro il primo mese di follow-up ([Houlihan 2020](#)). Tuttavia, uno studio cinese su 9.684 operatori sanitari dell'ospedale di Tongji ha mostrato un tasso di infezione più elevato nel personale non in prima linea (93/6.574, 1,4%) rispetto a quelli che lavoravano negli ambulatori per pazienti febbrili o in reparto (17/3110, 0,5%) ([Lai X 2020](#)). In Italia, la sieroprevalenza è stata più alta nel personale di laboratorio (18/175, 10,3%), seguito dagli assistenti in-

fermieri (44/520, 8,5%), dagli infermieri (150/1983, 7,6%) e dai medici (55/755, 7,3%) (Calcagno 2021). Una possibile interpretazione: coloro che hanno lavorato in reparti clinici diversi dalle cliniche pazienti febbrili e dai reparti possono aver avuto un accesso limitato o aver trascurato di utilizzare misure di protezione adeguate.

Focolai di SARS-CoV-2 sono stati documentati anche in unità di dialisi (Schwierzeck 2020, Rincón 2020). La prevalenza di anticorpi anti SARS-CoV-2 è stata inferiore tra il personale che ha riferito di indossare sempre una mascherina per coprire il volto durante la cura dei pazienti (6%), rispetto a chi non lo ha fatto (9%) (Self 2020).

I fattori di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2 nei lavoratori del settore sanitario sono stati riassunti in una recente pubblicazione (Chou 2020). È stato dimostrato che un uso più costante e regolare delle misure di protezione individuale raccomandate è associato ad una riduzione del rischio di infezione. L'associazione è stata più forte per le mascherine, ma è stata osservata anche per guanti, camici, e protezione degli occhi, oltre che per l'igiene delle mani. Sono state riscontrate alcune evidenze che i respiratori N95 potrebbero essere associati a una maggiore riduzione del rischio di infezione rispetto alle mascherine chirurgiche. L'evidenza indica anche un'associazione con determinate esposizioni (come la partecipazione a procedure di intubazione, il contatto diretto con i pazienti infetti o il contatto con i fluidi corporei).

Strutture di assistenza a lungo termine

Le strutture di assistenza a lungo termine (come le Residenze Sanitarie Assistenziali o RSA) sono ambienti ad alto rischio per le infezioni respiratorie come la COVID-19. Il primo importante studio, pubblicato nel maggio 2020, ha descritto un'epidemia in una struttura di assistenza specializzata nella King County, Washington, USA, dove sono stati diagnosticati 167 casi di COVID-19 (101 nei residenti, 50 in operatori sanitari e 16 in visitatori) in meno di tre settimane dall'identificazione del primo caso: (McMichael 2020) (Tabella 3).

Tra i residenti (età media: 83 anni), il tasso di letalità è stato del 33,7%. Tra le condizioni croniche concomitanti c'erano l'ipertensione, le malattie cardiache, le malattie renali, il diabete mellito, l'obesità e le malattie polmonari. Lo studio ha dimostrato che, una volta introdotta in una struttura di cura a lungo termine, spesso da un operatore sanitario o da un visitatore, il SARS-CoV-2 ha il potenziale di diffondersi rapidamente e ampiamente, con conseguenze devastanti.

A metà aprile 2020, più di 1.300 strutture tipo RSA negli Stati Uniti avevano identificato pazienti infetti (Cenziper 2020, CDC 200311). Poiché la maggior

parte dei residenti soffriva di una o più patologie croniche concomitanti, la COVID-19 li metteva ad altissimo rischio di morte prematura. Studi successivi hanno rilevato un'alta percentuale di residenti asintomatici (43%) durante le due settimane precedenti il test (Graham 2020b), tassi di sieropositività straordinariamente elevati (72%; Graham 2020a) e un tasso di infezione più elevato nei residenti (9,0%) rispetto al personale delle RSA (4,7%) (Marossy 2020).

Tabella 3. Epidemia di COVID in una struttura di assistenza a lungo termine

	Residenti (N = 101)	Personale sanitario (N = 50)	Visitatori (N = 16)
Età media (fascia)	83 (51-100)	43,5 (21-79)	62,5 (52-88)
Femmina (%)	68,3	76	31,2
Ricoverati in ospedale (%)	54,5	6,0	50,0
Morto (%)	33,7	0	6,2
Condizioni croniche concomitanti (%)			
Ipertensione	67,3	8,0	12,5
Malattia cardiaca	60,4	8,0	18,8
Malattia renale	40,6	0	12,5
Diabete mellito	31,7	10,0	6,2
Obesità	30,7	6,0	18,8
Malattia polmonare	31,7	4,0	12,5

Un'indagine nazionale nel 96% di tutte le strutture RSA italiane ha rilevato che in Lombardia, l'epicentro dell'epidemia in Italia, il 53,4% dei 3.045 residenti deceduti tra il 1° febbraio e il 14 aprile è stato diagnosticato con COVID-19 o presentava sintomi simil-influenzali. Dei 661 residenti ricoverati nello stesso periodo, 199 (30%) sono risultati positivi al test RT-PCR.

Non appena viene rilevato un singolo caso tra i residenti di una struttura di cura, si raccomanda di effettuare il test in tutti i residenti, in quanto molti di loro possono essere asintomatici. Dopo un'epidemia in una struttura di assistenza infermieristica per veterani a Los Angeles, USA, tutti i residenti, indipendentemente dai sintomi, sono stati sottoposti a test RT-PCR seriali (circa settimanalmente) per SARS-CoV-2. Diciannove residenti su 99 (19%) hanno avuto risultati positivi al test (Dora 2020). Quattordici dei 19 residenti con

COVID-19 erano asintomatici al momento del test. Tra questi, otto hanno sviluppato i sintomi 1-5 giorni dopo la raccolta dei campioni e sono stati successivamente classificati come pre-sintomatici.

La mortalità nelle RSA è quasi sempre elevata. In uno studio nell'Ontario, Canada, il rapporto del tasso di incidenza per la mortalità legata alla COVID-19 è stato più di 13 volte superiore a quello osservato negli adulti di età superiore ai 69 anni che vivevano in comunità durante un periodo simile (Fisman 2020). In un altro studio in Ontario che comprendeva 78.607 residenti di 618 case di cura, 5.218 (6,6%) sono stati infettati dal SARS-CoV-2 e 1.452 (1,8%) sono morti di COVID-19 al 20 maggio 2020. Il tasso di letalità è stato del 27,8% (1452/5218) (Brown 2020). Da notare che la mortalità da COVID-19 nelle condizioni di basso affollamento (per numero di occupanti per stanza e numero di bagni nella casa) è stata inferiore alla metà (1,3%) di quella delle situazioni ad alto affollamento (2,7%).

In un'indagine britannica che ha coinvolto 394 residenti e 70 operatori in 4 case di cura nel centro di Londra, il 26% dei residenti è deceduto nell'arco di due mesi (Graham 2020). Si stima che i residenti nelle strutture RSA abbiano contribuito al 30-60% di tutti i decessi da COVID-19 in molti paesi europei (O'Driscoll 2020, ECDC 2020; si veda anche la dichiarazione alla stampa di Hans Henri P. Kluge, direttore regionale dell'OMS per l'Europa). I dati sulla mortalità in eccesso suggeriscono che in diversi paesi molti decessi in strutture di assistenza a lungo termine potrebbero essersi verificati in pazienti non sottoposti al test COVID-19, che spesso non sono inclusi nelle statistiche nazionali ufficiali sulla mortalità da COVID-19 (Buonanno 2020).

Domicilio

I tassi di infezione a domicilio segnalati variano molto (tra il 6% e il 32%) tra uno studio e l'altro. In Spagna, in un'analisi di 551 focolai durante l'estate del 2020, gli ambienti domestici, come le riunioni familiari o feste private, erano responsabili del 14% dei casi (854/6208). I casi positivi di SARS-CoV-2 legati a luoghi di svago come i bar, ristoranti o club privati sono stati ancora più frequenti (NCOMG 2020) (cfr. sezione successiva).

Un primo studio ha rilevato che i bambini hanno la stessa probabilità di essere infettati degli adulti (Bi Q 2020). Tuttavia, due studi hanno mostrato che la probabilità di infezione tra i bambini e i giovani era solo circa il 25% di quella degli anziani (≥ 60 anni) (Jing QL 2020) e degli adulti (Li W 2020). Inoltre, il tasso di attacco secondario nei contatti che erano coniugi di casi indice era del 27,8% contro il 17,3% negli altri membri adulti della famiglia (Li W 2020). Un recente studio spagnolo ha confermato che i bambini delle famiglie in quarantena avevano una probabilità simile a quella degli adulti di essere in-

fettati dal SARS-CoV-2. In 381 casi adulti positivi alla PCR e 1.084 contatti (672 bambini, 412 adulti), i tassi di sieroprevalenza del SARS-CoV-2 sono stati del 18% (118/672) nei bambini e del 19% (77/335) nei contatti con gli adulti (Brotons2020).

È stato obiettato che alcuni studi potrebbero sottostimare la reale velocità di trasmissione se i casi indice vengono isolati all'interno o all'esterno dell'abitazione (Sun 2020). In uno studio di Zhuhai, Cina, il 32,4% (48 su 148) dei contatti domestici di 35 casi indice sono stati infettati (Wu J 2020).

In un eccellente studio di coorte retrospettivo su 1.114 casi indice confermati dalla PCR di Singapore, Vernon Lee e colleghi hanno identificato 7.518 contatti ravvicinati (1.779 contatti domestici, 2.231 contatti di lavoro e 3.508 contatti sociali) (Ng OT 2020). I tassi di attacco clinico secondario sono stati del 5,9% per i contatti domestici e dell'1,3% per i contatti non domestici (Tabella 4).

Tabella 4. Epidemia di COVID in una struttura di assistenza a lungo termine

	Fattori di rischio particolari	Odds ratio	
Contatti domestici	Condividere una camera da letto	5.38	
	Tasso di attacco secondario: 5,9%	Aver parlato con un caso indice per oltre 30 minuti	7.86
Contatto non domestico	Esposizione a più di un caso	3.92	
	Tasso di attacco secondario:	Aver parlato con un caso indice per oltre 30 minuti	2.67
	Contatti di lavoro: 1,3% contatti sociali: 1,3%	Condivisione di un veicolo con un caso indice	3.07

Locali per il tempo libero (bar, club, cori, karaoke, discoteche, ecc.)

In Spagna, un'analisi di 551 focolai da metà giugno al 2 agosto ha collegato 1,230 di 6,208 casi (20%) a luoghi di svago come bar, ristoranti o club (NCOMG 2020). I dati provenienti dal Giappone hanno mostrato che su un totale di 61 cluster di COVID-19, 10 (16%) erano in ristoranti o bar; 7 (11%) in eventi legati alla musica, come concerti di musica dal vivo, prove di corali, e karaoke; 5 (8%) in palestre; e 2 (3%) in cerimonie (Furuse 2020). In un focolaio di 108 casi a Osaka, in Giappone, 51 casi sembrano essere stati contagiati dopo una sola visita a un club con musica dal vivo (Sugano 2020). In Corea del Sud, gli eventi di superspreading nei locali notturni del centro di Seoul sono stati collegati a una recrudescenza locale di casi (Kang 2020). A Hong Kong, un focolaio estivo

esplosivo era ben correlato con l'improvviso aumento degli incontri sociali dopo l'allentamento delle misure di salute pubblica, in particolare gli incontri nei ristoranti (Al 2020).

Le gite nei college e i campi estivi rappresentano altre occasioni per un'efficiente trasmissione del SARS-CoV-2. In un caso, un viaggio per le vacanze di primavera da Austin in Messico ha portato a 14 casi asintomatici e 50 casi sintomatici (Lewis 2020). Il CDC ha segnalato un'epidemia con 260 (44%) dei 597 partecipanti di un campo estivo in Georgia che si sono infettati nel giugno 2020 (Szablewski 2020). Il campo ha adottato la maggior parte delle misure preventive suggerite dal CDC per i campi estivi giovanili tranne per l'uso delle mascherine di stoffa e l'apertura di finestre e porte per una maggiore ventilazione degli edifici. ☹

Anche i cori sono luoghi di efficiente trasmissione del SARS-CoV-2. L'8 marzo 2020, l'Amsterdam Mixed Choir ha tenuto una rappresentazione della Passione di San Giovanni di Bach nell'Auditorium Concertgebouw della città. Alcuni giorni dopo, i primi coristi hanno sviluppato i sintomi e alla fine 102 dei 130 coristi sono risultati positivi alla COVID-19. Un membro del coro di 78 anni è morto, così come tre familiari di altri membri del coro; alcuni cantanti hanno avuto bisogno di cure intensive (The Guardian, 17 maggio). Il 9 marzo, i membri del coro della Cattedrale di Berlino si sono riuniti per le prove settimanali. Tre settimane dopo, 32 dei 74 membri del coro sono risultati positivi al SARS-CoV-2 (NDR 2020). Tutti sono guariti. Il 10 marzo 2020, 61 membri di un coro della contea di Skagit a Washington si sono incontrati per una prova durata 2 ore e mezza. Poche settimane dopo, i ricercatori hanno riportato 32 casi confermati e 20 probabili casi secondari di COVID-19 (tasso di attacco = 53,3% a 86,7%); tre pazienti sono stati ricoverati in ospedale e due sono morti. Gli autori concludono che la trasmissione è stata probabilmente facilitata dalla vicinanza (entro 2 metri) durante la pratica e dall'aumento della diffusione virale con il canto (Hamner 2020).

Questi dati suggeriscono che qualsiasi ambiente rumoroso, chiuso e con aria stagnante (ad esempio, discoteche, pub, feste di compleanno, ristoranti, impianti di lavorazione delle carni, ecc.) in cui le persone stanno vicine in piedi, sedute o sdraiate sono le condizioni ideali per generare grandi focolai di SARS-CoV-2. Se hanno bisogno di urlare per comunicare, la situazione può diventare esplosiva.

Luoghi di lavoro

Già nel gennaio 2020, si era osservata la diffusione di SARS-CoV-2 durante workshop e riunioni aziendali (Böhmer 2020). Alcune settimane dopo, un'epidemia di SARS-CoV-2 è stata segnalata in un call center in Corea del Sud

dove 94 dei 216 dipendenti che lavoravano allo stesso piano si sono infettati, con un tasso di attacco del 43,5% (Park SY 2020). Particolarmente istruttivo è il caso di una riunione di un comitato consultivo scientifico tenutasi a Monaco di Baviera, in Germania, alla fine di febbraio. Otto dermatologi e 6 scienziati (tra cui il paziente indice) si sono incontrati in una sala conferenze di circa 70 m² con una disposizione a U di tavoli separati da un corridoio centrale largo più di 1 metro. Durante l'incontro, durato nove ore e mezza, sono stati serviti quattro rinfreschi in sala. La sera i partecipanti hanno cenato in un ristorante vicino e si sono stretti la mano per congedarsi, con qualche breve abbraccio (niente baci!). Infine, il paziente indice ha condiviso un taxi con tre colleghi per circa 45 minuti. Risultato: il paziente indice ha contagiato almeno 11 degli altri 13 partecipanti. Queste persone hanno infettato altre 14 persone in ospedale o a casa (Hijnen 2020). In presenza di un individuo infetto, i luoghi di lavoro possono essere importanti amplificatori di trasmissione locale.

Nel maggio 2020 sono stati segnalati diversi focolai con centinaia di individui infetti in impianti di confezionamento delle carni in Germania (DER SPIEGEL), negli Stati Uniti (The Guardian) e in Francia (Le Monde), nonché in altri paesi. Nei mesi di marzo e aprile, al 25,6% (929) dei dipendenti di uno stabilimento di lavorazione della carne in Sud Dakota, USA, e all'8,7% (210) dei loro contatti è stata diagnosticata la COVID-19; due dipendenti sono morti (Steinberg 2020). I tassi di attacco più elevati si sono osservati tra i dipendenti che lavoravano a meno di 2 metri l'uno dall'altro sulla linea di produzione. Un altro studio ha riportato 16.233 casi di COVID-19 e 86 decessi legati al COVID-19 tra i lavoratori di 239 stabilimenti (Waltenburg 2020). La percentuale di lavoratori con COVID-19 variava dal 3,1% a oltre il 20% per stabilimento (Waltenburg 2020).

La promiscuità, il rumore, il freddo e l'umidità sono attualmente favoriti come spiegazioni per queste insolite epidemie. In Spagna, la suddetta analisi di 551 focolai ha collegato circa 500 casi su 6.208 (8%) a contesti occupazionali, in particolare a lavoratori del settore ortofrutticolo e a lavoratori dei macelli o degli impianti di lavorazione delle carni (NCOMG 2020). Uno studio ha suggerito che al 21 luglio 2020, nei soli Stati Uniti, gli impianti di macellazione potrebbero essere stati associati a 236.000-310.000 casi di COVID-19 (dal 6 all'8% del totale dei casi statunitensi) e a 4.300-5.200 decessi (dal 3 al 4% del totale dei casi statunitensi) (Taylor 2020).

Scuole e asili

Gli scolari di solito giocano un ruolo importante nella diffusione dei virus respiratori, compresa l'influenza. Tuttavia, sebbene il virus SARS-CoV-2 sia stato rilevato in molti bambini, essi presentano generalmente sintomi più lievi

rispetto agli adulti, necessitano di cure intensive meno frequentemente e hanno un basso tasso di mortalità. Un'analisi dei dati provenienti da Canada, Cina, Italia, Giappone, Singapore e Corea del Sud ha rilevato che la suscettibilità all'infezione in individui di età inferiore ai 20 anni era circa la metà di quella degli adulti di età superiore ai 20 anni, e che i sintomi clinici si manifestano nel 21% delle infezioni nei bambini di età compresa tra i 10 e i 19 anni, arrivando al 69% delle infezioni nelle persone di età superiore ai 70 anni (Davis 2020).

Tuttavia, il ruolo dei bambini nella trasmissione del SARS-CoV-2 non è ancora chiaro. All'inizio della pandemia, diversi studi hanno suggerito che i bambini raramente trasmettano l'infezione. In un piccolo focolaio di COVID-19 rilevato nelle Alpi francesi alla fine di gennaio, una persona di ritorno da Singapore ha infettato altre undici persone, tra cui uno scolaro di nove anni. I ricercatori hanno seguito da vicino e testato tutti i contatti (Danis 2020). Il bambino era andato a scuola mentre mostrava i sintomi di COVID-19 e si è stimato che avesse avuto più di 60 contatti ravvicinati ad alto rischio. Nessuno dei contatti è risultato positivo al coronavirus, anche se molti avevano altre infezioni respiratorie. Inoltre, non è stata trovata alcuna traccia del virus nei due fratelli che accompagnavano il bambino nella stessa vacanza sulle Alpi.

Uno studio dell'Institut Pasteur dell'aprile 2020 (prima della chiusura delle scuole in Francia), che comprendeva 510 bambini delle scuole elementari, ha concluso che “pare che i bambini non abbiano diffuso l'infezione ad altri studenti, né agli insegnanti o ad altro personale delle scuole”. Anche un altro studio su 40 pazienti di meno di 16 anni a Ginevra, Svizzera (Posfay-Barbe 2020) ha concluso che “a differenza di altre infezioni respiratorie virali, i bambini non sembrano essere un vettore importante della trasmissione del SARS-CoV-2, con la maggior parte dei casi pediatrici descritti all'interno di gruppi familiari e nessuna documentazione di trasmissione da bambino a bambino o da bambino a adulto”.

Tuttavia, una recensione di 14 pubblicazioni (Rajmil 2020) è stata meno categorica, concludendo semplicemente che i bambini non trasmettono in misura maggiore degli adulti. Una metanalisi più recente delle evidenze pubblicate (Viner 2020) afferma che non ci sono prove sufficienti per concludere che la trasmissione del SARS-CoV-2 da parte dei bambini sia inferiore a quella degli adulti.

Il CDC ha riferito in settembre su dodici bambini infettati da COVID-19 in tre diverse strutture di assistenza per l'infanzia nello Utah. Lo studio documenta la trasmissione da questi bambini ad almeno 12 (26%) dei 46 contatti non in strutture di accoglienza e che la trasmissione è stata osservata in due dei tre bambini con COVID-19 confermato e asintomatico. Inoltre, diversi studi han-

no come sia i bambini sintomatici che quelli asintomatici possono diffondere il virus SARS-CoV-2 per diversi giorni o settimane dopo l'infezione (Liu M 2020, Han 2020). Tuttavia, i risultati qualitativi sia positivi che negativi del test molecolare del virus possono non essere necessariamente correlati all'infettività (DeBiasi 2020).

All'inizio dell'autunno del 2020, quando e come riaprire le scuole è stato oggetto di un acceso dibattito a livello mondiale. A Taiwan, le autorità hanno stabilito delle linee guida generali, tra cui una combinazione di strategie come lo screening attivo nel campus e il controllo degli accessi; protocolli di screening e quarantena nelle scuole; se necessario, quarantena per studenti e docenti; mobilitazione del personale amministrativo e del centro sanitario; regolamentazione dei dormitori e delle mense; rafforzamento dell'igiene personale, dei servizi igienici ambientali e delle pratiche di ventilazione interna (Cheng SY 2020). La maggior parte dei paesi europei ha inizialmente deciso di riaprire le scuole, considerando il possibile aumento delle infezioni come meno dannoso della perdita di istruzione dei bambini in età scolare. Al momento in cui scriviamo (inizio dicembre), la riapertura delle scuole nei paesi europei non sembra aver contribuito in modo sostanziale alle epidemie nazionali. In Germania sono stati segnalati solo pochi e per lo più limitati focolai scolastici di COVID-19 (Otte im Kamps E 2020). Può in effetti essere difficile stabilire se i bambini sono stati contagiati a casa, a scuola (dai loro coetanei o dai loro insegnanti) o all'esterno della scuola durante gli incontri sociali o sportivi. In alcuni cluster scolastici, i casi indice individuati sono stati negli insegnanti e/o nei genitori (Torres 2020), per cui la prevenzione scolastica dovrebbe concentrarsi in particolare sull'applicazione di misure preventive e sull'evitare nuovi casi tra gli insegnanti.

Qualunque siano le regole, attenzione alle eccezioni! In Polonia, entro 2 settimane dalla riapertura di un asilo nido, è emerso un cluster di 29 persone positive: 8 erano bambini che frequentavano l'asilo nido e 12 erano membri della famiglia dei bambini che non sono entrati nella struttura. Gli alti tassi di attacco sono stati spiegati dal prolungato contatto ravvicinato tra bambini molto piccoli che, ovviamente, sono meno in grado di adattarsi alle misure di controllo (Okarska-Napierała 2020).

In ogni caso, un attento monitoraggio dei cluster scolastici fornirà dati aggiuntivi essenziali per aiutare a chiarire il ruolo dei bambini di età diverse nella diffusione del virus e se le scuole possono essere considerate hotspot o meno della trasmissione del SARS-CoV-2. Nel frattempo, al culmine della seconda ondata, diversi Paesi, tra cui Austria, Polonia, Grecia, Italia e Stati Uniti, hanno imposto nuovamente la chiusura temporanea, totale o parziale, delle scuole (UNESCO).

Università

La riapertura delle università statunitensi dopo l'estate del 2020 non è stata sempre agevole. L'università del North Carolina ha riaperto completamente il suo campus per la prima volta da quando, a marzo, era passata all'apprendimento a distanza. In linea con la guida del CDC di allora, sono state prese misure per prevenire la diffusione del SARS-CoV-2 nel campus (cioè, controlli quotidiani dei sintomi, uso di mascherine in tutti gli spazi comuni interni e nelle aule, distanziamento fisico di ≥ 2 metri in ambienti interni ed esterni). Queste misure non sono state sufficienti. Nel giro di 3 settimane, sono stati identificati 670 nuovi casi confermati in laboratorio. Gli incontri tra studenti e la condivisione di ambienti di vita, sia all'interno che all'esterno del campus, hanno probabilmente contribuito alla rapida diffusione ([Wilson 2020](#)).

Sempre in North Carolina, alla Duke University, la strategia di prevenzione per la COVID-19 comprendeva comportamenti di riduzione del rischio, ma anche frequenti test PCR SARS-CoV-2 utilizzando il test di campioni raggruppati (pooled) ed il tracciamento dei contatti. Su 10.265 studenti che sono stati sottoposti a test per un totale di 68.913 volte, 84 hanno avuto risultati positivi ([Denny 2020](#)). Di questi, il 51% era asintomatico, e alcuni avevano cariche virali elevate. Questo approccio di screening ha permesso al campus di rimanere aperto per dieci settimane di lezioni senza che si verificassero focolai sostanziali tra la popolazione residenziale o fuori dal campus. È importante notare che non si sono evidenziate prove dal tracciamento dei contatti di una trasmissione collegata con le lezioni in presenza.

Per evitare che il SARS-CoV-2 entrasse nei campus, è stata ordinata una quarantena di due settimane a casa prima di entrare in un campus universitario chiuso. Questo si è dimostrato essere insufficiente, come ha evidenziato un'indagine tra il Corpo dei Marines degli Stati Uniti. Circa il 2% delle reclute, negative per il SARS-CoV-2 all'inizio di una quarantena controllata, è risultato positivo entro due settimane dal reclutamento ([Letizia 2020](#)). La maggior parte delle reclute che sono risultate positive erano asintomatiche ed il monitoraggio quotidiano dei sintomi non ha permesso di identificare alcuna infezione. La breve conclusione dell'autore: "Focolai di trasmissione si possono verificare all'interno dei plotoni."

Incontri in famiglia

Tutti gli incontri familiari - in piccoli o grandi ambienti (ad es. compleanni, matrimoni, funerali, Natale, Pasqua, 年夜饭, Eid al-Adha, Festa del Ringraziamento, ecc.) hanno il potenziale per scatenare focolai locali esplosivi. Nel

Maine rurale, USA, un matrimonio con 53 invitati è stato l'inizio di un cluster di 177 casi, con sette ricoveri e sette morti (Mahale 2020). (N.d.R.: *Chi vorrebbe mai provocare sette decessi a causa del proprio matrimonio?*)

Riunioni di massa

Eventi sportivi

Gli eventi sportivi possono esporre sia gli atleti che gli spettatori al SARS-CoV-2. In un esperimento involontario, la nazionale tedesca di pugili dilettanti ha dimostrato che in pochi giorni è possibile raggiungere il 100% di trasmissione. Durante un allenamento, alcuni dei 18 atleti e dei 7 allenatori e supervisori hanno iniziato ad avere sintomi simili all'influenza. Quattro giorni dopo, tutte e 25 le persone sono risultate positive al test SARS-CoV-2 (Anonimo 2020). Negli Stati Uniti, è stata giocata una partita di hockey su ghiaccio a scopo ricreativo tra due squadre, ciascuna composta da undici giocatori (in genere sei sul ghiaccio e cinque in panchina in ogni dato momento). I giocatori erano uomini di età compresa tra i 19 e i 53 anni. Durante i 5 giorni successivi alla partita, 15 persone (14 dei 22 giocatori e un membro dello staff della pista di pattinaggio) hanno manifestato segni e sintomi compatibili con COVID-19 (Atrubin 2020).

Gli eventi sportivi possono esporre intere popolazioni al SARS-CoV-2. Una partita di calcio giocata a Milano il 19 febbraio 2020 è stata definita "la partita zero" o "una bomba biologica". La partita ha visto la partecipazione di 40.000 tifosi bergamaschi e 2.500 di Valencia, Spagna, ed è stata giocata appena due giorni prima della conferma del primo caso positivo di COVID-19 in Lombardia. Qualche settimana dopo, il 35% della squadra del Valencia è risultato positivo al coronavirus, così come diversi tifosi del Valencia. A metà marzo, a Bergamo, quasi 7.000 persone erano risultate positive al test del coronavirus con più di 1.000 morti, facendo di Bergamo la provincia più colpita durante l'epidemia iniziale di COVID-19 in Italia.

Altri eventi sportivi sono stati associati alla diffusione del SARS-CoV-2, tra cui la partita tra Liverpool e Atletico Madrid, tenutasi all'Anfield stadium l'11 marzo e a cui hanno partecipato 3.000 tifosi di Madrid, centro della pandemia in Spagna, e il festival ippico di Cheltenham, con gare che hanno attirato folle di oltre 60.000 persone (Sassano 2020). La maggior parte dei grandi eventi sportivi nazionali e internazionali, **cancellati o rinviati nella prima metà del 2020, sono** ripresi durante i mesi estivi, anche se a porte chiuse o con grandi limitazioni nel numero di spettatori consentiti. Grandi eventi sportivi, con decine di migliaia di spettatori, potrebbero non potersi più svolgere per diversi anni a venire.

Incontri religiosi

Diversi eventi religiosi di massa sono stati associati a focolai esplosivi di COVID-19 in Corea del Sud, USA, Francia e in molti altri paesi. Come accennato in precedenza, nell'aprile 2020, 5.212 casi di coronavirus sono stati collegati a un focolaio nella chiesa di Shincheonji in Corea del Sud, rappresentando in quel momento [circa il 48,7% di tutte le infezioni](#) nel Paese.

Il raduno annuale della [Chiesa Cristiana Open Door](#), tenutosi il 17-24 febbraio a [Mulhouse in Francia](#), al quale hanno partecipato circa 2.500 persone, è diventato il primo focolaio importante in Francia. Dopo che un parrocchiano e 18 membri della sua famiglia sono risultati positivi il 1° marzo, una raffica di segnalazioni di casi ha portato alla luce l'esistenza di un grande cluster. Secondo un rapporto investigativo di France Info, più di 1.000 membri infettati nel raduno di Mulhouse hanno contribuito all'inizio dell'epidemia di COVID-19 in Francia. Molti dei casi diagnosticati e dei decessi avvenuti in Francia, così come in Svizzera, Belgio e Germania, sono stati collegati a questo raduno.

Un altro rapporto ha descritto 35 casi di COVID-19 confermati tra i 92 partecipanti ad eventi ecclesiali in Arkansas, USA, il 6-11 marzo. Il tasso di attacco stimato variava dal 38% al 78% ([James 2020](#)). A Francoforte, in Germania, uno dei primi focolai post-lockdown è iniziato durante una cerimonia religiosa tenutasi il 10 maggio. Al 26 maggio è stata confermata l'infezione da SARS-CoV-2 in 112 individui ([Frankfurter Rundschau](#)). *N.d.R.: Possiamo suggerire che andare in chiesa non protegga dal SARS-CoV-2?*

I grandi raduni religiosi dovrebbero ragionevolmente essere rinviati. I raduni che attraggono milioni di pellegrini da molti Paesi (con pellegrini tipicamente > 50 anni e spesso affetti da malattie croniche come il diabete o le malattie cardiovascolari [[Mubarak 2020](#)]) hanno chiaramente il potenziale di creare cluster giganteschi, saturando i reparti ospedalieri designati e la capacità di terapia intensiva in pochi giorni. Ridurre il numero di pellegrini ed escludere i pellegrini stranieri è quindi una saggia decisione ([Khan 2020](#), [Ebrahim 2020](#)). Gli eventi a cui partecipa un numero ancora maggiore di persone, come il pellegrinaggio indù annuale di 41 giorni di Sabarimala (partecipazione media: 25 milioni di persone), avrebbero bisogno di una pianificazione ancora più attenta ([Nayar 2020](#)).

Spazi chiusi e densamente popolati

Prigioni

Secondo l'OMS, le persone private della libertà, come le persone in prigione e in altri luoghi di detenzione, sono più vulnerabili ai focolai di COVID-19 ([OMS 200315](#)). Le persone in carcere sono costrette a vivere a stretto contatto, il che

può facilitare l'infezione, l'amplificazione e la diffusione di malattie infettive all'interno e all'esterno delle carceri. La popolazione carceraria mondiale è stimata a 11 milioni di persone e le prigionie non sono in alcun modo "attrezzate" per affrontare la COVID-19 (Burki 2020).

Ad agosto 2020, 90 dei 100 maggiori focolai degli Stati Uniti si erano verificati nelle carceri (Wang 2020). Nelle carceri statunitensi i tassi di attacco di COVID-19 possono essere elevati. Al 6 giugno 2020, ci sono stati 42.107 casi e 510 morti tra 1,3 milioni di prigionieri (Saloner 2020, Wallace 2020). Tra le 98 persone detenute in Louisiana messe in quarantena a causa dell'esposizione al virus, 71 (72%) hanno avuto un'infezione da SARS-CoV-2 identificata attraverso test seriali, tra queste il 45% era senza sintomi al momento del test (Njuguna 2020). Nel luglio 2020, più di un terzo dei detenuti e del personale (1.600 persone) del carcere di San Quentin è risultato positivo. Sei sono morti (Maxmen 2020). Sempre nel luglio 2020, il tasso di COVID-19 tra i detenuti nel Massachusetts era quasi 3 volte superiore a quello della popolazione generale e 5 volte superiore a quello statunitense (Jiménez 2020). Il fattore di rischio più importante per l'infezione da SARS-CoV-2 tra i 10.304 detenuti del Connecticut è stato il dormitorio (odds ratio 35,3) (Kennedy 2020). La riduzione della popolazione carceraria ("de-carcerazione") è una strategia importante e urgente per mitigare la trasmissione del virus nelle prigionie e nelle carceri (Wang 2020).

Rifugi per i senzatetto

Anche i rifugi per i senzatetto possono diventare hot spots di trasmissione del SARS-CoV-2. Testando 1.192 residenti e 313 membri dello staff in 19 rifugi per senzatetto di 4 città degli Stati Uniti (vedi tabella online) sono stati riscontrati tassi di infezione fino al 66% (Mosites 2020). In un altro studio a Boston, Massachusetts, 147/408 (36%) residenti dei rifugi per senzatetto sono risultati positivi. Da notare che l'88% non aveva febbre o altri sintomi al momento della diagnosi (Baggett 2020).

In un altro studio su 14 rifugi per senzatetto nella King County, Washington, i ricercatori hanno diviso il numero di casi positivi per il numero totale di incontri fatti dai partecipanti, indipendentemente dai sintomi. Su 1.434 incontri in 5 rifugi, sono stati rilevati 29 (2%) casi di infezione da SARS-CoV-2. L'86 per cento delle persone con risultati positivi al test ha dormito in uno spazio comune piuttosto che in una stanza privata o condivisa (Rogers 2020).

Navi da crociera, portaerei, ecc.

Le navi da crociera trasportano molte persone in spazi ristretti. Il 3 febbraio 2020, 10 casi di COVID-19 sono stati segnalati sulla nave da crociera Diamond

Princess al largo della costa del Giappone. Entro 24 ore, tutti i passeggeri malati sono stati isolati e fatti scendere dalla nave, il resto dei passeggeri è rimasto in quarantena a bordo. In poco tempo, più di 700 dei 3.700 passeggeri e membri dell'equipaggio sono risultati positivi (circa il 20%). Uno studio ha suggerito che senza alcun intervento 2.920 individui (79%) avrebbero potuto essere infettati (Rocklov 2020). Lo studio ha anche stimato che un'evacuazione anticipata di tutti i passeggeri il 3 febbraio sarebbe stata associata a sole 76 infezioni. Per le compagnie di navi da crociera, il SARS-CoV-2 potrebbe risultare in un disastro - il trasporto via mare di centinaia di persone da un luogo all'altro potrebbe non essere un più modello commerciale sostenibile per anni a venire.

Le grandi navi della marina militare, come le portaerei, possono diventare capsule di Petri galleggianti per malattie respiratorie virali emergenti. Già nel 1996 si è verificato un focolaio di influenza A (H3N2) a bordo di una nave della marina militare. Almeno il 42% dell'equipaggio si ammalò in pochi giorni, anche se il 95% era stato opportunamente vaccinato (Earhart 2001). Dall'inizio dell'anno sono stati segnalati diversi focolai di COVID-19 su navi militari, agevolati dalle ristrette e chiuse aree di lavoro e dalla mancanza di alloggi privati per l'equipaggio. I focolai più gravi sono stati segnalati sulla *USS Theodore Roosevelt* e sulla portaerei francese *Charles-de-Gaulle*.

Sul *Theodore Roosevelt*, alla fine di marzo, 1.271 membri dell'equipaggio (26,6%) sono risultati positivi al SARS-CoV-2. Tra questi, il 76,9% (978/1.271) non aveva sintomi quando è risultato positivo e il 55% ha sviluppato sintomi durante il decorso clinico. Tra i 1.331 membri dell'equipaggio con sospetta o confermata COVID-19, 23 (1,7%) sono stati ricoverati in ospedale, 4 (0,3%) hanno ricevuto cure intensive, ed uno è morto. I membri dell'equipaggio che lavoravano in spazi ristretti sembravano avere maggiori probabilità di contrarre l'infezione. Gli autori hanno concluso che la trasmissione del SARS-CoV-2 è facilitata da condizioni di prossimità e dalla presenza di membri dell'equipaggio infetti asintomatici e presintomatici (Kasper 2020). Un precedente rapporto aveva rilevato che le misure preventive riducono il rischio di infezione: tra i 382 membri in servizio attivo, quelli che hanno riferito di aver adottato misure preventive avevano un tasso di infezione inferiore rispetto a quelli che non hanno riferito di aver adottato tali misure (ad esempio, indossando una mascherina, 56% contro 81%; evitando le aree comuni, 54% contro 68%; e osservando il distanziamento sociale, 55% contro 70%, rispettivamente) (Payne 2020).

Sulla portaerei francese *Charles-de-Gaulle*, il 17 aprile è stata confermata una importante epidemia. Tra i 1.760 marinai, 1.046 (59%) erano positivi al SARS-CoV-2, 500 (28%) presentavano sintomi, 24 (1,3%) marinai sono stati ricoverati

in ospedale, 8 hanno richiesto l'ossigenoterapia e uno è stato ricoverato in terapia intensiva. Cluster più piccoli sono stati segnalati anche su cinque altre navi militari statunitensi e una rispettivamente da Francia, Taiwan e Olanda. Tuttavia, date le consuete politiche di sicurezza e le restrizioni di comunicazione messe in atto da eserciti e marine nazionali, è possibile che si siano verificati altri cluster di casi e persino decessi non segnalati.

Aspetti speciali della pandemia

La diffusione della pandemia COVID-19 e la risposta internazionale hanno evidenziato diversi aspetti specifici, sia successi che fallimenti. Le lezioni apprese dai diversi Paesi devono essere utilizzate per informare la preparazione e la gestione di future pandemie (da coronavirus, virus influenzali o da altri agenti patogeni tuttora sconosciuti):

- Primo focolaio (Cina)
- Sorpresa o impreparazione (Italia)
- Preparazione ed esperienza (Taiwan, Vietnam, Giappone)
- Mancata disponibilità a prepararsi (Regno Unito, USA, Brasile)
- Preparazione parziale (Francia)
- Preparazione (Germania)
- Immunità di gregge? (Svezia)
- Inizio differito (Sud America)
- Splendido isolamento (Nuova Zelanda, Australia)
- Bilancio sconosciuto (Africa)

Primo focolaio (Cina)

La Cina è stata colta di sorpresa dall'epidemia di COVID-19 - come qualsiasi altra nazione - ma "grazie" all'esperienza dell'epidemia di SARS del 2003 (Kamps-Hoffmann 2003), era preparata per questo. Inizialmente l'epidemia si è diffusa a Wuhan e nella provincia di Hubei (dicembre 2019, Li Q 2020) e poi a livello nazionale in tutte le province nel gennaio 2020, favorita dai viaggiatori in partenza da Wuhan per il Festival di Primavera cinese (Zhong 2020, Jia JS 2020). Tuttavia, entro 3 settimane dall'identificazione del nuovo virus, il governo ha ordinato l'isolamento di oltre 50 milioni di persone a Wuhan e nella provincia circostante di Hubei, oltre ad imporre severe misure di quarantena e restrizioni di spostamento per centinaia di milioni di cittadini cinesi. Questo sorprendente precedente nella storia dell'umanità ha ottenuto ciò che nem-

meno gli specialisti hanno osato sognare: frenare un'epidemia causata da un virus altamente contagioso (Lau 2020).

Già quattro settimane dopo il lockdown di Wuhan, si è visto che le severe misure di contenimento erano in grado di arginare un'epidemia di SARS-CoV-2, come mostrato nella Figura 1. La lezione della Cina: è possibile isolare intere province o paesi, e l'isolamento funziona. Alcune autorità sanitarie dell'emisfero occidentale hanno seguito l'esempio della Cina (l'Italia, ad esempio, ha ordinato una chiusura solo 18 giorni dopo la diagnosi del primo caso autoctono), altri governi non l'hanno fatto. Non si può non sottolineare che la Cina è riuscita a controllare la diffusione del SARS-CoV-2 da marzo 2020. Come è stato possibile (Burki 2020)?

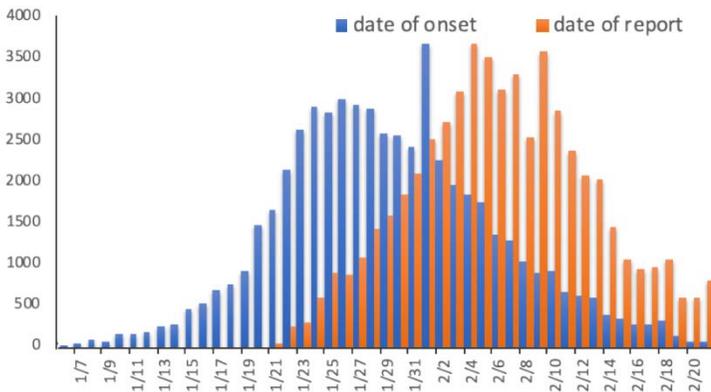


Figura 1. L'epidemia cinese del gennaio/febbraio 2020. Le curve epidemiche per insorgenza dei sintomi e la data del rapporto del 20 febbraio 2020 per i casi COVID-19 confermati in laboratorio per tutta la Cina. Modificato dalla *relazione della missione congiunta OMS-Cina sulla malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19)*, 16-24 febbraio 2020.

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Preparazione ed esperienza (Taiwan, Vietnam, Giappone)

Il 7 giugno, **Taiwan** (24 milioni di persone con una densità di popolazione di 650/km²) aveva notificato solo 443 casi di COVID-19 e 7 decessi. La maggior parte delle infezioni da SARS-CoV-2 non erano autoctone. Al 6 aprile 2020, 321 casi importati sono stati segnalati in cittadini taiwanesi che avevano viaggiato in 37 paesi diversi per turismo, affari, lavoro o studio (Liu JY 2020). Fin dall'inizio, Taiwan ha attinto all'esperienza del SARS per concentrarsi sulla protezione della sicurezza degli operatori sanitari e sul rafforzamento della

risposta alla pandemia (Schwartz 2020 + The Guardian, 13 marzo 2020). Un primo studio ha suggerito che l'identificazione e l'isolamento dei pazienti sintomatici da soli non era sufficiente a contenere la diffusione del virus e ha raccomandato misure più generalizzate come il distanziamento sociale (Cheng HY 2020). Per contenere l'epidemia sono stati analizzati ed utilizzati grandi banche dati. In un'occasione, le autorità hanno proposto l'autocontrollo e l'autoquarantena a 627.386 persone che erano potenziali contatti di più di 3,000 passeggeri di una nave da crociera. Questi passeggeri erano sbarcati al porto di Keelung a Taiwan per un tour giornaliero cinque giorni prima dell'epidemia da COVID-19 sulla nave da crociera Diamond Princess il 5 febbraio 2020 (Chen CM 2020).

Anche il **Vietnam** ha fatto molto bene. Cento giorni dopo la segnalazione del primo caso di SARS-CoV-2 in Vietnam il 23 gennaio, erano stati confermati solo 270 casi, senza alcun decesso. Nonostante l'alta percentuale di casi asintomatici e importati e le prove di una importante trasmissione pre-sintomatica, il Vietnam ha controllato la diffusione del SARS-CoV-2 attraverso l'introduzione precoce della comunicazione di massa, la meticolosa ricerca dei contatti con una rigorosa quarantena, e le restrizioni ai viaggi internazionali (Pham QT 2020).

Infine, in **Giappone**, il rispetto delle regole da parte dell'opinione pubblica, insieme al tracciamento dei focolai e al divieto di raduni di massa, hanno contribuito a tenere sotto controllo l'epidemia. Dove l'uso diffuso di maschere e le norme di igiene sono una componente normale del galateo, combattere il SARS-CoV-2 è molto più facile (Looi 2020).

Le esperienze di questi paesi dimostrano che strategie di test efficaci e la ricerca di contatti, combinati con misure di distanziamento fisico, possono tenere sotto controllo la pandemia e aperta l'economia. La salute è la chiave della ricchezza.

Sorpresa o impreparazione (Italia)

L'**Italia** è stato il primo Paese europeo colpito dalla pandemia. Sebbene il primo caso locale sia stato diagnosticato solo il 20 febbraio, la forza dell'epidemia fa pensare che il virus avesse già circolato per settimane tra persone asintomatiche o pauci-sintomatiche, forse già dal 1° gennaio (Cereda 2020, Gámbaro 2020). L'analisi del genoma degli isolati di SARS-CoV-2 suggerisce che il virus sia stato introdotto in più occasioni (Giovanetti 2020).

Tuttavia, non è stato semplice decifrare i labili segni degli eventi futuri, in Italia come altrove. Durante la stagione invernale dell'influenza, i decessi da COVID-19 nelle persone anziane potevano essere facilmente interpretati come

morti per complicazioni da influenza. E la rapida diffusione del SARS-CoV-2 tra la fascia d'età sociale più attiva - giovani in bar, ristoranti e discoteche affollati - non avrebbe causato sintomi visibili di pericolo di vita. Prima di essere individuata, l'epidemia ha avuto tutto il tempo (almeno un mese) di svilupparsi.

Un'ulteriore causa del ritardo nel riconoscere l'epidemia che stava invadendo l'Italia potrebbe essere stata la “definizione di caso sospetto di COVID-19”. Seguendo la [definizione di caso sospetto raccomandata all'epoca dall'OMS](#), essa includeva i criteri epidemiologici di “storia di viaggio in Cina o contatto con una persona proveniente dalla Cina” per poter richiedere un test PCR. Un'applicazione rigorosa di questa definizione di caso sospetto ha scoraggiato il test nei casi di polmonite sospetta in cui il legame con la Cina non era evidente (cosa che sarebbe accaduta comunque dopo le prime catene di infezioni asintomatiche). La giovane anestesista di Codogno che alla fine ha richiesto il test PCR per Mattia, il paziente italiano n. 1, lo ha dovuto fare “[sotto la sua responsabilità in quanto non in linea con le linee guida del Ministero](#)”.

Non è ancora chiaro perché l'epidemia inizialmente abbia preso una piega così drammatica nella parte settentrionale dell'Italia, soprattutto in Lombardia ([Gedi Visual 2020](#)), mentre altre aree, soprattutto le regioni meridionali, sono state relativamente risparmiate. L'effetto della superdispersione potrebbe essere una spiegazione (vedi sopra). Si deve anche notare che l'assistenza sanitaria in Italia è gestita a livello regionale e, per lungo tempo, la Regione Lombardia ha favorito lo sviluppo di un sistema sanitario per lo più privato e ospedaliero, con grandi ed efficienti strutture ma poveri servizi a livello di comunità. Ciò ha fatto sì che i pazienti con sospetta COVID-19 si siano affrettati a correre in ospedale, anche con sintomi minori, con conseguente sovraffollamento dei servizi di emergenza e maggiore diffusione di infezione nosocomiale. Un sistema più decentrato e comunitario, come quello [veneto](#), (più forse un po' di fortuna) avrebbe forse potuto ridurre notevolmente la mortalità da COVID-19 in Lombardia.

Da notare inoltre che dal 2006 l'Italia non ha aggiornato né attuato [il piano nazionale di preparazione alla pandemia](#). La mancanza di preparazione e la sovrapposizione di responsabilità ha ostacolato notevolmente il coordinamento iniziale della risposta nazionale tra le regioni e il governo centrale.

Mancata disponibilità a prepararsi, o semplice rifiuto della realtà (Regno Unito, Iran, USA, Brasile)

Nel **Regno Unito**, maldestre manovre politiche hanno ritardato di una settimana o più l'introduzione di efficaci misure di chiusura. Poiché l'epidemia

raddoppiava ogni 7 giorni circa (Li 2020), circa il 50% e il 75% di tutti i decessi avrebbero potuto essere evitati se fossero state ordinate misure di isolamento o di distanziamento sociale rispettivamente una o due settimane prima. I dati provenienti dall'Irlanda e dal Regno Unito sembrano confermare questa ipotesi. Ogni giorno di ritardo ha aumentato il rischio di mortalità del 5-6% (Yehya 2020). Le conseguenze sono state drammatiche (Stoke 2020, Maxmen 2020).

Come in Iran, dove il regime ha nascosto per tre giorni le informazioni sul coronavirus per evitare di incidere sull'affluenza alle urne alle elezioni parlamentari del 21 febbraio, la politica interna (o una paranoia, vedi BMJ, 6 marzo 2020) ha influenzato anche la risposta all'epidemia negli Usa. I pareri scientifici del CDC e di altre istituzioni sanitarie pubbliche nazionali sono stati ignorati (The Lancet 2020). Gli Stati Uniti sono ora il Paese con il maggior numero di casi e di decessi. Senza questo vuoto di leadership senza precedenti (NEJM Editors 2020), la maggior parte dei decessi avrebbe potuto essere evitata. E il Brasile, che non è a sua volta un esempio di buona governance, è diventato il paese con il secondo più alto numero di morti al mondo.

Preparazione parziale (Francia)

La Francia era parzialmente preparata. Durante il primo focolaio nazionale vicino a Mulhouse, gli ospedali furono sopraffatti. Nonostante il piano pandemico aggiornato e ben strutturato, i dispositivi di protezione individuale scarseggiavano in tutto il paese; In particolare, le mascherine erano gravemente carenti dopo la decisione del governo Hollande di ridurre notevolmente le scorte previste di 1,7 miliardi di maschere protettive (chirurgiche e FFP2) disponibili nel 2009 e considerate troppo costose, per arrivare a soli 145 milioni di maschere chirurgiche nel 2020 (“*Nous n’allons pas gérer des stocks de masques, c’est coûteux, parce qu’il faut qu’il faut les détruire tous les cinq ans.*”)(Le Monde 200506).

Tuttavia, la Francia, grazie all'Italia, ha avuto un importante vantaggio: il tempo. Ha avuto diverse settimane per osservare ed apprendere dagli eventi in Lombardia. Quando, nel fine settimana del 21 marzo, praticamente da un giorno all'altro, i pazienti hanno iniziato a riversarsi negli ospedali della Grande Parigi, il numero di posti letto disponibili nei reparti di terapia intensiva era già stato aumentato da 1.400 a 2.000. Inoltre, due anni prima, in una simulazione di un grave attentato terroristico, la Francia aveva testato l'utilizzo di un treno ad alta velocità TGV per il trasporto dei feriti. Al culmine

¹ “Non gestiremo le scorte di mascherine, è costoso, perché dobbiamo distruggerle ogni cinque anni”.

dell'epidemia di COVID, più di 500 pazienti sono stati evacuati dai punti caldi dell'epidemia come l'Alsazia e l'area della Grande Parigi verso regioni con meno casi di COVID-19. Sono stati impiegati sia treni ad alta velocità appositamente adattati che aerei, trasportando i pazienti fino alla Bretagna e alla zona di Bordeaux nel sud-ovest, a 600 km da Parigi e a 1000 km da Mulhouse. La gestione francese della disponibilità di letti per terapia intensiva è stata un grande successo logistico.

Buoni virologi, grande rete di laboratori, medici di famiglia (Germania)

Il tasso di mortalità della **Germania** è inferiore a quello degli altri paesi. Si presume che la ragione principale di questa differenza sia semplicemente un numero maggiore di test. Mentre altri Paesi stavano conducendo un numero limitato di test su pazienti anziani con malattie gravi, la Germania effettuava molti più test che includevano casi più lievi in persone più giovani (Stafford 2020). Più persone con sintomi nulli o lievi vengono sottoposte a test e isolate, più basso è il tasso di mortalità e la diffusione dell'infezione.

Inoltre, nel sistema sanitario pubblico tedesco, i test del SARS-CoV-2 non erano limitati ai laboratori centrali come in molte altre nazioni, ma potevano essere effettuati in vari laboratori sottoposti a controlli di qualità in tutto il paese. Grazie a metodi PCR affidabili, sviluppati a fine gennaio dal **gruppo Drosten** al Charité di Berlino (Corman 2020), nel giro di poche settimane la capacità complessiva ha raggiunto il mezzo milione di test PCR alla settimana. Lo stesso basso tasso di mortalità si riscontra anche in Corea del Sud, un altro paese con un alto tasso di test.

Infine, un altro motivo importante per spiegare la bassa mortalità in Germania potrebbe essere la distribuzione per età. Durante le prime settimane dell'epidemia, la maggior parte delle persone si è infettata durante le festività del carnevale o le vacanze sulla neve. La maggioranza aveva meno di 50 anni. La mortalità in questa fascia d'età è nettamente inferiore a quella delle persone anziane.

In conseguenza di queste caratteristiche distintive della prima ondata, il tasso di letalità (CFR) da COVID è stato dello 0,7% in Germania, rispetto al CFR del 9,3% e del 7,4% in Italia e nei Paesi Bassi, rispettivamente (Sudharsananan 2020, Fisman 2020). La distribuzione per età dei casi può spiegare fino al 66% della variazione dei casi di SARS-CoV-2 tra i vari Paesi (Sudharsananan 2020).

Immunità di gregge? Non ancora! (Svezia)

La **Svezia** non ha mai imposto un vero e proprio lockdown, contando sulla libera scelta della popolazione di adottare misure individuali di distanziamento fisico e altre misure di protezione per frenare la trasmissione del SARS-CoV-2. Il prezzo è stato alto ([Habib 2020](#)). Nell'ottobre 2020, la Svezia aveva un tasso di mortalità 10 volte superiore a quello della Norvegia e cinque volte superiore a quello della Danimarca, con la maggior parte dei decessi che si sono verificati nelle case di cura e nelle comunità di immigrati. Ancora peggio, la Svezia non ha beneficiato economicamente del suo approccio no-lockdown, dato che i suoi dati economici si sono contratti ad un ritmo simile a quello dei paesi del resto d'Europa ([Financial Times](#), 10 maggio 2020).

Alla fine dell'estate, alcuni hanno ipotizzato che l'inverno avrebbe ridotto il divario di mortalità tra la Svezia e la Norvegia o Danimarca. La Svezia, dopo aver accettato molti morti in primavera, ne vedrà forse meno in futuro? Il livello (ancora basso!) di immunità a livello comunitario sarà sufficiente a rallentare l'epidemia durante l'inverno? Dopo tutto, i dati dei cellulari ci hanno dimostrato che gli svedesi hanno viaggiato meno durante l'estate rispetto, per esempio, ai norvegesi o ai danesi, e potrebbero aver importato meno infezioni dai punti caldi delle vacanze estive.

In ogni caso, la strategia non ha funzionato. Permettere semplicemente la diffusione di un agente patogeno mortale per raggiungere l'immunità di gregge è una cosa del passato ([Aschwanden 2020](#), [Randolph 2020](#)). Oggi abbiamo conoscenze e strumenti molto più efficaci, anche in assenza di vaccini, per almeno attenuare, se non sopprimere completamente, qualsiasi potenziale pandemia. Dobbiamo solo applicarli in modo diffuso e coerente ([Bedford 2020](#)).

Inizio differito, poi impatto crescente (Sud America)

Il primo caso di COVID-19 in America Latina è stato segnalato il 26 febbraio in Brasile ed entro i primi di aprile tutti i Paesi sudamericani avevano segnalato almeno un caso importato. Tuttavia, nei primi mesi del 2020, il numero di casi è stato relativamente basso in Sudamerica rispetto all'Europa o all'Asia ([Haider 2020](#)). Le epidemie locali sono infatti decollate con circa quattro settimane di ritardo rispetto all'Europa (cfr. www.worldometers.info/coronavirus).

Tuttavia, l'epidemia ha accelerato durante il mese di maggio, quando il Sud America è rapidamente diventato l'epicentro della pandemia di coronavirus secondo l'OMS. A settembre, l'America Latina, dove vive circa l'8% della popolazione mondiale, rappresentava oltre un quarto di tutti i casi confermati di

COVID-19 al mondo e quasi un terzo di tutti i decessi correlati. C'è, tuttavia, un'ampia variazione tra i vari Paesi, con il **Brasile** e il **Messico** che presentano alcune delle peggiori situazioni epidemiche del mondo, mentre i tassi di infezione dell'Uruguay sono paragonabili a quelli dei Paesi asiatici o europei più performanti (Taylor 2020).

Secondo Marcos Espinal e i colleghi dell'OMS/PAHO, ci sono diversi fattori in America Latina che rendono più difficile la gestione di questa pandemia: disuguaglianze, cinture di povertà che circondano le grandi città, diffusa economia informale e zone di difficile accesso. Qui, come altrove, la leadership e solide politiche di salute pubblica hanno fatto la differenza. Sia il presidente brasiliano che quello messicano sono stati ampiamente criticati per aver minimizzato la minaccia della COVID-19, per non aver agito per rallentarne la diffusione e per aver suggerito modalità alternative di protezione inefficaci (ad esempio, l'uso di sciarpe tradizionali (?) al posto delle mascherine).

Tuttavia, altri paesi hanno ottenuto risultati migliori, riuscendo a mantenere basso il numero di infezioni. **Cuba** e il **Costa Rica**, ad esempio, hanno imposto precocemente il test generalizzato, l'isolamento e le misure di quarantena. Ma il paese che ha avuto più successo finora è stato l'**Uruguay** che è riuscito, grazie a un mix di test efficaci, tracciamento dei contatti, isolamento e quarantena, a mantenere i tassi di infezione molto bassi senza un lockdown generalizzato. Il Presidente ha semplicemente chiesto, piuttosto che ordinato, alle persone di rimanere a casa per il proprio benessere e quello dei concittadini (Taylor 2020).

Splendido isolamento (Nuova Zelanda, Australia)

Australia, Nuova Zelanda, Polinesia Francese, Figi, Nuova Caledonia, Papua Nuova Guinea e Oceania sono tra le zone meno colpite al mondo. Le isole o gli stati insulari geograficamente isolati sembrerebbero essere i candidati ideali per i tentativi di eliminazione del virus. Tuttavia, anche la **Nuova Zelanda**, che si vedeva già nella fase post-eliminazione e dove la vita pubblica era tornata quasi alla normalità (Baker 2020), è stata improvvisamente richiamata nella realtà COVID-19 quando nell'agosto 2020 sono stati scoperti nuovi casi autoctoni.

In **Australia**, la trasmissione del virus è stata inizialmente determinata principalmente da molteplici importazioni di SARS-CoV-2 da parte di viaggiatori internazionali che rappresentavano oltre la metà dei casi acquisiti localmente (Seemann 2020). Tuttavia, il 20 giugno, lo Stato del Victoria ha segnalato un picco di casi a livello comunitario, apparentemente a seguito di una **negligente attuazione delle misure di quarantena**, che ha portato a una grande epidemia con **più di 20.000 casi e 800 morti** e all'imposizione di severe misure di

chiusura delle attività nello Stato e di un coprifuoco notturno a Melbourne. L'allentamento di queste restrizioni è iniziato solo a metà settembre, a seguito di una forte diminuzione del numero di nuovi casi.

Sia l'Australia che la Nuova Zelanda hanno preso in considerazione una strategia di eliminazione del COVID-19, cioè arrivare all'assenza di una trasmissione endemica sostenuta a livello di comunità nel paese. I recenti focolai hanno posto la questione se l'eliminazione sia un obiettivo ragionevole (Hewyood 2020). L'eliminazione di qualsiasi malattia infettiva è un obiettivo ambizioso, che richiede misure importanti di salute pubblica e sostanziali risorse. In linea di principio, la condizione per dichiarare uno Stato o un Paese esente da SARS-CoV-2 sarebbe uno scenario con zero casi per almeno tre mesi. In seguito, si devono attuare per un periodo prolungato restrizioni rigorose in materia di viaggi e frontiere e strette misure di quarantena, poiché il virus continuerà a diffondersi nel resto del mondo. Sembra chiaro che i viaggi internazionali verso la Nuova Zelanda e l'Australia potrebbero continuare ad essere vietati per un bel po' di tempo.

Africa: bilancio sconosciuto

L'elevata trasmissibilità del SARS-CoV-2, unita alla scarsità di mezzi, attrezzature, strutture e risorse umane essenziali per il sistema sanitario, e alle difficoltà di assicurare l'isolamento dei casi (Wells 2020), lasciava prevedere un impatto devastante della COVID-19 sui Paesi africani.

Queste previsioni non si sono materializzate. Non c'è stata nessuna esplosione di COVID-19 in Africa, anche se i dati sulla sieroprevalenza sono paragonabili a quelli di paesi europei come Francia, Italia e Spagna. Tuttavia, il carico e l'impatto associati a COVID-19 mostrano variazioni sostanziali tra i paesi africani [Twahirwa 2020]. (Non esiste un'unica Africa!)

Nell'aprile-giugno 2020, la prevalenza di anti-SARS-CoV-2 IgG tra i donatori di sangue in **Kenya** era del 5,6% (174/3098), più alta nelle contee urbane, Mombasa (8,0%), Nairobi (7,3%) e Kisumu (5,5%) (Uyoga 2020). Da notare che il Kenya aveva registrato solo 341 morti alla fine di quel periodo. Gli autori concludono che il forte contrasto tra i casi riportati di COVID-19 e i decessi suggeriscono che la malattia potrebbe manifestarsi in forma attenuata in Africa.

È giunto quindi il momento di ipotizzare una "eccezione demografica africana"? Nella Repubblica Democratica del Congo e in Malawi, ad esempio, solo il 2-3% della popolazione ha più di 65 anni (Kalk 2020), in netto contrasto con i dati dell'Europa al 20,5% o la Lombardia al 26%. Se gli individui con infezione da SARS-CoV-2 di età superiore ai 65 anni hanno 100 volte più probabilità di morire a causa della COVID-19 di un venticinquenne, dovremmo aspettarci

epidemie diverse. Semplicemente, la piramide delle età potrebbe fare la differenza.

La pandemia di SARS-CoV-2: Passato e futuro

Il corso naturale di una pandemia

L'epidemia COVID-19 è iniziata a Wuhan, nella provincia di Hubei in Cina, e si è diffusa in 30 giorni da Hubei al resto della Cina continentale, ai paesi vicini (in particolare, Corea del Sud, Hong Kong e Singapore) e ad ovest fino all'Iran, all'Europa e alle Americhe. I primi grandi focolai si sono verificati in regioni con inverni freddi (Wuhan, Iran, Italia settentrionale, regione dell'Alsazia in Francia).

Cinquant'anni fa, il corso della pandemia COVID-19 sarebbe stato diverso, con una diffusione globale più lenta ma con un carico di malattia maggiore a causa delle limitate capacità diagnostiche e terapeutiche e dell'assenza di possibilità di chiusure generalizzate a livello nazionale (si veda anche un rapporto sulle pandemie influenzali del 1957 e del 1968: [Honigsbaum 2020](#)). Secondo una (controversa) simulazione, in assenza di un trattamento efficace e con un tasso di mortalità di circa 0,5%, senza interventi di sorta la COVID-19 avrebbe causato 7 miliardi di infezioni e 40 milioni di morti a livello globale nel primo anno ([Patrick 2020](#)). Il picco di mortalità (decessi giornalieri) sarebbe stato osservato circa tre mesi dopo l'inizio delle epidemie locali. Un altro modello matematico prevedeva che l'80% della popolazione statunitense (circa 260 milioni di persone) avrebbe contratto la malattia. Di questi, 2,2 milioni sarebbero morti, compreso il 4-8% degli ultrasessantenni ([Ferguson 2020](#)). Nella sola Germania, la pandemia SARS-CoV-2 avrebbe potuto causare 730.000 morti ([Barbarossa 2020](#)) con 500.000 morti ciascuno in Francia, Italia, Spagna e Regno Unito.

I lockdowns del 2020

Fortunatamente, il mondo è stato risparmiato da una SARS-CoV-2 in libera circolazione. Se l'umanità può cambiare il clima, perché non dovrebbe essere in grado di cambiare il corso di una pandemia? Nonostante gli avvertimenti degli economisti che la [disoccupazione](#) potesse superare i livelli raggiunti durante la [Grande Depressione degli anni '30](#), all'inizio quasi tutti i governi hanno ritenuto più importante salvare centinaia di migliaia di vite umane che evitare una massiccia recessione economica. Prima in Cina, sei settimane dopo in Italia, un'altra settimana dopo nella maggior parte dei Paesi dell'Europa occidentale, più recentemente negli Stati Uniti e in molti altri Paesi del mondo, sono stati avviati esperimenti di salute pubblica di dimensioni gigantesche

e senza precedenti: ordinare l'isolamento di intere regioni o intere nazioni. Nella prima settimana di aprile, 4 miliardi di persone in tutto il mondo si trovavano sotto una qualche forma di isolamento, più della metà della popolazione mondiale.

Le misure di chiusura in Europa sono state generalmente meno severe che in Cina, consentendo la continuazione dei servizi e delle attività economiche essenziali e la circolazione delle persone quando giustificato. Le persone hanno in linea generale accettato questi obblighi di restare a casa, compreso negli Stati Uniti. Sulla base dei dati di localizzazione dei telefoni cellulari, nel 97,6% delle contee statunitensi queste imposizioni erano associate a una diminuzione della circolazione della popolazione (Moreland 2020). Anche la chiusura delle attività è stata generalmente ben accettata. Durante la settimana dal 5 al 12 maggio 2020, un sondaggio condotto tra 2.402 adulti a New York City e Los Angeles ha riscontrato un ampio sostegno agli ordini di permanenza a domicilio e alle chiusure di attività non essenziali, nonché un elevato grado di aderenza alle raccomandazioni per limitare la diffusione di COVID-19 (Czeisler 2020).

Le chiusure sono riuscite anche a rallentare la pandemia. A New York City, tra il 22 marzo e il 3 maggio 2020 la prevalenza del SARS-CoV-2 ha subito notevoli variazioni tra i vari distretti (ad esempio, Manhattan: 11,3%; South Queens: 26,0%). Queste differenze di prevalenza sono correlate a precedenti riduzioni della mobilità dei pendolari tra i distretti. La prevalenza è stata più bassa nei distretti con le maggiori riduzioni nei movimenti mattutini in uscita e nei movimenti serali di ritorno verso il distretto di origine (Kissler 2020). Secondo uno studio, tra i 12 e i 15 milioni di persone in Europa sono state infettate dal SARS-CoV-2 entro il 4 maggio, il che rappresenterebbe solo il 3,2%- 4,0% della popolazione (Flaxman giugno 2020). Le percentuali stimate sulla popolazione totale infetta variavano da un minimo dello 0,76% in Austria a un massimo dell'8,0% in Belgio. Anche in Sudamerica le chiusure hanno avuto successo, anche se hanno funzionato meglio tra i benestanti e meno bene tra i meno abbienti che hanno a volte dovuto scegliere tra il rischio di morire di COVID e quello di morire di fame.

Coprifuoco

Le misure di chiusura sono efficaci ma spaventosamente onerose. Il lockdown primaverile è costato alla maggior parte dei paesi circa il 10% del PIL con conseguenze economiche, politiche e anche sanitarie incalcolabili; in cambio, le misure possono "appiattire la curva epidemica" e sono riuscite a mantenere bassi i tassi di sieroprevalenza, tra l'1% e il 10%. Le chiusure generalizzate non sono però un modello valido nel lungo termine.

Potrebbe quindi il coprifuoco essere un'alternativa meno costosa, sia dal punto di vista economico che sociale? Nella [Guyana francese](#), un *dipartimento* francese d'oltremare, una combinazione di coprifuoco e chiusure mirate a giugno e luglio 2020 è stata sufficiente per evitare la saturazione degli ospedali. Nei giorni feriali, ai residenti veniva ordinato di rimanere a casa inizialmente dalle 23, poi dalle 21, dalle 19 e infine dalle 17. Nei fine settimana, tutti dovevano rimanere a casa dalle ore 13 del sabato ([Andronico 2020](#)). Non è noto se il coprifuoco possa essere adattato con successo ad aree diverse dalla Guyana francese. La Guyana francese è un territorio giovane con un'età media di 25 anni e il rischio di ospedalizzazione a seguito di un'infezione era solo del 30% rispetto a quello della Francia. Circa il 20% della popolazione era stato infettato dal SARS-CoV-2 entro luglio 2020 ([Andronico 2020](#)). Dopo il Belgio e la Germania, la Francia ha appena attuato il coprifuoco notturno a Parigi e in alcune altre grandi città. State pronti a vedere altri ordini di coprifuoco nei prossimi sei mesi.

La “seconda ondata”

Mentre non c'è una vera pandemia in Africa, si osserva un'ondata continua nelle Americhe, e ora anche una seconda ondata in Europa. E il peggio potrebbe ancora arrivare ([The Lancet 2020](#)) con ulteriori decessi con ogni morte che lascia almeno altre 10 persone in lutto per un nonno, un genitore, un fratello, un coniuge o un figlio scomparso ([Verdery 2020](#)). Potrebbe la pandemia di SARS-CoV-2 seguire lo scenario della pandemia influenzale del 1918 ([Horton 2020](#)) con una seconda ondata di gran lunga peggiore? Nel pianificare le risposte alle epidemie locali, i politici dovrebbero prepararsi al peggio, almeno fino alla primavera del 2021.

Si osservano già importanti differenze tra la “prima ondata” primaverile di COVID-19 in Europa e la seconda ondata di fine estate e autunno. Una caratteristica importante di questa seconda ondata di infezioni è la sua natura diffusa, rispetto alle epidemie precedenti molto più localizzate (ad esempio, Italia settentrionale, Madrid, Spagna o Mulhouse, Francia). I comuni più popolati e meglio collegati sono stati generalmente colpiti per primi dall'epidemia di SARS-CoV-2, lasciando i comuni meno popolati ad una fase successiva dell'epidemia ([de Souza 2020](#)).

L'alleggerimento delle misure di prevenzione e la diminuzione del carico di malattia durante l'estate hanno portato ad una ripresa dei comportamenti tipici di una “vita normale” e ad una recrudescenza delle infezioni. Inizialmente, la diffusione del virus può essere sembrata di impatto limitato, solo per generare epidemie mortali dopo poche settimane o mesi ([Thomas 2020](#)). La comunicazione di salute pubblica deve sottolineare che queste pause appa-

renti nella progressione della malattia non sono necessariamente indicatori che la minaccia si sia attenuata, e che le aree “risparmiare” dalle epidemie passate possono essere colpite in qualsiasi momento.

Una seconda importante differenza in questa seconda ondata è il ruolo svolto dalle diverse fasce d'età nella diffusione del virus. Capire se l'aumento dell'incidenza si verifica prevalentemente in specifiche fasce d'età è importante per identificare le opportunità di prevenzione e ridurre la trasmissione (Oster 2020). Nel dipartimento francese di Bouches-du-Rhône,² che comprende Marsiglia, il 13 luglio sono stati rilevati i primi segni della seconda ondata nelle acque reflue. Tre settimane dopo, un primo aumento post-lockdown delle nuove infezioni da SARS-CoV-2 è stato riscontrato in giovani adulti di età compresa tra i 20 e i 29 anni; poche settimane dopo, i tassi di infezione sono cominciati ad aumentare nelle fasce d'età più anziane. In Spagna (NCOMG 2020), in Svizzera (cfr. figura 2) e in altri Paesi europei, la seconda ondata è sembrata ugualmente innescata soprattutto dalla trasmissione tra i giovani adulti ed in luoghi di svago come bar, ristoranti, discoteche o club durante l'estate del 2020.

Negli Stati Uniti, la dinamica estiva COVID-19 è stata simile. Durante il periodo giugno-agosto 2020, l'incidenza del SARS-CoV-2 è stata più alta nelle persone di età compresa tra i 20 e i 29 anni, che rappresentavano più del 20% di tutti i casi confermati. In tutti gli Stati meridionali nel giugno 2020, l'aumento della percentuale di risultati positivi del test SARS-CoV-2 tra gli adulti di età compresa tra i 20 e i 39 anni ha preceduto di 4-15 giorni l'aumento di quelli di età ≥ 60 anni (Boehmer 2020, Oster 2020). Prima i bambini, poi i genitori e, infine, i nonni – con che esito?

² Il SARS-CoV-2 può essere rilevata nelle acque reflue utilizzando RT-qPCR. In uno studio, il carico totale di equivalenti genici nelle acque reflue era correlato al numero cumulativo e acuto di casi di COVID-19 riportati nei rispettivi bacini idrografici [Westhaus 2020]. Si noti che le acque reflue non sono una via di trasmissione del SARS-CoV-2 all'uomo! Tutti i test di replicazione virale sono risultati negativi.

80+	2,7	2,9	5,8	9,2	17,1	22,5	13,5	17,1	31,0	66,5
70 - 79	3,9	4,2	3,8	5,8	8,2	14,2	14,8	14,5	22,0	57,8
60 - 69	7,4	9,7	10,9	11,1	14,4	21,5	23,8	17,4	31,6	75,4
50 - 59	12,3	12,8	12,8	17,5	25,0	28,6	32,0	29,9	40,9	101,9
40 - 49	11,8	16,0	19,4	24,2	29,2	38,8	40,4	29,5	43,8	107,3
30 - 39	18,2	25,6	30,7	34,3	41,9	43,3	46,1	36,6	59,4	126,7
20 - 29	29,3	53,3	63,8	63,2	68,7	71,4	66,0	46,0	74,3	183,7
10 - 19	16,1	21,7	26,3	31,0	26,6	37,0	40,3	21,7	30,1	80,1
0 - 9	2,2	3,3	3,4	4,4	4,8	2,3	1,7	1,7	3,1	6,5
	03.08.	10.08.	17.08.	24.08.	31.08.	07.09.	14.09.	21.09.	28.09.	05.10.

Figura 2. Test settimanali positivi al SARS-CoV-2 in Svizzera per fascia d'età (dal 3 agosto al 5 ottobre). Fonte: SRF, *So entwickeln sich die Corona-Zahlen in der Schweiz* (<https://www.srf.ch/news/schweiz/coronavirus-so-entwickeln-sich-die-corona-zahlen-in-der-schweiz>; visitato il 12 ottobre 2020).

Immunità di gregge: Non ancora!

L'immunità del gregge, la nozione introdotta ad un pubblico più ampio da un uomo politico indubbiamente stolto, potrebbe non essere all'ordine del giorno ancora per molto tempo. L'immunità di gregge, nota anche come *protezione indiretta*, *immunità di comunità*, o *protezione di comunità*, si riferisce alla protezione degli individui sensibili contro un'infezione quando in una popolazione esiste una proporzione sufficientemente grande di individui immuni (Omer 2020). Per ora, nessun paese è vicino a raggiungere l'immunità di gregge per la COVID-19. Anche in grandi focolai del passato come Wuhan, la prevalenza della positività alle IgG SARS-CoV-2 era del 9,6% tra 1.021 persone che chiedevano il permesso di riprendere il lavoro (che richiedeva un test PCR SARS-CoV-2 negativo) (Wu X 2020).

Uno studio francese ha stimato una prevalenza di infezioni in Francia di 2,8 milioni o 4,4% (range: 2,8-7,2). A Los Angeles, la prevalenza di anticorpi è stata del 4,65% (Sood 2020). (E anche questo basso livello potrebbe essere errato (biased) perché le persone sintomatiche potrebbero aver avuto più probabilità di partecipare allo studio). Uno studio nazionale sugli anticorpi del coronavirus in Spagna ha mostrato che circa il 5% della popolazione aveva contratto

il virus. Questi tassi di infezione sono chiaramente insufficienti per evitare una seconda ondata di un'epidemia di SARS-CoV-2 (Salje 2020). Raggiungere una immunità di gregge senza sovraccaricare la capacità ospedaliera richiederebbe un improbabile bilanciamento di più forze mal definite (Brett 2020).

Vaccini: In vista, finalmente! Ma abbiate pazienza!

Pochissimi esperti si aspettavano che vaccini sicuri ed efficaci potessero essere disponibili a Natale 2020. Le moderne tecnologie, i massicci finanziamenti, la cooperazione internazionale e la concorrenza stanno rendendo tutto questo una realtà. Tuttavia, anche se i vaccini si confermeranno presto efficaci e sicuri, la vaccinazione di massa per il COVID-19 sarà una sfida logistica enorme e nessuno si deve aspettare un impatto importante dei vaccini sulla pandemia SARS-CoV-2 prima dell'estate del prossimo anno. Nel frattempo, le persone dovranno portare pazienza e continuare a praticare e osservare i metodi alternativi di protezione prestabiliti.

Variolizzazione - La scoperta dell'anno?

La riduzione dell'inoculo virale di SARS-CoV-2 potrebbe non solo ridurre la probabilità di infezione, ma anche favorire un'infezione asintomatica, pur generando immunità. Alcuni autori (Bielecki 2020, Gandhi 2020; vedi anche i commenti al documento di Rasmussen 2020, Brosseau 2020) hanno suggerito che se le mascherine possono aiutare a ridurre le dimensioni dell'inoculo virale, il loro utilizzo universale potrebbe garantire che una maggiore proporzione di nuove infezioni sia asintomatica. Se si arrivasse a dimostrare che l'uso delle mascherine risulta in una forma di "variolizzazione" (inoculazione), questo sarebbe un ulteriore argomento a favore dell'obbligo di indossare la mascherina.

Prospettive

All'inizio dell'autunno, molti temevano una seconda ondata di COVID-19 paragonabile alla devastante pandemia influenzale dell'autunno e inverno 918/1919 (Soper 1919). Fortunatamente, il distanziamento fisico (Bedford 2020) e - quando necessario - chiusure selettive parziali non hanno permesso al SARS-CoV-2 di esprimere tutto il suo potenziale. Ora, con il primo vaccino (BioNTech/Pfizer) approvato nel Regno Unito e altri vaccini e altre approvazioni in altri paesi a portata di mano, possiamo essere fiduciosi: Il SARS-CoV-2 non sarà come l'H1N1 e noi abbiamo a disposizione gli strumenti e le capacità per superare l'inverno (Bedford 2020).

Un mese fa ci siamo chiesti: "Per quanto tempo il SARS-CoV-2 rimarrà con noi? Quanto tempo ci vorrà prima di tornare alla normalità pre-COVID-19?"

Per quanto tempo sarà necessaria una combinazione di distanziamento fisico, test diffusi, quarantena e rintracciamento dei contatti? Eravamo scettici, affermando che “anche i vaccini potrebbero non avere un impatto sostanziale sulla pandemia prima del 2024, se mai l’avranno”. Pensavamo - e lo pensiamo tuttora - che ancor prima della vaccinazione di massa, le misure classiche di controllo delle infezioni siano l’unico modo per ridurre il numero di infezioni ed evitare il collasso dei sistemi sanitari, lasciando i pazienti con tutte le altre patologie - comuni emergenze e interventi chirurgici, terapia dei tumori, gestione programmata dei pazienti con malattie croniche - bloccati ed abbandonati in una terra di nessuno sanitaria.

Nel dicembre 2020, tuttavia, vediamo la luce alla fine del tunnel SARS-CoV-2. Le prospettive sono rosee: vaccini disponibili per il 99% delle persone a rischio di forme gravi di COVID-19. Ma mancano ancora pochi mesi a questo nuovo orizzonte e non si sa ancora quanto durerà l’immunità indotta dal vaccino. Le prospettive brillanti non dovrebbero indurre al fatidico errore di abbassare la guardia. Nessuna nazione dovrebbe ripetere quest’inverno gli errori della scorsa estate. L’estate 2020 ci ha insegnato che le dinamiche epidemiche post-lockdown possono essere dettate dai comportamenti dei più giovani con una graduale “ricaduta” nelle fasce d’età più anziane. La formula “giovani adulti -> genitori -> nonni -> decesso” è chiaramente un modello semplicistico per questa seconda ondata europea. Il SARS-CoV-2 si introduce e si diffonde nelle comunità attraverso tutte le vie possibili. Tuttavia, ci sono regole e comportamenti semplici che possono ridurre al minimo la necessità di imporre lockdown locali e creare le difficoltà economiche.

In situazioni di intensa trasmissione del SARS-CoV-2 a livello della comunità, la triade della prevenzione è semplice:

1. Impedire alle persone di incontrarsi in riunioni di grandi gruppi.
2. Se DEVONO incontrarsi, fare in modo che indossino le mascherine.
3. In ogni caso, ridurre la durata degli incontri fra persone infette o sospettate di essere infette e altre persone: fare più test possibile, isolare rapidamente i casi e tracciare i contatti stretti.

Nei focolai della trasmissione, le misure restrittive di distanziamento sociale dovranno continuare ad essere abbinate a test diffusi ed al tracciamento dei contatti per rallentare la pandemia (Giordano 2020 + meno realistico, Peto 2020). Le persone dovrebbero concentrarsi sulle attività essenziali per assicurare cibo e alloggio, oltre a continuare le attività lavorative, scolastiche e universitarie. Tutte le attività “dopo-lavoro” e “dopo-scuola” dovrebbero essere ridotte al minimo (niente bar serali, niente vita notturna).

In questo scenario di “rallentamento sociale”, le persone dovranno evitare gli incontri prolungati con persone esterne al loro nucleo interno, “amici e famiglia”, in particolare in occasione di eventi sociali che riuniscono persone di molte famiglie diverse (ad esempio, matrimoni, funerali, eventi religiosi). Anche all’interno della “bolla degli amici e della famiglia”, gli incontri dovrebbero essere limitati a poche persone. Da punto di vista economico, un rallentamento sociale implica la chiusura temporanea di luoghi dove si possono incontrare degli estranei, sconosciuti o poco conosciuti: ad es. discoteche, parchi di divertimento, bar, ristoranti, bordelli e molti altri. In una situazione di intensa trasmissione comunitaria del SARS-CoV-2, gli estranei non devono avvicinarsi.

I Coronavirus hanno fatto molta strada (Weiss 2020) e rimarranno con noi per molto tempo. Le domande abbondano ancora: Quando potremo muoverci liberamente in giro per il mondo come prima? Indosseremo mascherine per anni? Quando vedremo l’impatto dei vaccini COVID-19 sulla diffusione del virus? Quanto tempo ci vorrà per vaccinare la maggior parte della popolazione mondiale? L’immunità sarà duratura? Il virus muterà, costringendoci a nuove misure di controllo e a una nuova corsa verso un vaccino più efficace? Quando si terrà di nuovo un evento pubblico notturno con persone che ballano, cantano, ridono e bevono in una qualsiasi città del mondo? Nessuno lo sa.

I francesi hanno una formula squisitamente precisa per esprimere la mancanza di volontà di vivere in un mondo che non si riconosce: “*Un monde de con!*” Fortunatamente, siamo lentamente ma inesorabilmente in grado di uscire da questo “*monde de con*” grazie a una comunità scientifica più grande, più forte e più rapida di qualsiasi altro momento della storia. (A proposito, alcuni politici scettici della scienza sono stati rimossi. Era ora!)

A tutt’oggi non sappiamo ancora quanto durerà, quanto sarà intensa e quanto sarà letale questa pandemia. Camminiamo su un terreno scivoloso ed in movimento e, per i prossimi mesi e anni, dovremo continuare ad essere flessibili, resistenti e inventivi, cercando e trovando soluzioni che nessuno avrebbe immaginato solo alcuni mesi fa. Quel che è certo, però, è che la scienza ci darà da guida verso l’uscita. Se potessimo fare un balzo di cinque anni nel futuro e trovarci a leggere la storia della COVID-19, non crederemmo ai nostri occhi.

Referenze

- Adam D. **A guide to R - the pandemic's misunderstood metric.** *Nature.* 2020 Jul;583(7816):346-348. PubMed: <https://pubmed.gov/32620883>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02009-w>
- Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. **Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong.** *Nat Med.* 2020 Sep 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32943787>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1092-0>
- Anand S, Montez-Rath M, Han J, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study.** *Lancet.* 2020 Sep 25;396(10259):1335-44. PubMed: <https://pubmed.gov/32987007>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32009-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32009-2)
- Andronico A, Kiem CT, Paireaux J, et al. **Evaluating the impact of curfews and other measures on SARS-CoV-2 transmission in French Guiana.** medRxiv 2020, posted 12 October. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.07.20208314>
- Anonymous. **Deutsche Box-Olympiamannschaft mit Coronavirus infiziert.** *Die Zeit* 2020, published 12 September. Full-text: <https://www.zeit.de/sport/2020-09/trainingslager-oesterreich-deutsche-box-olympiamannschaft-coronavirus-infektion-quarantaene>
- Aschwanden C. **The false promise of herd immunity for COVID-19.** *Nature.* 2020 Nov;587(7832):26-28. PubMed: <https://pubmed.gov/33087872>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02948-4>
- Atrubin D, Wiese M, Bohinc B. **An Outbreak of COVID-19 Associated with a Recreational Hockey Game - Florida, June 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Oct 16;69(41):1492-1493. PubMed: <https://pubmed.gov/33056952>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941a4>
- Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. **Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston.** *JAMA.* 2020 Apr 27. pii: 2765378. PubMed: <https://pubmed.gov/32338732>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6887>
- Bajema KL, Wiegand RE, Cuffe K, et al. **Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence in the US as of September 2020.** *JAMA Intern Med.* 2020 Nov 24. PubMed: <https://pubmed.gov/33231628>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7976>
- Baker MG, Wilson N, Anglemeyer A. **Successful Elimination of Covid-19 Transmission in New Zealand.** *N Engl J Med.* 2020 Aug 20;383(8):e56. PubMed: <https://pubmed.gov/32767891>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025203>
- Barbarossa MV, Fuhrmann J, Meinke JH, et al. **Modeling the spread of COVID-19 in Germany: Early assessment and possible scenarios.** *PLoS One.* 2020 Sep 4;15(9):e0238559. PubMed: <https://pubmed.gov/32886696>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238559>
- Bassi F, Arbia G, Falorsi PD. **Observed and estimated prevalence of Covid-19 in Italy: How to estimate the total cases from medical swabs data.** *Sci Total Environ.* 2020 Oct 8;142799. PubMed: <https://pubmed.gov/33066965>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142799>
- Bedford J, Enria D, Giesecke J, et al. **Living with the COVID-19 pandemic: act now with the tools we have.** *Lancet.* 2020 Oct 8;396(10259):1314-6. PubMed: <https://pubmed.gov/33038947>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32117-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32117-6)
- Bielecki M, Züst R, Siegrist D, et al. **Social distancing alters the clinical course of COVID-19 in young adults: A comparative cohort study.** *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 29;ciaa889. PubMed: <https://pubmed.gov/32594121>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa889>
- Boehmer TK, DeVies J, Caruso E, et al. **Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic - United States, May-August 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 23 September 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6939e1>
- Boehmer TK, DeVies J, Caruso E, et al. **Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic - United States, May-August 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Oct 2;69(39):1404-1409. PubMed: <https://pubmed.gov/33001872>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6939e1>

- Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, et al. **Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Aug;20(8):920-928. PubMed: <https://pubmed.gov/32422201>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30314-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30314-5)
- Brett TS, Rohani P. **Transmission dynamics reveal the impracticality of COVID-19 herd immunity strategies.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Sep 22;202008087. PubMed: <https://pubmed.gov/32963094>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2008087117>
- Brousseau LM, Roy CJ, Osterholm MT. **Facial Masking for Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 23;383(21):10.1056/NEJMc2030886#sa2. PubMed: <https://pubmed.gov/33095524>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2030886>
- Brotans P, Launes C, Buetas E, et al. **Susceptibility to Sars-COV-2 Infection Among Children And Adults: A Seroprevalence Study of Family Households in the Barcelona Metropolitan Region, Spain.** *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 12;ciaa1721. PubMed: <https://pubmed.gov/33180914>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1721>
- Brown KA, Jones A, Daneman N, et al. **Association Between Nursing Home Crowding and COVID-19 Infection and Mortality in Ontario, Canada.** *JAMA Intern Med.* 2020 Nov 9:e206466. PubMed: <https://pubmed.gov/33165560>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6466>
- Buonanno P, Galletta S, Puca M. **Estimating the severity of COVID-19: Evidence from the Italian epicenter.** *PLoS One.* 2020 Oct 1;15(10):e0239569. PubMed: <https://pubmed.gov/33002036>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239569>. eCollection 2020
- Burki T. **China's successful control of COVID-19.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct 8;20(11):1240-1. PubMed: <https://pubmed.gov/33038941>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30800-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30800-8)
- Burki T. **Prisons are “in no way equipped” to deal with COVID-19.** *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1411-1412. PubMed: <https://pubmed.gov/32359457>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30984-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30984-3).
- Buss LF, Prete Jr A, Abraham CMM, et al. **Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic.** *Science* 2020, published 8 December. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe9728>
- Calcagno A, Ghisetti V, Emanuele T, et al. **Risk for SARS-CoV-2 Infection in Healthcare Workers, Turin, Italy.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Oct 6;27(1). PubMed: <https://pubmed.gov/33021927>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2701.203027>
- Callaghan AW, Chard AN, Arnold P, et al. **Screening for SARS-CoV-2 Infection Within a Psychiatric Hospital and Considerations for Limiting Transmission Within Residential Psychiatric Facilities - Wyoming, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jul 3;69(26):825-829. PubMed: <https://pubmed.gov/32614815>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926a4>
- Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, et al. **Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil.** *Science.* 2020 Sep 4;369(6508):1255-1260. PubMed: <https://pubmed.gov/32703910>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd2161>
- CDC 200311. Centers for Disease Control and Prevention. **Nursing home care.** March 11, 2016. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/nursing-home-care.htm> (accessed 12 May 2020)
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** Preprint. Full-text: <https://arxiv.org/abs/2003.09320>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chan KH, Yuen KY. **COVID-19 epidemic: disentangling the re-emerging controversy about medical facemasks from an epidemiological perspective.** *Int J Epidemiol.* 2020 Aug 1;49(4):1063-1066. PubMed: <https://pubmed.gov/32232402>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa044>

- Chen CM, Jyan HW, Chien SC, et al. **Containing COVID-19 Among 627,386 Persons in Contact With the Diamond Princess Cruise Ship Passengers Who Disembarked in Taiwan: Big Data Analytics.** *J Med Internet Res.* 2020 May 5;22(5):e19540. PubMed: <https://pubmed.gov/32353827>. Full-text: <https://doi.org/10.2196/19540>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset.** *JAMA Intern Med.* 2020 May 1:e202020. PubMed: <https://pubmed.gov/32356867>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- Cheng SY, Wang CJ, Shen AC, Chang SC. **How to Safely Reopen Colleges and Universities During COVID-19: Experiences From Taiwan.** *Ann Intern Med.* 2020 Oct 20;173(8):638-641. PubMed: <https://pubmed.gov/32614638>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2927>
- Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. **Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;0: Pub-Med: <https://pubmed.gov/32131908>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58>
- Cho SY, Kang JM, Ha YE, et al. **MERS-CoV outbreak following a single patient exposure in an emergency room in South Korea: an epidemiological outbreak study.** *Lancet.* 2016 Sep 3;388(10048):994-1001. PubMed: <https://pubmed.gov/27402381>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30623-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30623-7)
- Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. **Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review.** *Ann Intern Med.* 2020 Jul 21;173(2):120-136. PubMed: <https://pubmed.gov/32369541>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1632>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3). PubMed: <https://pubmed.gov/31992387>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Czeisler MÉ, Tynan MA, Howard ME, et al. **Public Attitudes, Behaviors, and Beliefs Related to COVID-19, Stay-at-Home Orders, Nonessential Business Closures, and Public Health Guidance - United States, New York City, and Los Angeles, May 5-12, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19;69(24):751-758. PubMed: <https://pubmed.gov/32555138>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e1>
- D'Souza G, Dowdy D. **What is Herd Immunity and How Can We Achieve It With COVID-19?** *Johns Hopkins School of Public Health* 2020, published 10 April (accessed 23 October 2020). Full-text: <https://www.jhsph.edu/covid-19/articles/achieving-herd-immunity-with-covid19.html>
- Danis K, Epaulard O, Bénet T, et al. **Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 11:ciaa424. PubMed: <https://pubmed.gov/32277759>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424>
- Dawood FS, Ricks P, Njie GJ, et al. **Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the pre-pandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Nov;20(11):1255-1262. PubMed: <https://pubmed.gov/32738203>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30581-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30581-8)
- de Souza WM, Buss LF, Candido DDS, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil.** *Nat Hum Behav.* 2020 Jul 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32737472>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4>
- DeBiasi RL, Delaney M. **Symptomatic and Asymptomatic Viral Shedding in Pediatric Patients Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Under the Surface.** *JAMA Pediatr.* 2020 Aug 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32857158>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3996>

- Deng X, Gu W, Federman S, et al. **Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California.** *Science*. 2020 Jul 31;369(6503):582-587. PubMed: <https://pubmed.gov/32513865>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb9263>
- Denny TN, Andrews L, Bonsignori M, et al. **Implementation of a Pooled Surveillance Testing Program for Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections on a College Campus - Duke University, Durham, North Carolina, August 2-October 11, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Nov 20;69(46):1743-1747. PubMed: <https://pubmed.gov/33211678>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6946e1>
- Dora AV, Winnett A, Jatt LP, et al. **Universal and Serial Laboratory Testing for SARS-CoV-2 at a Long-Term Care Skilled Nursing Facility for Veterans - Los Angeles, California, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 May 29;69(21):651-655. PubMed: <https://pubmed.gov/32463809>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6921e1>
- Ebrahim SH, Ahmed Y, Alqahtani SA, Memish ZA. **The Hajj pilgrimage during the COVID-19 pandemic in 2020: event hosting without the mass gathering.** *J Travel Med*. 2020 Nov 13;taaa194. PubMed: <https://pubmed.gov/33184626>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa194>
- ECDC Public Health Emergency Team, Danis K, Fonteneau L, et al. **High impact of COVID-19 in long-term care facilities, suggestion for monitoring in the EU/EEA, May 2020.** *Euro Surveill*. 2020 Jun;25(22):2000956. PubMed: <https://pubmed.gov/32524949>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2000956>
- Editors. **Dying in a Leadership Vacuum.** *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1479-1480. PubMed: <https://pubmed.gov/33027574>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2029812>
- Endo A; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. **Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China.** *Wellcome Open Res*. 2020 Jul 10;5:67. PubMed: <https://pubmed.gov/32685698>. Full-text: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842.3>. eCollection 2020
- Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 9: **Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand.** 16 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>
- Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCready J, Tuite AR. **Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada.** *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 13;3(7):e2015957. PubMed: <https://pubmed.gov/32697325>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15957>
- Fisman DN, Greer AL, Tuite AR. **Age Is Just a Number: A Critically Important Number for COVID-19 Case Fatality.** *Ann Intern Med*. 2020 Nov 3;173(9):762-763. PubMed: <https://pubmed.gov/32698604>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-4048>
- Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: **Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries.** 30 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77731>
- Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. **Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe.** *Nature*. 6/2020 Jun 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32512579>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>
- Furuse Y, Sando E, Tsuchiya N, et al. **Clusters of Coronavirus Disease in Communities, Japan, January-April 2020.** *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun 10;26(9). PubMed: <https://pubmed.gov/32521222>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202272>
- Gedi Visual. **La situazione in Lombardia.** Web site: <https://lab.gedidigital.it/gedi-visual/2020/coronavirus-i-contagi-in-italia/lombardia.php> (accessed 3 June 2020)
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: <https://pubmed.gov/32178768>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)

- Giordano G, Blanchini F, Bruno R, et al. **Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy.** *Nat Med.* 2020 Apr 22. pii: 10.1038/s41591-020-0883-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32322102>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7>
- Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** *J Med Virol.* 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32190908>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/jmv.25773>
- Graham N, Junghans C, Downes R, et al. **SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes.** *J Infect* 2020b, Jun 3:S0163-4453(20)30348-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32504743>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.073>
- Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. **Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 10;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32275497>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
- Habib H. **Has Sweden's controversial covid-19 strategy been successful?** *BMJ.* 2020 Jun 12;369:m2376. PubMed: <https://pubmed.gov/32532807>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2376>
- Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** *Epidemiol Infect* 2020;148: PubMed: <https://pubmed.gov/32100667>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000424>
- Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, et al. **SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys.** *Lancet Glob Health.* 2020 Nov;8(11):e1390-e1398. PubMed: <https://pubmed.gov/32979314>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30387-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30387-9)
- Han MS, Choi EH, Chang SH, et al. **Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children With Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea.** *JAMA Pediatr.* 2020 Aug 28:e203988. PubMed: <https://pubmed.gov/32857112>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3988>
- Havers FP, Reed C, Lim T, et al. **Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020.** *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32692365>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4130>
- Hijnen D, Marzano AV, Eyerich K, et al. **SARS-CoV-2 Transmission from Presymptomatic Meeting Attendee, Germany.** *Emerg Infect Dis.* 2020 May 11;26(8). PubMed: <https://pubmed.gov/32392125>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201235>
- Honigsbaum M. **Revisiting the 1957 and 1968 influenza pandemics.** *Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1824-1826. PubMed: <https://pubmed.gov/32464113>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31201-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31201-0)
- Horton R. **Offline: The second wave.** *Lancet.* 2020 Jun 27;395(10242):1960. PubMed: <https://pubmed.gov/32593328>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31451-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31451-3)
- Houlihan CF, Vora N, Byrne T, et al. **Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers.** *Lancet.* 2020 Jul 25;396(10246):e6-e7. PubMed: <https://pubmed.gov/32653078>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31484-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31484-7)
- James A, Eagle L, Phillips C, et al. **High COVID-19 Attack Rate Among Attendees at Events at a Church - Arkansas, March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 May 22;69(20):632-635. PubMed: <https://pubmed.gov/32437338>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6920e2>
- Jia JS, Lu X, Yuan Y, Xu G, Jia J, Christakis NA. **Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China.** *Nature.* 2020 Jun;582(7812):389-394. PubMed: <https://pubmed.gov/32349120>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2284-y>

- Jiménez MC, Cowger TL, Simon LE, Behn M, Cassarino N, Bassett MT. **Epidemiology of COVID-19 Among Incarcerated Individuals and Staff in Massachusetts Jails and Prisons.** JAMA Netw Open. 2020 Aug 3;3(8):e2018851. PubMed: <https://pubmed.gov/32821919>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18851>
- Jing QL, Liu MJ, Zhang ZB, et al. **Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):1141-1150. PubMed: <https://pubmed.gov/32562601>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30471-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30471-0)
- Kalk A, Schultz A. **SARS-CoV-2 epidemic in African countries-are we losing perspective?** Lancet Infect Dis. 2020 Dec;20(12):1370. PubMed: <https://pubmed.gov/32777206>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30563-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30563-6)
- Kamps BS, Hoffmann C, et al. **SARS Reference.** Flying Publisher 2003. <http://www.SARSReference.com> (accessed 20 May 2020).
- Kang CR, Lee JY, Park Y, et al. **Coronavirus Disease Exposure and Spread from Nightclubs, South Korea.** Emerg Infect Dis. 2020 Oct;26(10):2499-2501. PubMed: <https://pubmed.gov/32633713>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2610.202573>
- Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, et al. **An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier.** N Engl J Med. 2020 Nov 11:NEJMoa2019375. PubMed: <https://pubmed.gov/33176077>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019375>
- Khan A, Bieh KL, El-Ganainy A, Ghallab S, Assiri A, Jokhdar H. **Estimating the COVID-19 Risk during the Hajj Pilgrimage.** J Travel Med. 2020 Sep 5:taaa157. PubMed: <https://pubmed.gov/32889536>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa157>
- Kissler SM, Kishore N, Prabhu M, et al. **Reductions in commuting mobility correlate with geographic differences in SARS-CoV-2 prevalence in New York City.** Nat Commun. 2020 Sep 16;11(1):4674. PubMed: <https://pubmed.gov/32938924>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18271-5>
- Kupferschmidt K. **Why do some COVID-19 patients infect many others, whereas most don't spread the virus at all?** Science Magazine 19 May. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/why-do-some-covid-19-patients-infect-many-others-whereas-most-don-t-spread-virus-all> (accessed 31 May 2020).
- Lai X, Wang M, Qin C, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Infection Among Health Care Workers and Implications for Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China.** JAMA Netw Open. 2020 May 1;3(5):e209666. PubMed: <https://pubmed.gov/32437575>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9666>
- Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808003. PubMed: <https://pubmed.gov/32181488>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med 2020; PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Le Monde 200506. **La France et les épidémies : 2011-2017, la mécanique du délitement.** Le Monde, 6 May 2020. Full-text : https://www.lemonde.fr/sante/article/2020/05/06/la-france-et-les-epidemies-2011-2017-la-mecanique-du-delitement_6038873_1651302.html (accessed 25 May 2020)
- Le Quéré C, Jackson RB, Jones MW et al. **Temporary reduction in daily global CO2 emissions during the COVID-19 forced confinement.** Nat Clim Chang 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41558-020-0797-x>
- Letizia AG, Ramos I, Obla A, et al. **SARS-CoV-2 Transmission among Marine Recruits during Quarantine.** N Engl J Med. 2020 Nov 11:NEJMoa2029717. PubMed: <https://pubmed.gov/33176093>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029717>
- Lewis M, Sanchez R, Auerbach S, et al. **COVID-19 Outbreak Among College Students After a Spring Break Trip to Mexico - Austin, Texas, March 26-April 5, 2020.** MMWR Morb

- Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 3;69(26):830-835. PubMed: <https://pubmed.gov/32614814>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926e1>
- Li J, Wu C, Zhang X, et al. **Post-pandemic testing of SARS-CoV-2 in Huanan Seafood Market area in Wuhan, China.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 25;ciaa1043. PubMed: <https://pubmed.gov/32710746>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1043>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** N Engl J Med 2020; PubMed: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Liu JY, Chen TJ, Hwang SJ. **Analysis of Imported Cases of COVID-19 in Taiwan: A Nationwide Study.** Int J Environ Res Public Health. 2020 May 9;17(9):E3311. PubMed: <https://pubmed.gov/32397515>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/ijerph17093311>.
- Liu M, Thomadsen R, Yao S. **Forecasting the spread of COVID-19 under different reopening strategies.** Sci Rep. 2020 Nov 23;10(1):20367. PubMed: <https://pubmed.gov/33230234>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77292-8>
- Liu P, Cai J, Jia R, et al. **Dynamic surveillance of SARS-CoV-2 shedding and neutralizing antibody in children with COVID-19.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):1254-1258. PubMed: <https://pubmed.gov/32515685>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1772677>
- Looi MK. **Covid-19: Japan ends state of emergency but warns of "new normal".** BMJ. 2020 May 26;369:m2100. PubMed: <https://pubmed.gov/32457055>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2100>
- Mahale P, Rothfuss C, Bly S, et al. **Multiple COVID-19 Outbreaks Linked to a Wedding Reception in Rural Maine - August 7-September 14, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Nov 13;69(45):1686-1690. PubMed: <https://pubmed.gov/33180752>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6945a5>
- Malani A, Shah D, Kang G, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2 in slums versus non-slums in Mumbai, India.** Lancet Glob Health. 2020 Nov 13:S2214-109X(20)30467-8. PubMed: <https://pubmed.gov/33197394>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30467-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30467-8)
- Marossy A, Rakowicz S, Bhan A, et al. **A study of universal SARS-CoV-2 RNA testing of residents and staff in a large group of care homes in South London.** J Infect Dis. 2020 Sep 5;jiaa565. PubMed: <https://pubmed.gov/32889532>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa565>
- Maxmen A. **California's San Quentin prison declined free coronavirus tests and urgent advice — now it has a massive outbreak.** Nature NEWS 07 July 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02042-9>
- Maxmen A. **California's San Quentin prison declined free coronavirus tests and urgent advice - now it has a massive outbreak.** Nature. 2020 Jul;583(7816):339-340. PubMed: <https://pubmed.gov/32636511>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02042-9>
- Maxmen A. **Why the United States is having a coronavirus data crisis.** Nature. 2020 Sep;585(7823):13-14. PubMed: <https://pubmed.gov/32843755>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02478-z>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):2005-2011. PubMed: <https://pubmed.gov/32220208>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- McNeil Jr DG. **A Viral Epidemic Splintering Into Deadly Pieces.** The New York Times, 29 July 2020. Full-text: <https://www.nytimes.com/2020/07/29/health/coronavirus-future-america.html>
- Moreland A, Herlihy C, Tynan MA, et al. **Timing of State and Territorial COVID-19 Stay-at-Home Orders and Changes in Population Movement - United States, March 1-May 31, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Sep 4;69(35):1198-1203. PubMed: <https://pubmed.gov/32881851>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6935a2>

- Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Health Care Personnel in the New York City Area.** JAMA 2020, published 6 August. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14765>
- Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Health Care Personnel in the New York City Area.** JAMA. 2020 Sep 1;324(9):893-895. PubMed: <https://pubmed.gov/32780804>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14765>
- Mosites E, Parker EM, Clarke KEN, et al. **Assessment of SARS-CoV-2 Infection Prevalence in Homeless Shelters - Four U.S. Cities, March 27-April 15, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 May 1;69(17):521-522. PubMed: <https://pubmed.gov/32352957>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6917e1>
- Mubarak N, Zin CS. **Religious tourism and mass religious gatherings - The potential link in the spread of COVID-19. Current perspective and future implications.** Travel Med Infect Dis. 2020 Jun 9;36:101786. PubMed: <https://pubmed.gov/32531422>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101786>
- Nacoti M et al. **At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation.** NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery. 21 March 2020. Full-text: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0080>
- Nagano T, Arii J, Nishimura M, et al. **Diligent medical activities of a publicly designated medical institution for infectious diseases pave the way for overcoming COVID-19: A positive message to people working at the cutting edge.** Clin Infect Dis. 2020 May 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32474577>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa694>
- NCOMG. The national COVID-19 outbreak monitoring group. **COVID-19 outbreaks in a transmission control scenario: challenges posed by social and leisure activities, and for workers in vulnerable conditions, Spain, early summer 2020.** Euro Surveill. 2020 Sep;25(35):2001545. PubMed: <https://pubmed.gov/32885777>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.35.2001545>
- Nayar KR, Koya SF, Ramakrishnan V, et al. **Call to avert acceleration of COVID-19 from India's Sabarimala pilgrimage of 25 million devotees.** J Travel Med. 2020 Sep 5:taaa153. PubMed: <https://pubmed.gov/32889547>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa153>
- Ng OT, Marimuthu K, Koh V, et al. **SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Nov 2:S1473-3099(20)30833-1. PubMed: <https://pubmed.gov/33152271>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30833-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30833-1)
- Nie X, Fan L, Mu G, et al. **Epidemiological characteristics and incubation period of 7,015 confirmed cases with Coronavirus Disease 2019 outside Hubei Province in China.** J Infect Dis. 2020 Apr 27;jiaa211. PubMed: <https://pubmed.gov/32339231>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa211>
- Njuguna H, Wallace M, Simonson S, et al. **Serial Laboratory Testing for SARS-CoV-2 Infection Among Incarcerated and Detained Persons in a Correctional and Detention Facility - Louisiana, April-May 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 3;69(26):836-840. PubMed: <https://pubmed.gov/32614816>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926e2>
- Graham NSN, Junghans C, McLaren R, et al. **High rates of SARS-CoV-2 seropositivity in nursing home residents.** J Infect. 2020 Aug 27:S0163-4453(20)30574-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32860817>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.040>
- O'Driscoll M, Dos Santos GR, Wang L, et al. **Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2.** Nature. 2020 Nov 2. PubMed: <https://pubmed.gov/33137809>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2918-0>
- Okarska-Napierała M, Mańdziuk J, Kuchar E. **SARS-CoV-2 Cluster in Nursery, Poland.** Emerg Infect Dis. 2020 Oct 9;27(1). PubMed: <https://pubmed.gov/33035153>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2701.203849>

- Omer SB, Yildirim I, Forman HP. **Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control.** JAMA. 2020 Oct 19. PubMed: <https://pubmed.gov/33074293>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20892>
- Oster AM, Caruso E, DeVies J, Hartnett KP, Boehmer TK. **Transmission Dynamics by Age Group in COVID-19 Hotspot Counties - United States, April-September 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Oct 16;69(41):1494-1496. PubMed: <https://pubmed.gov/33056949>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941e1>
- Otte Im Kampe E, Lehfeld AS, Buda S, Buchholz U, Haas W. **Surveillance of COVID-19 school outbreaks, Germany, March to August 2020.** Euro Surveill. 2020 Sep;25(38):2001645. PubMed: <https://pubmed.gov/32975186>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.38.2001645>
- Payne DC, Smith-Jeffcoat SE, Nowak G, et al. **SARS-CoV-2 Infections and Serologic Responses from a Sample of U.S. Navy Service Members - USS Theodore Roosevelt, April 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 12;69(23):714-721. PubMed: <https://pubmed.gov/32525850>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e4>
- Percivalle E, Cambiè G, Cassaniti I, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 specific neutralising antibodies in blood donors from the Lodi Red Zone in Lombardy, Italy, as at 06 April 2020.** Euro Surveill. 2020 Jun;25(24):2001031. PubMed: <https://pubmed.gov/32583766>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.24.2001031>
- Petersen E, Koopmans M, Go U, et al. **Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics.** Lancet Infect Dis. 2020 Sep;20(9):e238-e244. PubMed: <https://pubmed.gov/32628905>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9)
- Petersen MS, Strøm M, Christiansen DH, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies, Faroe Islands.** Emerg Infect Dis. 2020 Nov;26(11):2761-2763. PubMed: <https://pubmed.gov/32726200>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2611.202736>
- Peto J, Alwan NA, Godfrey KM, et al. **Universal weekly testing as the UK COVID-19 lockdown exit strategy.** Lancet. 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30936-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32325027>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30936-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30936-3)
- Pham QT, Rabaa MA, Duong HL, et al. **The first 100 days of SARS-CoV-2 control in Vietnam.** Clin Infect Dis. 2020 Aug 1;ciaa1130. PubMed: <https://pubmed.gov/32738143>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1130>
- Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study.** Lancet. 2020 Aug 22;396(10250):535-544. PubMed: <https://pubmed.gov/32645347>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)
- Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. **COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families.** Pediatrics. 2020 Aug;146(2):e20201576. PubMed: <https://pubmed.gov/32457213>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1576>
- Rajmil L. **Role of children in the transmission of the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review.** BMJ Paediatr Open. 2020 Jun 21;4(1):e000722. PubMed: <https://pubmed.gov/32596514>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000722>. eCollection 2020
- Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5808788. PubMed: <https://pubmed.gov/32179890>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>
- Randolph HE, Barreiro LB. **Herd Immunity: Understanding COVID-19.** Immunity. 2020 May 19;52(5):737-741. PubMed: <https://pubmed.gov/32433946>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>
- Rasmussen AL, Escandón K, Popescu SV. **Facial Masking for Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Oct 23;383(21):10.1056/NEJMc2030886#sa1. PubMed: <https://pubmed.gov/33095523>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2030886>
- Rickman HM, Rampling T, Shaw K, et al. **Nosocomial transmission of COVID-19: a retrospective study of 66 hospital-acquired cases in a London teaching hospital.** Clin Infect Dis.

- 2020 Jun 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32562422>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa816>
- Rincón A, Moreso F, López-Herradón A. **The keys to control a coronavirus disease 2019 outbreak in a haemodialysis unit.** Clinical Kidney Journal, 13 July 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa119>
- Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** J Travel Med 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rogers JH, Link AC, McCulloch D, et al. **Characteristics of COVID-19 in Homeless Shelters : A Community-Based Surveillance Study.** Ann Intern Med. 2020 Sep 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32931328>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3799>
- Sabbadini LL, Romano MC, et al. **[First results of the seroprevalence survey about SARS-CoV-2] (Primi risultati dell'indagine di sieroprevalenza sul SARS-CoV-2).** Italian Health Ministry and National Statistics Institute 2020, published 3 August. Full-text (Italian): <https://www.istat.it/it/files//2020/08/ReportPrimiRisultatiIndagineSiero.pdf>
- Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, et al. **Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France.** Science. 2020 Jul 10;369(6500):208-211. PubMed: <https://pubmed.gov/32404476>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc3517>
- Saloner B, Parish K, Ward JA, DiLaura G, Dolovich S. **COVID-19 Cases and Deaths in Federal and State Prisons.** JAMA. 2020 Aug 11;324(6):602-603. PubMed: <https://pubmed.gov/32639537>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12528>
- Saloner B, Parish K, Ward JA. **COVID-19 Cases and Deaths in Federal and State Prisons.** JAMA July 8, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12528>
- Santos-Hövenner C, Neuhauser HK, Rosario AS, et al. **Serology- and PCR-based cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection in adults in a successfully contained early hotspot (CoMoLo study), Germany, May to June 2020.** Euro Surveill. 2020 Nov;25(47):2001752. PubMed: <https://pubmed.gov/33243353>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.47.2001752>
- Sassano M, McKee M, Ricciardi W, Boccia S. **Transmission of SARS-CoV-2 and Other Infections at Large Sports Gatherings: A Surprising Gap in Our Knowledge.** Front Med (Lausanne). 2020 May 29;7:277. PubMed: <https://pubmed.gov/32574343>. Full-text: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00277>. eCollection 2020
- Schwartz J, King CC, Yen MY. **Protecting Health Care Workers during the COVID-19 Coronavirus Outbreak -Lessons from Taiwan's SARS response.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 12;ciaa255. PubMed: <https://pubmed.gov/32166318>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa255>
- Seemann T, Lane CR, Sherry NL, et al. **Tracking the COVID-19 pandemic in Australia using genomics.** Nat Commun. 2020 Sep 1;11(1):4376. PubMed: <https://pubmed.gov/32873808>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18314-x>
- Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2 Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network - 13 Academic Medical Centers, April-June 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Sep 4;69(35):1221-1226. PubMed: <https://pubmed.gov/32881855>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6935e2>
- Shen Z, Ning F, Zhou W, et al. **Superspreading SARS events, Beijing, 2003.** Emerg Infect Dis. 2004 Feb;10(2):256-60. PubMed: <https://pubmed.gov/15030693>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid1002.030732>
- Sood N, Simon P, Ebner P, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies Among Adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020.** JAMA. 2020 Jun 16;323(23):2425-2427. PubMed: <https://pubmed.gov/32421144>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8279>
- Soper GA. **The lessons of the pandemic.** Science. 1919 May 30;49(1274):501-6. PubMed: <https://pubmed.gov/17793800>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.49.1274.501>

- Soriano V, Meiriño R, Corral O, Guallar MP. **SARS-CoV-2 antibodies in adults in Madrid, Spain.** Clin Infect Dis. 2020 Jun 16;ciaa769. PubMed: <https://pubmed.gov/32544951>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa769>
- Stafford N. Covid-19: **Why Germany's case fatality rate seems so low.** BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Steinberg J, Kennedy ED, Basler C, et al. **COVID-19 Outbreak Among Employees at a Meat Processing Facility - South Dakota, March-April 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Aug 7;69(31):1015-1019. PubMed: <https://pubmed.gov/32759914>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6931a2>
- Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. **Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study.** Lancet. 2020 Aug 1;396(10247):313-319. PubMed: <https://pubmed.gov/32534626>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)
- Sudharsanan N, Didzun O, Bärnighausen T, Geldsetzer P. **The Contribution of the Age Distribution of Cases to COVID-19 Case Fatality Across Countries : A Nine-Country Demographic Study.** Ann Intern Med. 2020 Nov 3;173(9):714-720. PubMed: <https://pubmed.gov/32698605>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2973>
- Sugano N, Ando W, Fukushima W. **Cluster of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections Linked to Music Clubs in Osaka, Japan.** J Infect Dis. 2020 Oct 13;222(10):1635-1640. PubMed: <https://pubmed.gov/32840606>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa542>
- Szablewski CM, Chang KT, Brown MM, et al. **SARS-CoV-2 Transmission and Infection Among Attendees of an Overnight Camp - Georgia, June 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Aug 7;69(31):1023-1025. PubMed: <https://pubmed.gov/32759921>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6931e1>
- Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** Emerg Infect Dis. 2020 Jun 17;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32150527>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
- Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV).** Infect Dis Model 2020;5:248-255. PubMed: <https://pubmed.gov/32099934>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001>
- Taylor CA, Boulos C, Almond D. **Livestock plants and COVID-19 transmission.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Nov 19;202010115. PubMed: <https://pubmed.gov/33214147>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2010115117>
- Taylor L. **How Latin America is fighting covid-19, for better and worse.** BMJ. 2020 Sep 1;370:m3319. PubMed: <https://pubmed.gov/32873574>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3319>
- The Lancet. **Reviving the US CDC.** Lancet. 2020 May 16;395(10236):1521. PubMed: <https://pubmed.gov/32416772>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31140-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31140-5).
- Thomas LJ, Huang P, Yin F, et al. **Spatial heterogeneity can lead to substantial local variations in COVID-19 timing and severity.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Sep 29;117(39):24180-24187. PubMed: <https://pubmed.gov/32913057>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2011656117>
- To KK, Chan WM, Ip JD, et al. **Unique SARS-CoV-2 clusters causing a large COVID-19 outbreak in Hong Kong.** Clin Infect Dis. 2020 Aug 5;ciaa1119. PubMed: <https://pubmed.gov/32756996>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1119>
- Torres JP, Piñera C, De La Maza V, et al. **SARS-CoV-2 antibody prevalence in blood in a large school community subject to a Covid-19 outbreak: a cross-sectional study.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 10;ciaa955. PubMed: <https://pubmed.gov/32649743>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa955>
- Twahirwa Rwema JO, Diouf D, Phaswana-Mafuya N, et al. **COVID-19 Across Africa: Epidemiologic Heterogeneity and Necessity of Contextually Relevant Transmission Models and In-**

- tervention Strategies.** Ann Intern Med. 2020 Jun 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32551812>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2628>
- Uyoga S, Adetifa IMO, Karanja HK, et al. **Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors.** Science. 2020 Nov 11:eabe1916. PubMed: <https://pubmed.gov/33177105>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe1916>
- Vahidy FS, Bernard DW, Boom ML, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Asymptomatic Health Care Workers in the Greater Houston, Texas, Area.** JAMA Netw Open. 2020 Jul 1;3(7):e2016451. PubMed: <https://pubmed.gov/32716512>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16451>
- Verdery AM, Smith-Greenaway E, Margolis R, Daw J. **Tracking the reach of COVID-19 kin loss with a bereavement multiplier applied to the United States.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jul 10:202007476. PubMed: <https://pubmed.gov/32651279>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2007476117>
- Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. **Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA Pediatr. 2020 Sep 25:e204573. PubMed: <https://pubmed.gov/32975552>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4573>
- Vos ERA, den Hartog G, Schepp RM, et al. **Nationwide seroprevalence of SARS-CoV-2 and identification of risk factors in the general population of the Netherlands during the first epidemic wave.** J Epidemiol Community Health. 2020 Nov 28;jech-2020-215678. PubMed: <https://pubmed.gov/33249407>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/jech-2020-215678>
- Wallace M, Hagan L, Curran KG, et al. **COVID-19 in Correctional and Detention Facilities - United States, February-April 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 May 15;69(19):587-590. PubMed: <https://pubmed.gov/32407300>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e1>.
- Waltenburg MA, Victoroff T, Rose CE, et al. **Update: COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities - United States, April-May 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 10;69(27):887-892. PubMed: <https://pubmed.gov/32644986>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6927e2>
- Wang EA, Western B, Berwick DM. **COVID-19, Decarceration, and the Role of Clinicians, Health Systems, and Payers: A Report From the National Academy of Sciences, Engineering, and Medicine.** JAMA. 2020 Nov 16. PubMed: <https://pubmed.gov/33196762>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22109>
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/PubMed=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Wang L, Didelot X, Yang J, et al. **Inference of person-to-person transmission of COVID-19 reveals hidden super-spreading events during the early outbreak phase.** Nat Commun. 2020 Oct 6;11(1):5006. PubMed: <https://pubmed.gov/33024095>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18836-4>
- Ward H, Atchison C, Whitaker M, et al. **Antibody prevalence for SARS-CoV-2 following the peak of the pandemic in England: REACT2 study in 100,000 adults.** Imperial College London 2020. Pre-print: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/institute-of-global-health-innovation/Ward-et-al-120820.pdf>
- Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** J Exp Med. 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: <https://pubmed.gov/32232339>. Full-text: <https://doi.org/10.1084/jem.20200537>
- Wells CR, Sah P, Moghadas SM, et al. **Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Mar 13. pii: 2002616117. PubMed: <https://pubmed.gov/32170017>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2002616117>
- Wells CR, Stearns JK, Lutumba P, Galvani AP. **COVID-19 on the African continent.** Lancet Infect Dis. 2020 Dec;20(12):1368-1370. PubMed: <https://pubmed.gov/32618281>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30374-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30374-1)

- WHO 200315. **Preparedness, prevention and control of COVID-19 in prisons and other places of detention**, 15 March 2020, interim guidance <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/prisons-and-health/publications/2020/preparedness,-prevention-and-control-of-covid-19-in-prisons-and-other-places-of-detention,-15-march-2020>
- WHO 200424. **“Immunity passports” in the context of COVID-19**. Scientific Brief, 24 April 2020. Full-text: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19> (accessed 25 May 2020).
- WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- Wilson E, Donovan CV, Campbell M, et al. **Multiple COVID-19 Clusters on a University Campus - North Carolina, August 2020**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Oct 2;69(39):1416-1418. PubMed: <https://pubmed.gov/33001871>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6939e3>
- WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission’s briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed 25 March 2020.
- Worobey M, Pekar J, Larsen BB, et al. **The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America**. Science. 2020 Oct 30;370(6516):564-570. PubMed: <https://pubmed.gov/32912998>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc8169>
- Wu X, Fu B, Chen L, Feng Y. **Serological tests facilitate identification of asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China**. J Med Virol. 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32311142>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25904>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention**. JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xu X, Sun J, Nie S, et al. **Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China**. Nat Med. 2020 Jun 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32504052>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0949-6>
- Yehya N, Venkataramani A, Harhay MO. **Statewide Interventions and Covid-19 Mortality in the United States: An Observational Study**. Clin Infect Dis. 2020 Jul 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32634828>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/cia923>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore**. JAMA. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Yu X, Wei D, Chen Y, Zhang D, Zhang X. **Retrospective detection of SARS-CoV-2 in hospitalized patients with influenza-like illness**. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):1470-1473. PubMed: <https://pubmed.gov/32608335>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1785952>
- Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak**. Int J Infect Dis 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 PubMed: <https://pubmed.gov/32007643>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
- Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China**. J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808004. PubMed: <https://pubmed.gov/32181483>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin**. Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

2. Trasmissione

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

Sommario

I fattori fondamentali che sostengono la pandemia COVID-19 sono ormai consolidati (Lee EC 2020, Madewell 2020). Il riassunto (Meyerowitz 2020):

1. La trasmissione respiratoria è il modo di trasmissione dominante.
2. La trasmissione verticale avviene raramente; la trasmissione transplacentare è stata documentata.
3. Il contatto diretto e la trasmissione attraverso i fomiti (oggetti inanimati) sono presunti, ma sono probabilmente solo un modo di trasmissione insolito.
4. Sebbene il virus vivo sia stato isolato dalla saliva e dalle feci e l'RNA virale sia stato isolato da donazioni di sperma e sangue, non sono stati segnalati casi di trasmissione della SARS-CoV-2 per via fecale-orale, sessuale o per via ematica. Ad oggi, c'è un gruppo di possibile trasmissione fecale-respiratoria.
5. Gatti e furetti possono essere infettati e trasmettersi l'un l'altro, ma finora non sono stati segnalati casi di trasmissione all'uomo; i visoni si trasmettono l'un l'altro e all'uomo.

Per la vita di tutti i giorni, le seguenti cinque *regole* sono utili:

1. Evitare i luoghi affollati (più di 5-10 persone). Più persone sono raggruppate insieme, maggiore è la probabilità che sia presente un superspreader (vedi pagina 87) che emette particelle infettive decine o centinaia di volte di più di un individuo "normalmente" contagioso.
2. Evitare in particolare gli spazi **affollati** e **chiusi** (il peggiore: luoghi chiusi con aria condizionata dove si sposta "l'aria vecchia"). In una stanza dove un individuo infetto da SARS-CoV-2 tossisce frequentemente, il virus vitale può essere isolato da campioni raccolti a 2-4,8 metri di distanza.
3. Evitare in ogni circostanza spazi **affollati**, **chiusi** e **rumorosi** dove le persone devono urlare per comunicare. Il rumore delle macchine o della musica in un ambiente chiuso crea lo scenario perfetto per un evento superspreader.
4. Fuori dagli spazi affollati, chiusi o rumorosi, mantenete una **distanza di 2 metri** dalle altre persone.
5. Indossare sempre una **maschera fask negli spazi pubblici**.

Introduzione

I virus hanno influenzato in modo sostanziale la salute umana, le interazioni con l'ecosfera e la storia e le strutture della società (Chappell 2019). In un mondo altamente connesso, l'evoluzione microbica viene potenziata e gli agenti patogeni sfruttano i comportamenti umani a proprio vantaggio (Morens 2013). Questo è stato dimostrato criticamente durante l'epidemia di SARS del 2003 (Kamps-Hoffmann 2003), l'epidemia di coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV) (Zaki 2012), l'ultima grande epidemia di Ebola in Africa occidentale (Arwady 2015, Heymann 2015) e l'epidemia di Zika nel 2015-2017 (Fauci 2016). Nello stesso periodo di tempo sono emersi altri ceppi virulenti di patogeni respiratori noti - virus dell'influenza H5N1, tubercolosi, virus dell'influenza aviaria H7N9 - (Kamps-Hoffmann 2006, Jassal 2009, Gao 2013).

Il Virus

SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2, è un "killer complesso" altamente trasmissibile (Cyranoski 2020) che ha costretto metà dell'umanità, 4 miliardi di persone, a rifugiarsi nelle proprie case all'inizio della primavera del 2020. La malattia respiratoria si è rapidamente evoluta in una pandemia (Google 2020). Nella maggior parte dei casi, la malattia è asintomatica o paucisintomatica e autolimitata. Un sottoinsieme di individui infetti presenta sintomi gravi e a volte prolungati (Garner 2020). Circa il 10% delle persone infette ha bisogno di essere ricoverato in ospedale e circa un terzo di esse viene curato in unità di terapia intensiva. Il tasso di mortalità complessiva dell'infezione da SARS-CoV-2 sembra essere inferiore all'1%.

I coronavirus sono minuscole sfere di circa 70-80 nanometri (un milionesimo di millimetro) al microscopio elettronico a sezione sottile (Perlman 2019). Rispetto alle dimensioni di un essere umano, la SARS-CoV-2 è piccola come un grande pollo rispetto al pianeta Terra (El País). La ragion d'essere della SARS-CoV-2 è quella di proliferare, come quella di altre specie, per esempio *H. sapiens sapiens* che è riuscita a popolare quasi ogni angolo del mondo, a volte a spese di altre specie. La SARS-CoV-2, per ora, sembra essere su un percorso di successo analogo.

Il successo globale della SARS-CoV-2 ha molteplici ragioni. Il nuovo coronavirus entra dentro il sistema respiratorio umano per passare poi da un individuo all'altro quando le persone starnutiscono, tossiscono, urlano e parlano. È a suo agio sia nei climi freddi che in quelli caldi; e, soprattutto e a differenza degli altri due coronavirus mortali SARS-CoV e MERS-CoV, riesce a trasmettersi all'individuo successivo prima che sviluppino i sintomi nel primo (vedi sot-

to, Infezione asintomatica, pagina 88). Non c'è dubbio che la SARS-CoV-2 abbia un futuro brillante - almeno fino a quando la comunità scientifica non svilupperà un vaccino sicuro (vedi il capitolo *Vaccini*, pagina 173) e farmaci efficaci.

SARS-CoV-2 e i suoi parenti

SARS-CoV-2 è un **coronavirus** come

- SARS-CoV (cugino dell'epidemia del 2002/2003),
- MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus),
- e un gruppo di cosiddetti coronavirus CAR (per i CoV respiratori a livello comunitario: 229E, OC43, NL63, HKU1).

Il gruppo di virus CAR è altamente trasmissibile e produce circa il 15-30% dei comuni raffreddori, tipicamente nei mesi invernali. Al contrario, la SARS-CoV e la MERS-CoV hanno tassi di mortalità dei casi rispettivamente del 10% e del 34%, ma non hanno mai raggiunto una diffusione pandemica. La SARS-CoV-2, da un punto di vista strettamente virale, è la stella cadente della famiglia dei coronavirus: combina un'elevata trasmissibilità con un'elevata morbilità e mortalità.

La SARS-CoV-2 è un **virus** come altri virus comunemente noti che causano malattie umane come l'epatite C, l'epatite B, l'Ebola, l'influenza e i virus dell'immunodeficienza umana. (Si noti che le differenze tra di loro sono maggiori di quelle tra l'uomo e l'ameba). Ad eccezione dell'influenza, questi virus hanno un tempo più difficile da infettare gli esseri umani rispetto alla SARS-CoV-2. Il **virus dell'epatite C (HCV)**, una delle principali cause di malattie epatiche croniche e spesso mortali, viene trasmesso principalmente attraverso l'esposizione percutanea al sangue, attraverso pratiche mediche non sicure e, meno frequentemente, per via sessuale. Il **virus dell'immunodeficienza umana (HIV)**, oltre all'esposizione al sangue e alla trasmissione perinatale, sfrutta anche il contatto sessuale come potente via di trasmissione. Il **virus dell'epatite B (HBV)** è un virus ancora più versatile dell'HCV e dell'HIV, poiché si può trovare in titoli elevati di sangue, secrezioni cervicali, sperma, saliva e lacrime; anche piccole quantità di sangue o secrezioni contaminate possono trasmettere il virus. Gli ambienti ideali per l'infezione da HBV includono, ad esempio, scuole, istituzioni e ospedali in cui gli individui sono in stretto e prolungato contatto.

Da notare che, a parte l'HIV e l'epatite B e C, la maggior parte delle malattie virali non ha alcuna cura. Ad esempio, non esiste una cura per il morbillo, la

poliomielite o il vaiolo. Per l'influenza, decenni di ricerca hanno prodotto due farmaci specifici che non sono stati in grado di dimostrare una riduzione della mortalità - nonostante i test su migliaia di pazienti. Dopo 35 anni di ricerca, non esiste ancora un vaccino per prevenire l'infezione da HIV.

Ecologia della SARS-CoV-2

La SARS-CoV-2 è presente alle più alte concentrazioni nelle vie respiratorie all'inizio della malattia e poi aumenta nelle vie respiratorie inferiori (Zhu N 2020, Wang 2020, Huang 2020, Wölfel 2020). Il virus è stato trovato, anche se a bassi livelli, anche nei reni, nel fegato, nel cuore, nel cervello e nel sangue (Puelles 2020). Al di fuori del corpo umano, il virus è più stabile a basse temperature e bassa umidità, mentre temperature più calde e umidità più elevata accorciano il tempo di dimezzamento (Matson 2020). È stato anche dimostrato che è rilevabile come aerosol (nell'aria) per un massimo di tre ore, fino a 24 ore su cartone e fino a due o tre giorni su plastica e acciaio inossidabile (van Doremalen 2020). Come previsto, l'RNA virale era più probabile che si trovasse in aree immediatamente occupate da pazienti COVID-19 piuttosto che in altre aree ospedaliere (Zhou J 2020). Un altro studio ha documentato la contaminazione delle toilette (tazza del WC, lavandino e maniglia della porta) e dei ventilatori di uscita dell'aria (Ong SWX 2020). Ciò è in linea con l'esperienza del MERS, dove molte superfici ambientali delle stanze dei pazienti, compresi i punti frequentemente toccati dai pazienti o dagli operatori sanitari, sono state contaminate dal MERS-CoV (Bin 2016).

Trasmissione da persona a persona

La trasmissione da persona a persona della SARS-CoV-2 è stata stabilita entro settimane dall'identificazione dei primi casi (Chan JF 2020, Rothe 2020). Poco dopo, è stato suggerito che gli individui asintomatici avrebbero probabilmente rappresentato una parte sostanziale di tutte le trasmissioni di SARS-CoV-2 (Nishiura 2020, Li 2020). La carica virale può essere elevata 2-3 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi e quasi la metà di tutte le infezioni secondarie dovrebbero essere causate da pazienti presintomatici (He 2020).

Un fattore chiave nella trasmissibilità della SARS-CoV-2 è l'alto livello di dispersione virale nelle vie respiratorie superiori (Wölfel 2020), anche tra i pazienti paucisintomatici. La dispersione del virus faringeo è molto elevata durante la prima settimana di sintomi, con un picco di $> 7 \times 10^8$ copie di RNA per tampone per gola al quarto giorno. Il virus infettivo è stato prontamente isolato da campioni derivati dalla gola o dal polmone. Questo lo distingue dalla SARS-CoV, dove la replicazione si è verificata principalmente nel tratto respiratorio inferiore (Gandhi 2020); la SARS-CoV e la MERS-CoV infettano le cellu-

le epiteliali intrapolmonari più delle cellule delle vie aeree superiori (Cheng PK 2004, Hui 2018).

La perdita di RNA virale dall'espettorato sembra durare più a lungo della fine dei sintomi e la sieroconversione non è sempre seguita da un rapido declino della carica virale (Wolfel 2020). Questo contrasta con l'influenza, dove le persone con malattia asintomatica hanno generalmente carichi virali quantitativi inferiori nelle secrezioni delle vie respiratorie superiori rispetto a quelle delle vie respiratorie inferiori e una durata più breve della dispersione virale rispetto alle persone con sintomi (Ip 2017).

Una recensione pubblicata di recente ha riassunto le prove della trasmissione umana della SARS-CoV-2 (Meyerowitz 2020):

1. La trasmissione respiratoria è il modo di trasmissione dominante.
2. La trasmissione verticale avviene raramente; la trasmissione transplacentare è stata documentata.
3. Il contatto diretto e la trasmissione fomite sono presunti, ma sono probabilmente solo un modo di trasmissione insolito.
4. Sebbene il virus vivo sia stato isolato dalla saliva e dalle feci e l'RNA virale sia stato isolato da donazioni di sperma e sangue, non sono stati segnalati casi di trasmissione della SARS-CoV-2 per via fecale-orale, sessuale o per via ematica. Ad oggi, c'è 1 cluster di possibile trasmissione fecale-respiratoria.
5. Gatti e furetti possono essere infettati e trasmettersi l'un l'altro, ma finora non sono stati segnalati casi di trasmissione all'uomo; i visoni si trasmettono l'un l'altro e all'uomo.

Vie di trasmissione

La SARS-CoV-2 si diffonde principalmente attraverso goccioline contenenti virus attraverso starnuti, tosse o quando le persone interagiscono tra loro per un certo periodo di tempo in prossimità (di solito meno di un metro) (ECDC 2020, Chan JF 2020, Li Q 2020, Liu Y 2020, Lu J 2020). Il contatto diretto o la trasmissione di fomiti è sospetta e può verificarsi in alcuni casi. La trasmissione sessuale, fecale-orale e sanguigna sono teorizzate, ma non sono state documentate (Meyerowitz 2020).

Trasmissione respiratoria

Il tratto respiratorio superiore è il solito sito iniziale di replicazione virale, con successiva infezione discendente (Wölfel 2020). L'ambiente ideale per la trasmissione della SARS-CoV-2 è uno spazio **affollato, chiuso e rumoroso**,

dove le persone devono urlare per comunicare. Gridare o parlare ad alta voce emette un flusso continuo di grandi goccioline o di aerosol fini carichi di virioni. Sebbene l'aerosol rimanga nell'aria per minuti, capace di infettare le persone a distanza, l'ambiente ideale di trasmissione (il "jackpot SARS-CoV-2" dal punto di vista del virus) sono le persone che si urlano l'un l'altra a breve distanza, inalando in profondità nei polmoni le esalazioni della persona a cui stanno parlando/gridando per 5, 10, 20 minuti o più. Macchine rumorose, musica ad alto volume o grida durante gli incontri in ambienti affollati e chiusi sono quindi le condizioni perfette per una trasmissione della SARS-CoV-2 eccezionalmente efficiente.

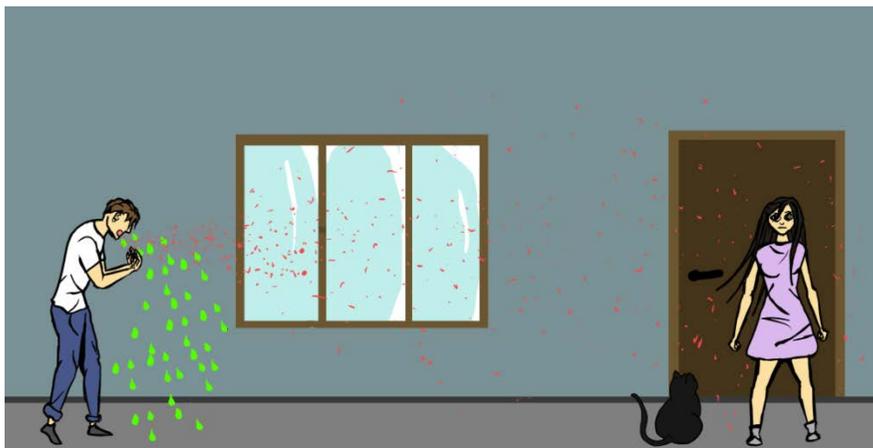


Figura 1. Trasmissione della SARS-CoV-2. 1) Dopo aver tossito, starnutito, gridato e anche dopo aver parlato - particolarmente forte - grosse goccioline (verdi) cadono a terra intorno al giovane. 2) Inoltre, alcune goccioline, abbastanza piccole e leggere (rosse), sono trasportate da correnti d'aria su distanze più lunghe (OMS 20200709). La seconda - aerosol - trasmissione è ora riconosciuta come una possibile via di trasmissione rilevante nella SARS-CoV-2. Adattato da Morawska 2020. Opera d'arte: Félix Prudhomme - IYENSS.

La SARS-CoV-2 viene trasmessa attraverso (macro-)goccioline di diametro superiore a 5-10 μm , comunemente denominate **goccioline respiratorie**, e attraverso particelle più piccole, < 5 μm di diametro, denominate nuclei di goccioline o aerosol. La dicotomia quasi secolare (Wells 1934) "goccioline contro la trasmissione di aerosol" è stata contestata dalla SARS-CoV-2. È ora accettato che non vi è alcuna prova reale che gli agenti patogeni della SARS-CoV-2 debbano essere trasportati *solo in grandi goccioline* (Fennelly 2020). All'inizio della pandemia, la trasmissione di aerosol della SARS-CoV-2 non era generalmente accettata; tuttavia, nel giro di mesi, è diventato evidente che

alcuni cluster COVID-19, ad esempio nei cori (Hamner 2020, Miller 2020), nei centri commerciali (Cai J 2020), nei ristoranti (Li Y 2020 + Lu J 2020), negli impianti di lavorazione della carne (Günter 2020, The Guardian) o negli appartamenti allineati verticalmente collegati da tubi di drenaggio nei bagni padronali (Kang M 2020, Gormley 2020), si spiegavano meglio con la trasmissione di aerosol (Ma J 2020).

Il 9 luglio 2020, l'OMS ha aggiornato le informazioni sulla trasmissione della SARS-CoV-2 (OMS 20200709): “Sono stati segnalati focolai di COVID-19 in alcuni ambienti chiusi, come ristoranti, locali notturni, luoghi di culto o luoghi di lavoro dove le persone possono urlare, parlare o cantare. In queste epidemie non si può escludere la trasmissione di aerosol, in particolare in questi luoghi chiusi dove ci sono spazi affollati e non sufficientemente ventilati dove le persone infette trascorrono lunghi periodi di tempo con gli altri”. Nei giorni precedenti, un gruppo di oltre 200 scienziati guidati da Lidia Morawska e Donald K. Milton aveva pubblicato un avviso di tre pagine: *It is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19* (vedi anche il primo avviso di LM del 10 aprile e le panoramiche di Prather, Wang e Schooley, nonché Jayaweera 2020 et al.)

Una singola tosse di una persona con un'elevata carica virale nel liquido respiratorio ($2,35 \times 10^9$ copie per ml) può generare fino a $1,23 \times 10^5$ copie di virus che possono rimanere nell'aria dopo 10 secondi, rispetto alle 386 copie di un paziente normale ($7,00 \times 10^6$ copie per ml) (Wang Y 2020). (E il mascheramento può bloccare circa il 94% dei virus che altrimenti potrebbero rimanere nell'aria dopo 10 secondi). Una recente dimostrazione della produzione di aerosol visualizza le goccioline di liquido orale generate dal discorso e sottolinea che anche il parlare normale può essere una modalità di trasmissione importante (Bax 2020). Gli autori forniscono video che mostrano le gocce del discorso emesse da quattro persone, quando si parla la frase “lo sputo avviene” con la faccia posizionata a circa 10-15 cm dietro un sottile foglio di luce laser

verde	intenso	(video:
-------	---------	---------

<https://www.youtube.com/watch?v=ooVjNth4ut8>). In precedenza, il supporto sperimentale per la trasmissione di aerosol di SARS-CoV-2 proveniva da studi che visualizzavano la formazione di goccioline all'uscita della bocca durante eventi espiratori violenti come starnuti e tosse (Scharfman 2016, Bourouiba 2020; vedi anche il video). Questi studi hanno dimostrato che la durata di vita di una gocciolina potrebbe essere notevolmente più lunga di quanto ipotizzato in precedenza. Se analizzato con la dispersione della luce laser ad alta sensibilità, è stato trovato che il parlato forte è in grado di emettere migliaia di gocce di liquido orale al secondo che potrebbero rimanere nell'aria per minuti (Anfinrud 2020, Stadnytskyi 2020; vedi anche il filmato che mostra

l'impostazione sperimentale e il commento critico di [Abbas 2020](#)). Urla forti e persistenti come sarebbe normale in ambienti rumorosi, chiusi e stagnanti (impianti di confezionamento della carne, discoteche, pub, ecc.) si ritiene ora che producano lo stesso numero di gocce prodotte dalla tosse ([Chao 2020](#)). Anche il parlato e altre attività vocali come il canto hanno dimostrato di generare particelle d'aria, con un tasso di emissione corrispondente all'intensità della voce ([Asadi 2019](#)).

Da notare che, durante l'epidemia di SARS del 2003, anche una via di trasmissione aerea sembrava essere una spiegazione plausibile per l'epidemia del cosiddetto [Amoy Garden](#). In quell'occasione, il virus è stato aerosolizzato entro i confini di bagni molto piccoli e può essere stato inalato, ingerito o trasmesso indirettamente per contatto con i fomite man mano che l'aerosol si depositava ([OMS 2003](#)).

[Morawska, Milton et al.](#) hanno suggerito le seguenti misure per mitigare la trasmissione aerea della SARS-CoV-2:

- Fornire una ventilazione sufficiente ed efficace (fornire aria esterna pulita, ridurre al minimo l'aria di ricircolo) in particolare in edifici pubblici, ambienti di lavoro, scuole, ospedali e case di riposo
Potrebbe essere necessario adeguare le infrastrutture, ad esempio i sistemi di riscaldamento, ventilazione e condizionamento dell'aria (HVAC) negli edifici e sulle navi ([Correia 2020](#), [Gormley 2020](#)). In uno studio, l'RNA virale è stato rilevato nei filtri di scarico della ventilazione situati ad almeno 50 m dalle aperture di ventilazione della stanza del paziente ([Nissen 2020](#)).
- Integrare la ventilazione generale con i controlli delle infezioni trasmesse dall'aria, come lo scarico locale, la filtrazione dell'aria ad alta efficienza e le luci ultraviolette germicide.
- Evitare il sovraffollamento, in particolare nei trasporti pubblici e negli edifici pubblici.

Un approccio precauzionale alla prevenzione COVID-19 è mostrato nella Tabella 1.

Tabella 1. Riduzione della trasmissione della SARS-CoV-2

Percorso di trasmissione	Prevenzione
1. 1. (Macro-)Gocce (> 5 µm)	Maschere facciali + distanziamento sociale
2. 2. Aerosol (micro gocce, ≤ 5µm)	<ul style="list-style-type: none"> • Maschere facciali • Miglioramento della ventilazione (porte e finestre aperte; miglioramento dei sistemi di ventilazione) • Miglioramento del filtraggio dell'aria • Evitare gli spazi affollati e chiusi
3. Fomiti	Lavaggio a mano

Per i sistemi meccanici, organizzazioni come ASHRAE (l'American Society of Heating, Ventilating, and Air Conditioning Engineers) e REHVA (Federation of European Heating, Ventilation and Air Conditioning Associations) hanno fornito linee guida basate sulle prove esistenti di trasmissione aerea ([Morawska 2020b](#)).

Le prove della trasmissione di aerosol e le conseguenti raccomandazioni per la prevenzione sono state sublimemente riassunte da [Prather et al.](#) in cinque frasi: “Le infezioni respiratorie si verificano attraverso la trasmissione di goccioline contenenti virus (>5 a 10 µm) e di aerosol (≤5 µm) espirati da individui infetti durante la respirazione, la conversazione, la tosse e gli starnuti. Le misure tradizionali di controllo delle malattie respiratorie sono progettate per ridurre la trasmissione delle goccioline prodotte dagli starnuti e dalla tosse degli individui infetti. Tuttavia, gran parte della diffusione del coronavirus 2019 (COVID-19) sembra avvenire attraverso la trasmissione per via aerea di aerosol prodotti da individui asintomatici durante la respirazione e la parola ([Morawska 2020](#), [Anderson 2020](#), [Asadi 2019](#)). Gli aerosol possono accumularsi, rimanere infettivi nell'aria interna per ore ed essere facilmente inalati in profondità nei polmoni. Affinché la società possa riprendere, è necessario attuare misure volte a ridurre la trasmissione degli aerosol, tra cui il mascheramento universale e test regolari e diffusi per identificare e isolare gli individui asintomatici infetti ([Prather 2020](#))”.

Riconoscere che la SARS-CoV-2 viene trasmessa tramite aerosol ha conseguenze di vasta portata - personali, professionali, sociali ed economiche - in situazioni di focolai di COVID-19 nella comunità. A livello personale (promemoria: si pensa che il 20% degli individui infetti trasmetta l'80% dei casi di SARS-CoV-2, quindi è imperativo ridurre al minimo la probabilità di avvicinarsi a tali individuali super-spreader), le persone potrebbero voler evitare incontri prolungati con persone esterne alla loro “bolla degli amici e della famiglia” interiore; all'interno della bolla, gli incontri dovrebbero essere limitati a una manciata di persone.

A livello professionale, gli operatori sanitari avranno bisogno di una protezione ottimale. Poiché i respiratori N95 raggiungono una migliore filtrazione delle particelle trasportate dall'aria rispetto alle maschere mediche, dovrebbero essere raccomandati per tutte le cure ospedaliere dei pazienti con COVID-19, non solo durante le procedure di generazione di aerosol (Dau 2020). Le raccomandazioni delle linee guida che non supportano l'uso di N95 per tutti i pazienti ricoverati con COVID-19 dovrebbero considerare la possibilità di rivalutare i dati esistenti.

A livello sociale, la partecipazione a importanti eventi biografici come matrimoni, battesimi, circoncisioni e funerali potrebbe dover essere limitata a una manciata di amici intimi e familiari (probabilmente meno di 10). Servizi religiosi e attività ricreative come sport di squadra e canto corale potrebbero non essere possibili.

A livello economico, tutte le attività che riuniscono numerose persone al di fuori delle "bolle di amicizia e di famiglia" possono essere vietate durante le nuove epidemie della comunità. I futuri coprifuoco o chiusure di sicurezza si rivolgerebbero a luoghi in cui si incontrano sconosciuti o semplicemente persone sconosciute: discoteche, parchi di divertimento, bar, ristoranti, bordelli e molti altri ancora. Altre attività, come gli impianti di lavorazione della carne, potrebbero richiedere una profonda ristrutturazione prima di riprendere i lavori. Gli stranieri, gli estranei o semplicemente le persone sconosciute potrebbero non incontrarsi per un certo periodo di tempo. La SARS-CoV-2 continuerà quindi ad avere un impatto sulla vita culturale ed economica - teatri, cinema, bar, ristoranti, negozi, ecc.

Nel frattempo, continua la discussione sulla SARS-CoV-2 e gli aerosol. Anche la terminologia delle gocce/aerosol è stata recentemente messa in discussione dai sostenitori di una nuova distinzione tra aerosol e gocce con una soglia di dimensione di 100 μm , non i 5 μm storici (Prather 2020). Gli autori sostengono che questa dimensione separa in modo più efficace il loro comportamento aerodinamico, la capacità di essere inalati e l'efficacia degli interventi. I virus in goccioline (più grandi di 100 μm) tipicamente cadono a terra in pochi secondi entro 2 m dalla sorgente e possono essere spruzzati come minuscole palle di cannone sugli individui vicini. Recentemente, è stata ipotizzata una quarta via di trasmissione: *fomiti aerosolizzati*. In questo caso, il virus rimarrebbe vitale nell'ambiente, su materiali come i tessuti di carta e sui corpi di animali vivi, abbastanza a lungo da essere aerosolizzato su particelle di polvere non respiratorie che possono trasmettere l'infezione attraverso l'aria a nuovi ospiti mammiferi (Asadi 2020). In retrospettiva, un giorno capiremo che la trasmissione dei virus non è l'unico quadro concettuale sconvolto dal virus SARS-CoV-2.

Fomiti

All'inizio della pandemia di SARS-CoV-2 non era chiaro fino a che punto la trasmissione attraverso i fomiti (ad es. pulsanti dell'ascensore, corrimano, rubinetti dei bagni) fosse epidemiologicamente rilevante. [Un fomite è qualsiasi oggetto inanimato che, se contaminato o esposto ad agenti infettivi come un virus, può trasferire una malattia ad un'altra persona]. La SARS-CoV-2 sembrava onnipresente negli spazi abitati da individui infetti, dove un mezzo ricco di proteine, come le secrezioni delle vie aeree, poteva proteggere il virus quando veniva espulso e poteva aumentare la sua persistenza e la trasmissione da parte dei fomiti contaminati (Pastorino 2020). La sequenza di trasmissione comprendeva l'atterraggio di goccioline cariche di virus di persone infette da SARS-CoV-2 sulle superfici; lì il virus sarebbe stato rilevabile per un massimo di quattro ore su rame, fino a 24 ore su cartone e fino a due o tre giorni su plastica e acciaio inossidabile (van Doremalen 2020, Aboubakr 2020, Joonaki 2020); e infine, altre persone che entravano in contatto con queste goccioline, toccando il naso, la bocca o gli occhi (Wang Y 2020, Deng W 2020) e si infettavano. Alcuni studi hanno riportato che la contaminazione ambientale da SARS-CoV-2 intorno ai pazienti affetti da COVID-19 è stata estesa e che le procedure di prevenzione e controllo delle infezioni ospedaliere dovrebbero tenere conto del rischio di trasmissione del virus da parte dei fomiti e potenzialmente trasportato dall'aria (Santarpia 2020). Su una nave da crociera, l'RNA SARS-CoV-2 è stato rilevato nel 10% delle cabine 1-17 giorni dopo che gli individui infetti da SARS-CoV-2 hanno lasciato le loro cabine (Yamagishi 2020). Trovate una panoramica degli studi che valutano l'RNA virale sulle superfici e nei campioni d'aria in Meyerowitz2020, Tabella 1.

Tuttavia, in contesti reali, i livelli di SARS-CoV-2 RNA sono nettamente inferiori sulle superfici ambientali rispetto al rinofaringe umano (Lui G 2020, Jiang FC 2020) e nei rari casi in cui si è parlato di trasmissione fomitica, non si è potuto escludere la trasmissione respiratoria (Cai J 2020, Bae SH 2020). Alcuni autori mettono ora in discussione il ruolo dei fomiti nella trasmissione della SARS-CoV-2 e suggeriscono che la trasmissione casuale attraverso superfici inanimate potrebbe essere meno frequente di quanto finora ipotizzato (Mondelli 2020) e meno probabile che si verifichi in condizioni reali, a condizione che vengano applicate le procedure e le precauzioni standard di pulizia. La trasmissione attraverso i fomiti si verificherebbe solo nei casi in cui una persona infetta tossisce o starnutisce sulla superficie, e qualcun altro tocca quella superficie subito dopo la tosse o lo starnuto (entro 1-2 h) (Goldman 2020). Un altro gruppo ha stimato il rischio di infezione da contatto con una superficie contaminata a meno di 5 su 10.000 dopo aver ripetutamente campionato 33 superfici in luoghi pubblici come negozi di liquori e alimentari,

banche, stazioni di servizio, lavanderie a gettoni, ristoranti e sulle porte della metropolitana e sui pulsanti delle strisce pedonali (Harvey 2020). Ventinove dei 348 (8,3%) campioni di superficie sono risultati positivi alla SARS-CoV-2. Questi autori suggeriscono che i fomiti potrebbero giocare solo un ruolo minimo nella trasmissione della SARS-CoV-2 da parte della comunità.

In conclusione, il contatto diretto e la trasmissione dei fomiti sono probabilmente solo una modalità di trasmissione insolita e, sulla base dei dati attualmente disponibili, dovremmo presumere che i livelli di RNA virale o di virus vivo che rimangono transitoriamente sulle superfici non causeranno probabilmente l'infezione, soprattutto al di fuori delle impostazioni con casi attivi noti (Meyerowitz 2020). È importante sottolineare che questa constatazione non dovrebbe persuadere nessuno ad astenersi dal rituale del regolare e accurato lavaggio delle mani; tuttavia, potrebbe placare le paure delle persone che sono ansiose di toccare le cose nella vita di tutti i giorni (maniglie della porta, chiavi, soldi, smartphone, ecc.).

Da madre a figlio

La trasmissione verticale avviene raramente. La SARS-CoV-2 IgM è stata riportata nei neonati (Zeng H 2020, Dong L 2020) ma non c'è consenso sull'interpretazione di questa constatazione (Kimberlin 2020). Sebbene la SARS-CoV-2 sia stata rilevata nel latte materno (Groß 2020), non sono state segnalate trasmissioni confermate ai neonati da latte materno (Marín Gabriel 2020, Chambers 2020).

Cani e gatti et al.

La SARS-CoV-2 può infettare gli animali domestici, compresi gatti, cani e furetti (Shi J 2020, Richard 2020, Garigliany 2020). La SARS-CoV-2 è stata trasmessa dai loro proprietari a cani e gatti (Newman 2020, Garigliany 2020), ma attualmente non vi sono prove di trasmissione da animali domestici a esseri umani. Quando sono stati inoculati con la SARS-CoV-2, i gatti potrebbero trasmettere il virus ad altri gatti (Halfmann 2020) e, sebbene nessuno dei gatti abbia mostrato sintomi, tutti i gatti si sono liberati del virus per 4-5 giorni e hanno sviluppato titoli anticorpali entro il 24° giorno. In un altro rapporto, due dei quindici cani di famiglie con casi umani confermati di COVID-19 a Hong Kong sono stati trovati infetti. Le sequenze genetiche dei virus dei due cani erano identiche al virus rilevato nei rispettivi casi umani (Sit 2020). In un altro articolo, 919 animali da compagnia nel nord Italia al culmine dell'epidemia della primavera 2020 sono stati sottoposti a test per la SARS-CoV-2. Sebbene nessun animale sia risultato positivo al PCR, il 3,3% dei cani e il 5,8% dei gatti presentavano titoli anticorpali misurabili per la neutralizza-

zione della SARS-CoV-2, mentre i cani provenienti da famiglie positive al COVID-19 hanno avuto una probabilità significativamente maggiore di risultare positivi rispetto a quelli provenienti da famiglie negative al COVID-19 (Patterson 2020).

Le prove di infezione di animali con SARS-CoV-2 sono state dimostrate sperimentalmente sia *in vivo* che *in vitro* per scimmie, furetti, conigli, volpi e criceti (Edwards 2020). Mentre i modelli computazionali hanno anche previsto l'infettività di suini e cinghiali (Santini 2020), un recente studio ha suggerito che suini e polli non potevano essere infettati per via intranasale o oculoronasale dalla SARS-CoV-2 (Schlottau 2020).

Al momento, sembra improbabile che gli animali siano potenziali ospiti intermedi nella catena di trasmissione uomo-animale. Solo circostanze particolari, come l'elevata densità di popolazione animale incontrata nelle fattorie di visoni, potrebbero mettere gli esseri umani a rischio di trasmissione da animale a uomo (Oreshkova 2020).

Si consiglia alle persone con COVID-19 di evitare il contatto con gli animali. Gli animali compagni che risultano positivi al test per la SARS-CoV-2 devono essere monitorati e separati dalle persone e dagli altri animali fino al loro recupero (Newman 2020).

Modalità di trasmissione ipotetiche

Il virus vivo può essere isolato raramente dalle feci e dalla saliva e l'RNA della SARS-CoV-2 è stato isolato dalle donazioni di sperma e di sangue; tuttavia, all'inizio di dicembre 2020, non sono stati segnalati casi di trasmissione della SARS-CoV-2 per via fecale-orale, sessuale o per via ematica.

Feci, urina

Attualmente non vi sono prove di una rilevante trasmissione di SARS-CoV-2 fecale orale. Sebbene sia stata segnalata un'alta concentrazione di recettori ACE2 nell'intestino tenue (Gu J 2020) e la presenza prolungata di RNA virale SARS-CoV-2 nei campioni fecali (Wu Y 2020, Chen 2020, Du W 2020), il virus vivo è stato rilevato solo raramente nelle feci (Wang W 2020, van Doorn 2020, Sun J 2020, Parasa 2020). Questa scoperta non dovrebbe interferire con le solite precauzioni quando si maneggiano le feci dei pazienti infettati dal coronavirus. Anche le feci degli ospedali dovrebbero essere adeguatamente disinfettate (Yeo 2020). Fortunatamente, gli antisettici e i disinfettanti come l'etanolo o la candeggina hanno una buona attività sui coronavirus umani (Geller 2012). Durante l'epidemia di SARS-CoV del 2003, in cui è stato dimostrato che la SARS-CoV sopravviveva nelle acque di scarico per 14 giorni a 4°C e per 2 gior-

ni a 20°C (Wang XW 2005), le condizioni ambientali avrebbero potuto facilitare questa via di trasmissione.

Sudore

Recentemente, l'immunofluorescenza e le analisi immunoistochimiche hanno rilevato la SARS-CoV-2 proteina di picco in tre dei cinque pazienti. In questi casi, il virus risiedeva principalmente nelle ghiandole sudoripare e nei condotti del sudore con quantità apparentemente più elevate nei primi rispetto ai secondi; al contrario, il virus è stato raramente rilevato nell'epidermide o nelle ghiandole sebacee (Liu J 2020). Gli autori hanno concluso che era "importante valutare ulteriormente il potenziale rischio di trasmissione virale attraverso la traspirazione e il contatto con la pelle". (Nota dell'editore: questo articolo non cambierà le mie misure di protezione standard).

Prodotti del sangue

La SARS-CoV-2 è raramente rilevata nel sangue (Wang W 2020, Wolfel 2020). Dopo lo screening di 2430 donazioni in tempo reale (1656 piastrine e 774 sangue intero), gli autori di Wuhan hanno trovato campioni di plasma positivi all'RNA virale di 4 donatori asintomatici (Chang 2020). In uno studio coreano, sette donatori di sangue asintomatici sono stati successivamente identificati come casi COVID-19. Nessuno dei 9 riceventi di piastrine o di trasfusioni di globuli rossi è risultato positivo al SARS-CoV-2 RNA (Kwon 2020). All'inizio di dicembre 2020 non vi era alcuna prova di virus replicabile isolato da campioni di sangue e nessun caso documentato di trasmissione per via ematica.

Trasmissione sessuale

Non si sa se sia possibile una trasmissione puramente sessuale. Eludere scrupolosamente l'infezione tramite fomite e goccioline respiratorie durante il rapporto sessuale supporrebbe notevoli acrobazie che molte persone potrebbero non essere disposte a compiere. Rassicurante, la SARS-CoV-2 non sembra essere presente nello sperma (Guo L 2020). Studi pubblicati fino ad oggi hanno mostrato RNA virale, ma nessun virus infettivo nello sperma (Li 2020) e RNA virale nel liquido vaginale in una sola occasione (Scorzolini 2020, Qiu L 2020). In un piccolo studio di Orléans, Francia, non c'è stata trasmissione tra partner discordanti tra cinque coppie che hanno continuato a fare sesso mentre un partner era nel periodo di infettività (Prazuck 2020).

Evento di trasmissione

La trasmissione di un virus da una persona all'altra dipende da quattro variabili:

1. La natura del **virus**;
2. La natura del **trasmettitore**;
3. La natura di chi **trasmette** (la persona che si infetta);
4. L'**impostazione della** trasmissione.

Virus

Per rimanere nell'ottica evolutiva, tutti i virus devono superare una serie di sfide. Devono attaccarsi alle cellule, fondersi con le loro membrane, rilasciare il loro acido nucleico nella cellula, riuscire a fare copie di se stessi e far uscire le copie dalla cellula per infettare altre cellule. Inoltre, i virus respiratori devono far tossire e starnutire il loro ospite per rientrare nell'ambiente. Idealmente, questo avviene prima che gli ospiti si rendano conto di essere malati. Questo è tanto più sorprendente in quanto la SARS-CoV-2 è più simile a un pezzo di codice informatico che a una creatura vivente *in sensu strictu* (le sue 30.000 coppie di base di DNA sono solo un 100.000esimo del codice genetico umano). Questo non impedisce al virus di avere ferocemente successo:

- Si attacca al recettore dell'enzima umano di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) (Zhou 2020) che è presente non solo nella mucosa nasofaringea e orofaringea, ma anche nelle cellule polmonari, come nei pneumociti di tipo II. La SARS-CoV-2 combina quindi gli elevati tassi di trasmissione del comune coronavirus NL63 (infezione delle vie respiratorie superiori) con la gravità della SARS nel 2003 (vie respiratorie inferiori);
- Ha un tempo di incubazione relativamente lungo di circa 5 giorni (influenza: 1-2 giorni), dandogli così più tempo per diffondersi;
- Viene trasmessa da individui asintomatici.

Tutti i virus mutano. Le mutazioni all'interno dei coronavirus, e in effetti tutti i virus RNA, possono arrivare come risultato di tre processi. In primo luogo, le mutazioni nascono intrinsecamente come errori di copiatura durante la replicazione virale, un processo che può essere ridotto nella SARS-CoV-2 rispetto ad altri virus RNA, a causa del fatto che le polimerasi dei coronavirus includono un meccanismo di lettura delle prove (van Dorp 2020). In secondo luogo, la variabilità genomica potrebbe verificarsi come risultato della ricombinazione tra due linee virali che co-infettano lo stesso ospite. In terzo luogo, le mutazioni possono essere indotte da sistemi di modifica dell'RNA dell'ospite, che fanno parte dell'immunità naturale dell'ospite. Sulla base di dati epidemiologici, una variante della SARS-CoV-2 che porta il cambiamento di aminoacidi della proteina Spike D614G è stata associata ad una maggiore infettività (Korber 2020). In uno studio, il D614G ha anche mostrato una tra-

missione di goccioline significativamente più veloce tra i criceti rispetto al virus WT, all'inizio dopo l'infezione (Hou YJ 2020). Tuttavia, dopo aver analizzato 46,723 genomi SARS-CoV-2 isolati da pazienti di tutto il mondo, un gruppo non è stato in grado di identificare una singola mutazione ricorrente che è stata associata in modo convincente con una maggiore trasmissione virale. Il dibattito sul significato della mutazione D614G continua (van Dorp 2020).

Trasmettitore

L'incubazione media dell'infezione da SARS-CoV-2 è di circa 5 giorni (Lauer 2020, Li 2020, Zhang J 2020, Pung 2020), paragonabile a quella dei coronavirus che causano la SARS o MERS (Virlogeux 2016). Quasi tutti gli individui sintomatici svilupperanno i sintomi entro 14 giorni dall'infezione (Bai Y 2020). Sia gli individui sintomatici che quelli asintomatici possono trasmettere la SARS-CoV-2 (Bai Y 2020, Qian G 2020, Chau NVV 2020, Luo L 2020). Circa la metà dei casi secondari sono acquisiti da persone che sono presintomatiche al momento della trasmissione (Shresta 2020, Yang L 2020, Xu XK 2020). La dispersione virale può non essere distinguibile tra individui sintomatici e asintomatici (Lee S 2020, Long QX 2020).

L'infettività, misurata dal rilevamento di virus coltivabili, sembra iniziare circa due giorni prima dell'insorgenza dei sintomi, raggiunge il suo apice circa un giorno prima dell'insorgenza dei sintomi e diminuisce rapidamente nel giro di una settimana (He X 2020, Lauer 2020). Non si sa ancora quanti giorni le persone infette possono trasmettere il virus, anche se alcuni autori suggeriscono che la finestra di infettività potrebbe essere breve quanto un giorno (Goyal 2020), come la carica virale SARS-CoV-2 nel tratto respiratorio diminuisce rapidamente dopo l'insorgenza del sintomo (Wölfel 2020, Guo L 2020, To KK 2020). La durata della perdita di RNA della SARS-CoV-2 può durare settimane e talvolta mesi (Sun J 2020); tuttavia, diversi studi hanno trovato praticamente nessun virus vitale in pazienti con malattia lieve o moderata dopo 10 giorni di sintomi, nonostante la frequente perdita di RNA in corso (Wölfel 2020, Singanayagam 2020, Perera 2020). Dieci giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, la probabilità di coltura del virus è scesa al 6,0% (Singanayagam 2020). In altri studi, non è stato rilevato alcun virus vitale oltre 8 o 9 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e con valori di soglia del ciclo SARS-CoV-2 RT-PCR (Ct) > 24 (Bullard 2020, Arons 2020). In uno studio di Taiwan, c'è stata una trasmissione zero a 852 contatti che sono stati esposti al caso indice dopo il sesto giorno di insorgenza del sintomo (Cheng HY 2020). La richiesta di un test RNA negativo fino a 21 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi per dichiarare la fine della quarantena come praticata non ha alcuna base scientifica.

La dose minima di contagio umano è sconosciuta. Un modello filogenetico-epidemiologico ha stimato il numero di virioni necessari per iniziare un'infezione a circa ¹⁰¹⁻¹⁰³ (Popa 2020).

La gravità dei sintomi dell'indice può avere un impatto sulla probabilità di trasmissione. In uno studio su 3410 contatti ravvicinati di 391 casi di indice infetti da SARS-CoV-2, il tasso di attacco secondario è aumentato con la gravità dei casi di indice, dallo 0,3% per gli asintomatici al 3,3% per i lievi, al 5,6% per i moderati e al 6,2% per i casi gravi o critici (Luo L 2020). La febbre e l'espettorazione sono state associate a un aumento del rischio di infezione nei contatti ravvicinati (rispettivamente 6,7% e 13,6%). La trasmissione della SARS-CoV-2 è probabilmente correlata a carichi virali più elevati che a loro volta sono associati a un isolamento più frequente del virus infettivo (Singanayagam 2020).

La trasmissione della SARS-CoV-2 è certamente correlata a uno “stato **super-spreader**” ancora poco definito dell'individuo infetto. Per ragioni sconosciute, alcuni individui sono notevolmente contagiosi, capaci di infettare decine o centinaia di persone, forse perché respirano molte più particelle di altre quando parlano (Asadi 2019), urlano, tossiscono o starnutiscono. Anche la trasmissione della SARS-CoV e della MERS-CoV è avvenuta in larga misura per mezzo di eventi di superdiffusione (Peiris 2004, Hui 2018). La superdiffusione è stata riconosciuta per anni come una caratteristica normale della diffusione della malattia (Lloyd-Smith 2005). Diversi gruppi suggeriscono che l'80% delle trasmissioni secondarie potrebbe essere causato da circa il 10-20% di individui infettivi (Bi Q 2020, Adam 2020, Miller 2020, Sun 2020). Un valore chiamato fattore di dispersione (k) descrive questo fenomeno. Più bassa è la k , più la trasmissione proviene da un piccolo numero di persone (Kupferschmidt 2020, Tufekci 2020; se vi piace il FT, leggete anche *Per battere Covid-19, trovate l'odierno superdiffusione 'Typhoid Marys'*). Mentre si stimava che la SARS avesse un k di 0,16 (Lloyd-Smith 2005) e MERS di 0,25, nella pandemia influenzale del 1918, invece, il valore era di circa uno, a indicare che i cluster avevano un ruolo minore (Endo 2020). Per la pandemia di SARS-CoV-2, il fattore di dispersione (k) è attualmente ritenuto superiore a quello della SARS e inferiore a quello dell'influenza del 1918 (Endo 2020, Miller 2020, On Kwok 2020, Wang L 2020). Uno studio su 1407 coppie di trasmissione che hanno formato 643 cluster di trasmissione nella Cina continentale ha identificato 34 superspreader, con 29 eventi di superdiffusione che si sono verificati al di fuori delle famiglie (Xu XK 2020).

Recentemente, un modello di rete di mobilità ha mappato gli spostamenti orari di 98 milioni di persone dai quartieri ai punti di interesse (POI) come ristoranti e luoghi di culto. Dopo aver collegato 57.000 quartieri a 553.000 POI,

il modello ha previsto che una piccola minoranza di POI “superspreader” rappresenta una grande maggioranza delle infezioni (Chang S 2020) e che limitare l’occupazione massima in ogni POI (per esempio, ristoranti, palestre, caffè, ecc.) (Ma KC 2020, Cyranoski 2020) è più efficace che non ridurre uniformemente la mobilità. [Il modello ha anche correttamente previsto tassi di infezione più elevati tra i gruppi razziali e socioeconomici svantaggiati: i gruppi svantaggiati non possono ridurre la mobilità in modo così netto come gli altri gruppi e i POI che visitano sono più affollati].

La trasmissione è più probabile quando l’individuo infetto ha pochi o nessun sintomo, perché mentre le persone che ne soffrono possono isolarsi o cercare cure mediche, quelle che non hanno sintomi o hanno sintomi lievi possono continuare a circolare nella comunità. Gli individui asintomatici hanno quindi un’influenza eccessiva sul mantenimento dell’epidemia (Lee EC 2020). La **trasmissione asintomatica** della SARS-CoV-2 - dimostrata poche settimane dopo l’inizio della pandemia (Bai Y 2020) - è stata giustamente definita il tallone d’Achille della pandemia COVID-19 (Gandhi 2020). Come dimostrato durante un’epidemia in una struttura di cura specializzata, la percentuale di individui asintomatici può raggiungere il 50% all’inizio (Arons 2020; la maggior parte di questi individui svilupperebbe in seguito alcuni sintomi). È importante notare che la carica virale della SARS-CoV-2 era paragonabile in individui con sintomi tipici e atipici e in quelli che erano presintomatici o asintomatici. Diciassette dei 24 campioni (71%) di persone presintomatiche avevano un virus vitale per coltura da 1 a 6 giorni prima dello sviluppo dei sintomi (Arons 2020), il che suggerisce che la SARS-CoV-2 può essere eliminata ad alte concentrazioni prima dello sviluppo dei sintomi.

Si noti che, sebbene la SARS-CoV-2 sia altamente trasmissibile, date le giuste circostanze e le giuste precauzioni di prevenzione, la **trasmissione zero** è possibile. In un rapporto su un caso, non c’è stata alcuna prova di trasmissione a 16 contatti ravvicinati, tra cui 10 contatti ad alto rischio, da parte di un paziente con malattia lieve e test positivi fino a 18 giorni dopo la diagnosi (Scott 2020).

Non si sa in che misura i **bambini** contribuiscano alla diffusione dell’infezione da SARS-CoV-2 in una comunità. I neonati e i bambini piccoli sono normalmente ad alto rischio di infezioni delle vie respiratorie. L’immaturità del sistema immunitario infantile può alterare l’esito dell’infezione virale e si pensa che contribuisca ai gravi episodi di influenza o di infezione da virus sinciziale respiratoria in questa fascia d’età (Tregoning 2010). Fino ad ora, tuttavia, c’è una sorprendente assenza di pazienti pediatriche con COVID-19, cosa che ha lasciato perplessi medici, epidemiologi e scienziati (Kelvin 2020). In particolare, i bambini di età inferiore ai 10 anni sembrano essere meno suscettibili

degli adulti (circa il 50%) (Zhang J 2020, Jing QL 2020, Li W 2020, Gudbjartsson 2020, Davies 2020, Rosenberg 2020).

Anche se uno studio retrospettivo tra gli individui ricoverati a Milano ha mostrato che solo l'1% circa dei bambini e il 9% degli adulti senza sintomi o segni di infezione da SARS-CoV-2 è risultato positivo alla SARS-CoV-2 (Milani 2020) - suggerendo un ruolo minore dei bambini nella trasmissione -, i bambini possono essere la fonte di focolai importanti. Dodici bambini che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 in strutture per l'infanzia - tutti con sintomi lievi o assenti - hanno trasmesso il virus ad almeno 12 (26%) dei 46 contatti non in grado di trasmettere il virus (Lopez 2020). Le riunioni familiari sono ambienti ben noti per la trasmissione diffusa della SARS-CoV-2. In un'epidemia che si è verificata durante un incontro familiare di 3 settimane di cinque famiglie, un adolescente di 13 anni era il sospetto paziente primario. Tra le 14 persone che hanno soggiornato nella stessa casa, 12 hanno manifestato i sintomi (Schwartz 2020). Da notare che nessuno degli altri sei membri della famiglia che hanno mantenuto la distanza fisica all'aperto senza maschere facciali durante due visite più lunghe (10 e 3 ore) alla riunione di famiglia ha sviluppato sintomi.

In qualsiasi impostazione di trasmissione potenziale, **i rivestimenti facciali** riducono la trasmissione della SARS-CoV-2. Su 139 clienti esposti a due parrucchieri sintomatici con COVID-19 confermato, mentre sia i parrucchieri che i clienti indossavano maschere facciali, non è stato osservato un solo caso secondario sintomatico; su 67 clienti sottoposti a test per la SARS-CoV-2, tutti i test sono risultati negativi (Hendrix 2020). Almeno un parrucchiere era contagioso: tutti e quattro i contatti domestici ravvicinati (presumibilmente senza maschere) si sono ammalati. In Germania, le maschere facciali possono aver ridotto il tasso di crescita giornaliera delle infezioni segnalate di circa il 47% (Mitze 2020). Purtroppo, le maschere facciali non funzionano ovunque - e non per tutti. In alcuni Paesi, gli individui infetti hanno rivendicato il diritto di non indossare le maschere facciali in nome della libertà (hanno dimenticato che la libertà di un individuo finisce dove viola la libertà degli altri). È interessante notare che il rispetto delle distanze sociali può essere previsto dalle differenze individuali nella capacità **della memoria di lavoro** (WM). WM conserva una quantità limitata di informazioni per un breve periodo di tempo al servizio di altre attività mentali in corso. La limitata capacità di WM limita le funzioni mentali, mentre capacità estese sono spesso associate a migliori risultati cognitivi ed affettivi. Il messaggio nascosto nel giornale di Weizhen Xie et al: se il ragazzo seduto accanto a te nell'autobus non indossa una maschera, non insistere. La sua capacità di memoria di lavoro è scarsa (Xie W 2020). Cambia posto.

Trasmettitore

In caso di esposizione alla SARS-CoV-2, il virus può venire a contatto con le cellule del tratto respiratorio superiore o inferiore di un individuo. Dopo l'inalazione, le goccioline respiratorie più grandi vengono filtrate dal naso o depositate nell'orofaringe, mentre i nuclei di goccioline più piccole vengono trasportati dalla corrente d'aria nei polmoni dove il loro sito di deposito dipende dalla loro massa, dimensione e forma ed è regolato da vari meccanismi (Dhand 2020).

Un'alta percentuale di individui sieronegativi della SARS-CoV-2 ha cellule T reattive alla SARS-CoV-2. Ciò si spiega con la precedente esposizione ad altri coronavirus ("comune freddo" coronavirus) che hanno proteine molto simili a quelle della SARS-CoV-2. Non è ancora chiaro se queste cellule T cross-reattive conferiscono un certo grado di protezione, sono irrilevanti o addirittura potenzialmente dannose se qualcuno che possiede queste cellule si infetta con la SARS-CoV-2 (Braun 2020, Grifoni 2020, Sagar 2020, Meyerholz 2020b).

Sono stati identificati numerosi meccanismi di ingresso cellulare della SARS-CoV-2 che potenzialmente contribuiscono all'evasione immunitaria, all'infettività cellulare e all'ampia diffusione della SARS-CoV-2 (Shang J 2020). La suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 è probabilmente influenzata dal genotipo dell'ospite. Questo spiegherebbe la maggiore percentuale di COVID-19 grave negli uomini (Bastard 2020, Zhang Q 2020, Piccininni 2020) e forse il decorso simile della malattia in alcuni gemelli nel Regno Unito (The Guardian, 5 maggio 2020).

Il genotipo "giusto" può non essere sufficiente in presenza di un'esposizione massiccia, ad esempio da parte di numerose persone infette e in più occasioni, come potrebbe accadere, ad esempio, negli istituti sanitari che vengono sovraccaricati durante l'inizio di un'epidemia. È noto da altre malattie infettive che la carica virale può influenzare l'incidenza e la gravità della malattia. Anche se le prove sono limitate, gli alti tassi di infezione tra gli operatori sanitari sono stati attribuiti a contatti più frequenti con pazienti infetti e a frequenti esposizioni ad escrezie con elevata carica virale (Little 2020).

Recentemente, è stato dimostrato che un rigoroso allontanamento sociale non solo ha rallentato la diffusione della SARS-CoV-2 in una coorte di giovani adulti sani, ma ha anche impedito la COVID-19 sintomatica, pur inducendo una risposta immunitaria (Bielecki 2020). Dopo un'epidemia in due società dell'esercito svizzero (società 2 e 3, cfr. tabella 2), il 62% dei soldati testati è risultato esposto alla SARS-CoV-2 e quasi il 30% presentava i sintomi della COVID-19. Nell'azienda 1, dove dopo l'epidemia nelle aziende 2 e 3 erano state

attuare rigorose misure di allontanamento e di igiene (SDHM), solo il 15% era stato esposto alla SARS-CoV-2, ma nessuno di loro presentava i sintomi della COVID-19. (L'esercito svizzero SDHMs: mantenere sempre una distanza di almeno 2 m l'uno dall'altro; indossare una mascherina chirurgica in situazioni in cui ciò non può essere evitato [ad esempio, l'addestramento militare]; imporre una distanza di 2 m tra i letti e durante i pasti; pulire e disinfettare tutti gli impianti sanitari due volte al giorno; separare immediatamente i soldati con sintomi).

Tabella 2: Caratteristiche di base della popolazione oggetto dello studio al 31 marzo 2020

	Azienda 1	Azienda 2	Azienda 3	Azienda 2+3
Soldati	154	200	154	354
Testato*	88	130	51	181
Esposta alla SARS-CoV-2**	13/88 (15%)	83/130 (64%)	30/51 (59%)	113/181 (62%)
COVID-19***	0 (0%)	54/200 (27%)	48/154 (31%)	102/354 (29%)

* Più del 50% dei soldati di tutte le compagnie sono stati campionati il 14 aprile.

** Il 14 aprile, rilevamento della SARS-CoV-2 in tamponi nasofaringei o mediante test sierologico positivo per l'immunoglobulina A, G o M.

*** Pazienti sintomatici tra l'11 marzo e il 3 maggio 2020.

Gli autori hanno suggerito con cautela che la riduzione quantitativa dell'inoculo virale ricevuto dai riceventi vergini della SARS-CoV-2 non solo ha ridotto la probabilità di infezione, ma potrebbe anche aver causato infezioni asintomatiche in altri, pur essendo in grado di indurre una risposta immunologica (Bielecki 2020), e idea che è stata poi ripresa da Monica Gandhi e George W. Rutherford (Gandhi 2020).

Se i geni non offrono alcuna protezione, il comportamento può. Nel prossimo inverno 2020/2021 mesi, la copertura del viso è fondamentale. Dopo un anno di esperienza con la SARS-CoV-2, è stato dimostrato che le maschere riducono la trasmissione sia in ambienti sanitari che nella comunità in generale (Chu DK 2020, Chou R 2020, Lee JK 2020). Nel marzo 2020, il Mass General Brigham, il più grande sistema sanitario del Massachusetts (12 ospedali, > 75.000 dipendenti), ha implementato il mascheramento universale di tutti gli operatori sanitari e dei pazienti con maschere chirurgiche. Durante il periodo precedente l'intervento, il tasso di positività della SARS-CoV-2 è aumentato in modo esponenziale, con un tempo di raddoppio del caso di 3,6 giorni. Durante il periodo di intervento, il tasso di positività è diminuito linearmente dal 14,65%

all'11,46% (Wang X 2020). A Parigi, in un ambiente pediatrico di un ospedale universitario con 1500 posti letto per adulti e 600 posti letto per bambini, il numero totale di casi di HCW ha raggiunto il picco il 23 marzo, per poi diminuire lentamente, in concomitanza con un continuo aumento delle misure preventive (tra cui il mascheramento medico universale e i DPI) (Contejean 2020). A Chennai, in India, prima dell'introduzione delle maschere facciali, 12/62 lavoratori sono stati contagiati durante la visita a 5880 case con 31.164 persone (222 positivi alla SARS-CoV-2). Dopo l'introduzione delle visiere su 50 lavoratori (precedentemente non infetti) che hanno continuato a fornire consulenza, visitando 18.228 case con 118.428 persone (2682 positive), non si è verificato alcun contagio (Bhaskar 2020). Queste misure preventive non sono una novità per la medicina - i chirurghi usano i dispositivi di protezione individuale (DPI) da oltre un secolo (Stewart 2020). Anche l'uso di maschere da parte degli adulti rimane fondamentale per ridurre la trasmissione in ambienti di cura dei bambini (Link-Gelles 2020). In determinate circostanze, è persino raccomandato tra i membri della famiglia (Wang Y 2020).

Le maschere funzionano anche con i super-emittori. Misurando le emissioni verso l'esterno di particelle di aerosol su scala di micron da parte di esseri umani sani che svolgono varie attività espiratorie, un gruppo ha scoperto che sia le maschere chirurgiche che i respiratori non ventilati KN95 hanno ridotto i tassi di emissione di particelle verso l'esterno del 90% e del 74% in media durante la conversazione e la tosse. Queste maschere hanno diminuito in modo simile l'emissione di particelle verso l'esterno di un super-emettitore di tosse, che per ragioni poco chiare ha emesso fino a due ordini di grandezza in più di particelle espiratorie attraverso la tosse rispetto alla media (Asadi 2020).

Dopo aver visualizzato i campi di flusso di tosse sotto vari scenari di copertura della bocca, uno studio pubblicato di recente (Simha 2020) ha rilevato che

1. Le maschere N95 sono le più efficaci nel ridurre la diffusione orizzontale della tosse (diffusione: 0,1 e 0,25 metri).
2. Una semplice maschera monouso può ridurre la diffusione a 0,5 metri, mentre una tosse scoperta può percorrere fino a 3 metri.
3. **La tosse al gomito non è molto efficace.** A meno che non sia coperto da un manicotto, un braccio nudo non può formare il giusto sigillo contro il naso necessario per ostruire il flusso d'aria e la tosse è in grado di fuoriuscire attraverso qualsiasi apertura e di propagarsi in molte direzioni.

Anche se i dati relativi all'efficacia delle maschere facciali sono ormai chiari, lo capiranno tutti, cioè anche gli individui con una memoria di lavoro ancora

funzionante? Se alcuni individui continuano ad essere a rischio di infezione da SARS-CoV-2 (così come i loro amici e parenti in caso di infezione), quali fattori potrebbero influenzare il rischio di esposizione alla COVID-19 tra i giovani adulti? In una remota contea degli Stati Uniti, i fattori che hanno determinato i comportamenti sono stati la bassa gravità dell'esito della malattia, la pressione dei pari e l'esposizione a informazioni errate, messaggi contrastanti o opinioni opposte riguardo alle maschere (Wilson 2020). Sarà necessaria una politica nazionale di prevenzione scientificamente ispirata per contrastare la disinformazione e - parliamo francamente per soli due secondi! - affrontare la stupidità umana. In primo luogo, i funzionari della sanità pubblica devono assicurarsi che il pubblico capisca chiaramente quando e come indossare correttamente i rivestimenti per il viso in tessuto. In secondo luogo, è necessaria l'innovazione per estendere il comfort fisico e la facilità d'uso. Terzo, il pubblico ha bisogno di una messaggistica coerente, chiara e attraente che normalizzi il mascheramento della comunità (Brooks 2020). Un piccolo adattamento nella nostra vita quotidiana si basa su una soluzione a bassa tecnologia altamente efficace che può aiutare a invertire la tendenza.

Impostazione della trasmissione

L'impostazione della trasmissione, cioè il luogo effettivo in cui avviene la trasmissione della SARS-CoV-2, è l'elemento finale nella successione degli eventi che porta all'infezione di un individuo. L'elevata densità di popolazione che facilita la superdiffusione degli eventi è la chiave per la trasmissione diffusa della SARS-CoV-2. I cluster di trasmissione, in parte legati a eventi super-spreader, sono stati segnalati fin dall'inizio della pandemia di SARS-CoV-2. Per informazioni dettagliate sugli hotspot della SARS-CoV-2, si veda il capitolo *Epidemiologia, Hotspot di trasmissione*, pagina 24. È sufficiente presentare qui un elenco di focolai importanti che sono stati segnalati in ambienti prevalentemente interni:

- Ospedali (all'inizio della pandemia; Houlihan 2020)
- Casa di cura, King County, Washington, 28 febbraio (McMichael 2020)
- Riunione d'affari, Germania meridionale, 20-21 gennaio (Rothe 2020)
- Riunione del consiglio medico consultivo, Monaco, Germania, 20-21 (Hijnen 2020)
- Nave da crociera, Yokohoma, Giappone, 4 febbraio (Rocklov 2020)
- Riunione della Chiesa, Daegu, Corea, 9 e 16 febbraio (Kim 2020)
- Incontro religioso, Mulhouse, Francia, 17-24 febbraio (Kuteifan 2020, Gerbaud 2020)

- Vettori aerei: Theodore Roosevelt (Payne 2020) + Charles-de-Gaulle, marzo (Le Monde)
- Prigionieri (Kennedy 2020, Maxmen 2020, Wang EA 2020)
- Impianti di lavorazione della carne e di allevamento (Günther 2020, Waltenburg 2020, Taylor 2020)
- Rifugi per i senzatetto (Baggett 2020, Mosites 2020)
- Call center (Parco SY 2020)
- Matrimonio (Mahale 2020)
- Funerale (Kant 2020)
- Coro (Hamner 2020, Alsveld 2020)
- Concerto (Plautz 2020)
- Discoteche (Kang 2020, Muller 2020)
- Bar (Chau NVV)
- Ristoranti (Lu J 2020)
- Incontri sportivi (Atrubin 2020)

Ambienti interni

Come per altri virus respiratori, la maggior parte delle infezioni da SARS-CoV-2 si verifica a casa, dove le persone vivono a stretto contatto molte ore al giorno, incontrando più individui (Leggi 2014). In uno studio della Corea del Sud, i contatti domestici rappresentano il 57% delle infezioni secondarie identificate, nonostante il monitoraggio esaustivo dei contatti con la comunità (Park YJ 2020). A livello globale, i tassi di attacco secondario (SAR) nelle famiglie si aggirano intorno al 20% (Madewell 2020), con il doppio delle probabilità che i coniugi siano infettati rispetto agli altri membri adulti della famiglia. Anche le comunicazioni di sospetto nelle famiglie sembrano essere più elevate per i casi di indice sintomatico rispetto ai casi di indice asintomatico e per i contatti con gli adulti rispetto ai contatti con i bambini. Con le infezioni sospette o confermate che si riferiscono all'isolamento in casa, la trasmissione domestica continuerà a essere una fonte significativa di trasmissione (Madewell 2020). Altre impostazioni che favoriscono il contatto quotidiano stretto e prolungato includono case di cura, carceri (Njuguna 2020), rifugi per i senzatetto e dormitori per i lavoratori, dove sono stati segnalati tassi di infezione superiori al 60%. Il rischio di trasmissione al chiuso può essere fino a 20 volte superiore a quello della SARS-CoV-2 in un ambiente esterno (Bulfone 2020).

Gli ambienti interni sono i campi da gioco preferiti di SARS-CoV-2. In uno studio di modelli, gli autori hanno stimato che le concentrazioni di carico virale in una stanza con un individuo che tossiva frequentemente erano molto elevate, con un massimo di 7,44 milioni di copie/m³ da un individuo che era un emettitore elevato (Riediker 2020). Tuttavia, la respirazione regolare di un individuo che era un emettitore elevato è stata modellata in modo da ottenere concentrazioni più basse nella stanza fino a 1248 copie/m³. Essi concludono che il rischio infettivo stimato posto da una persona con una tipica carica virale che respira normalmente era basso e che solo poche persone con una carica virale molto elevata rappresentavano un rischio di infezione nell'ambiente chiuso scarsamente ventilato simulato in questo studio.

Il virus viabile da campioni di aria è stato isolato da campioni raccolti da 2 a 4,8 metri di distanza da due pazienti COVID-19 (Lednicky 2020). La sequenza genomica del ceppo SARS-CoV-2 isolato era identica a quella isolata dal tampone NP del paziente con infezione attiva. Le stime delle concentrazioni virali vitali variavano da 6 a 74 unità TCID₅₀/L di aria. Durante i primi mesi della pandemia, la maggior parte dei cluster sono stati riscontrati meno di 100 casi, con le eccezioni che riguardano l'assistenza sanitaria (ospedali e assistenza agli anziani), i grandi raduni religiosi e i grandi ambienti di convivenza (dormitori dei lavoratori e navi). Altri ambienti con esempi di cluster di dimensioni comprese tra i 50 e i 100 casi sono stati scuole, sport, bar, centri commerciali e una conferenza (Leclerc 2020).

Le porte e le finestre chiuse e la scarsa ventilazione hanno favorito la trasmissione della SARS-CoV-2 nelle chiese e nei bar (James 2020, Furuse Y 2020). Aprire le finestre e consentire una migliore circolazione dell'aria può portare a una minore trasmissione secondaria domestica (Wang Y 2020).

Il trasporto in spazi chiusi - in autobus, in treno o in aereo - ha dimostrato di trasmettere la SARS-CoV-2 a vari gradi, a seconda dell'uso della maschera facciale e del tempo di viaggio. Un articolo descrive un viaggio in **autobus in** un veicolo lungo 11,3 metri e largo 2,5 metri con 49 posti a sedere, completamente occupato con tutti i finestrini chiusi e il sistema di ventilazione acceso durante il viaggio di 2,5 ore. Tra i 49 passeggeri (compreso l'autista) che hanno condiviso il viaggio con la persona di riferimento, otto sono risultati positivi e otto hanno sviluppato sintomi. La persona indice si è seduta nella penultima fila e i passeggeri infetti sono stati distribuiti nella fila centrale e in quella posteriore (Luo K 2020). Un documento ancora più informativo descrive 68 persone (compreso il paziente di origine) che hanno preso un autobus per un viaggio di andata e ritorno di 100 minuti per partecipare a un evento di culto. In totale, 24 individui (35%) hanno ricevuto una diagnosi di COVID-19 dopo l'evento. Gli autori sono stati in grado di identificare i posti a sedere per ogni

passaggero e di dividere i sedili dell'autobus in zone ad alto e basso rischio (Shen Y 2020). I passeggeri nelle zone ad alto rischio avevano un rischio moderatamente ma non significativamente più alto di ottenere il COVID-19 rispetto a quelli nelle zone a basso rischio. Sul lato a 3 posti dell'autobus, ad eccezione del passeggero seduto accanto al paziente indice, nessuno dei passeggeri seduti in posti vicini al finestrino dell'autobus ha sviluppato un'infezione. Inoltre, anche il conducente e i passeggeri seduti vicino alla porta dell'autobus non hanno sviluppato l'infezione, e solo 1 passeggero seduto vicino al finestrino del bus ha sviluppato l'infezione. L'assenza di un rischio significativamente aumentato nella parte dell'autobus più vicina al caso indice ha suggerito che la diffusione del virus per via aerea può spiegare almeno in parte il tasso di attacco marcatamente elevato osservato. Lezione imparata per il futuro? Se prendete l'autobus, scegliete i posti vicino al finestrino - e apritelo!

Per rispondere alla domanda su quanto sia rischioso viaggiare in **treno nell'era COVID-19**, un gruppo ha analizzato i passeggeri dei **treni ad alta velocità cinesi**. Hanno quantificato il rischio di trasmissione utilizzando i dati di 2334 pazienti dell'indice e 72.093 contatti ravvicinati che hanno avuto tempi di co-viaggio di 0-8 ore dal 19 dicembre 2019 al 6 marzo 2020. Non sorprende che i viaggiatori adiacenti a un paziente dell'indice abbiano avuto il tasso di attacco più elevato (3,5%) e il tasso di attacco è diminuito con l'aumentare della distanza, ma è aumentato con l'aumentare del tempo di co-viaggio. Il tasso di attacco complessivo dei passeggeri a stretto contatto con i pazienti indice è stato dello 0,32% (Hu M 2020).

Un'analisi sulla trasmissione in volo della SARS-CoV-2 ha rilevato che l'assenza di un gran numero di trasmissioni in volo confermate e pubblicate della SARS-CoV era una prova incoraggiante ma non definitiva della sicurezza dei voli (Freedman 2020). Attualmente, sulla base di dati circostanziali, l'uso rigoroso delle maschere sembra essere protettivo. In studi precedenti, la trasmissione della SARS-CoV-2 è stata descritta a bordo degli aerei (Chen J 2020, Hoehl 2020). Si noti che se non si indossa una maschera, la business class non protegge dall'infezione. Un gruppo vietnamita riferisce di un cluster tra i passeggeri del VN54 (Vietnam Airlines), un volo commerciale di 10 ore da Londra ad Hanoi il 2 marzo 2020 (a quel tempo l'uso delle maschere facciali non era obbligatorio sugli aerei o negli aeroporti) (Khanh 2020). Le persone interessate erano i passeggeri, l'equipaggio e i loro stretti contatti. Gli autori hanno rintracciato 217 passeggeri ed equipaggio verso le loro destinazioni finali e li hanno intervistati, testati e messi in quarantena. Tra le 16 persone in cui è stata rilevata l'infezione da SARS-CoV-2, 12 (75%) erano passeggeri seduti in business class insieme all'unica persona sintomatica (tasso di attacco 62%). La

vicinanza dei posti a sedere è stata fortemente associata a un aumento del rischio di infezione (rapporto di rischio 7,3, 95% CI 1,2-46,2). Ancora più intrigante: un volo 7.5 h per l'Irlanda, con un'occupazione di passeggeri del 17% (49/283 posti a sedere). Il tasso di attacco associato al volo è stato del 9,8-17,8%, portando a 13 casi (Murphy 2020). Una maschera è stata indossata durante il volo da nove casi, non indossata da uno (un bambino) e sconosciuta per tre. In tutto il Paese si sono verificati 46 casi non legati al volo.

Temperatura e clima

SARS-CoV-1 (2003): La trasmissione dei coronavirus può essere influenzata da diversi fattori, tra cui il clima (Hemmes 1962). Guardando all'epidemia di SARS del 2003, troviamo che la stabilità del primo virus della SARS, la SARS-CoV, dipendeva dalla temperatura e dall'umidità relativa. Uno studio condotto a Hong Kong, Guangzhou, Pechino e Taiyuan ha suggerito che l'epidemia di SARS del 2002/2003 era significativamente associata alla temperatura ambientale. Lo studio ha fornito alcune prove che c'era una maggiore possibilità che la SARS si ripresentasse in primavera rispetto all'autunno e all'inverno (Tan 2005). È stato dimostrato che la SARS-CoV è rimasta vitale per più di 5 giorni a temperature di 22-25°C e umidità relativa del 40-50%, cioè in ambienti tipicamente climatizzati (Chan KH 2011). Tuttavia, la vitalità è diminuita dopo 24 ore a 38°C e 80-90% di umidità relativa. La migliore stabilità del coronavirus della SARS in un ambiente a bassa temperatura e bassa umidità avrebbe potuto facilitare la sua trasmissione in zone subtropicali (come Hong Kong) durante la primavera e in ambienti climatizzati. Potrebbe anche spiegare perché alcuni paesi asiatici dei tropici (come la Malesia, l'Indonesia o la Thailandia) con ambienti ad alta temperatura e alta umidità relativa non hanno avuto grandi focolai di SARS nella comunità (Chan KH 2011).

SARS-CoV-2 (2020): All'inizio della pandemia, non è chiaro se e in che misura i fattori climatici influenzano la sopravvivenza del virus al di fuori del corpo umano e potrebbero influenzare le epidemie locali. La SARS-CoV-2 non è facilmente inattivabile a temperatura ambiente e si essicca come altri virus, ad esempio l'herpes simplex. Uno studio menzionato sopra ha dimostrato che la SARS-CoV-2 può essere rilevabile come aerosol (nell'aria) per un massimo di tre ore, fino a quattro ore su rame, fino a 24 ore su cartone e fino a due o tre giorni su plastica e acciaio inossidabile (van Doremalen 2020). Alcuni studi hanno suggerito che la bassa temperatura potrebbe migliorare la trasmissibilità della SARS-CoV-2 (Wang 2020b, Tobías 2020) e che l'arrivo dell'estate nell'emisfero nord potrebbe ridurre la trasmissione del COVID-19. In uno studio, dopo aver confrontato 50 città con (Wuhan, Cina; Tokyo, Giappone; Daegu, Corea del Sud; Qom, Iran; Milano, Italia; Parigi, Francia; Seattle, Stati Uniti;

Madrid, Spagna; n=8) e *senza* un'importante epidemia di SARS-CoV-2 (n=42) nelle prime 10 settimane del 2020, le aree con una sostanziale trasmissione comunitaria del virus hanno avuto una distribuzione approssimativa lungo il corridoio di latitudine da 30° N a 50° N con modelli meteorologici costantemente simili, costituiti da temperature medie da 5 a 11 °C combinate con bassa umidità specifica e assoluta (Sajadi 2020). Gli ambienti di lavoro freddi sono stati proposti come fattore di rischio professionale per COVID-19 (Cunningham 2020).

È stata discussa una possibile associazione tra l'incidenza di COVID-19 e la riduzione dell'irraggiamento solare e l'aumento della densità della popolazione (Guasp 2020). È stato anche riferito che la luce solare simulata ha rapidamente inattivato la SARS-CoV-2, sospesa in una simulazione di saliva o in un terreno di coltura ed essiccata su piastre di acciaio inossidabile, mentre non è stato osservato alcun decadimento significativo nell'oscurità per oltre 60 minuti (Ratnesar-Shumate 2020). Tuttavia, un altro studio ha concluso che è probabile che la trasmissione rimanga elevata anche a temperature più calde (Sehra 2020) e le epidemie in Brasile e in India e negli Stati Uniti meridionali - aree con temperature elevate - hanno presto mitigato le speranze che COVID "scompaia semplicemente come un miracolo". Le condizioni calde e umide dell'estate non bastano da sole a limitare sostanzialmente nuove importanti epidemie (Luo 2020, Baker 2020, Collins 2020).

Recentemente, un gruppo ha trovato una significativa associazione negativa tra i decessi di UVI e COVID-19, indicando l'evidenza del ruolo protettivo degli Ultravioletti-B (UVB) nel mitigare i decessi di COVID-19 (Moozhipurtath 2020). Se confermata da studi clinici, la possibilità di mitigare i decessi di COVID-19 attraverso un'esposizione sensibile alla luce del sole o un intervento di vitamina D sarebbe interessante.

Fine della quarantena

L'infettività raggiunge i picchi circa un giorno prima dell'insorgenza dei sintomi e diminuisce entro una settimana dall'insorgenza degli stessi, e non sono state documentate trasmissioni collegate in ritardo (dopo che un paziente ha avuto sintomi per circa una settimana) (Meyerowitz 2020). Dopo un'infezione sospetta o confermata da SARS-CoV-2, le persone dovrebbero mettere in quarantena fino a quando

- 10 giorni dalla comparsa dei sintomi
- e
- 24 ore senza febbre senza l'uso di farmaci per la riduzione della febbre

e

- Altri sintomi di COVID-19 stanno migliorando (eccezione: perdita del gusto e dell'odore che può persistere per settimane o mesi dopo il recupero e non deve ritardare la fine dell'isolamento).

(Si noti che queste raccomandazioni **non** si applicano alle persone immunocompromesse o alle persone con COVID-19 grave. Maggiori informazioni su <https://bit.ly/3qB62IR> [CDC]).

Le autorità sanitarie devono sapere che gli individui infettati dalla SARS-CoV-2 non devono essere messi **in quarantena per** settimane. Le RT-PCR persistentemente positive non riflettono in genere un virus replicabile. L'infettività della SARS-CoV-2 diminuisce rapidamente fino a quasi zero dopo circa 10 giorni in pazienti affetti da malattia lieve o moderata e 15 giorni in pazienti affetti da malattia grave o immunocompromessi (Rhee 2020). Da notare che i valori di soglia del ciclo RT-PCR (Ct) (una misura della carica virale) sono fortemente correlati con il virus coltivabile. In uno studio, la probabilità di coltura del virus è scesa all'8% nei campioni con Ct > 35 e al 6% (95% CI: 0,9-31,2%) 10 giorni dopo l'esordio; è stata simile nelle persone asintomatiche e sintomatiche (Singanayagam 2020). Una meta-analisi pubblicata di recente su 79 studi (5340 individui) ha concluso che nessuno studio ha rilevato virus vivi oltre il 9° giorno di malattia, nonostante le cariche virali persistentemente elevate (Cevik 2020). Nei soggetti che hanno avuto un'infezione da SARS-CoV-2 lieve o moderatamente sintomatica e che non presentano sintomi per almeno due giorni, un test RT-PCR positivo 10 giorni o più dopo i primi sintomi non indica un'infettività ("post-infettiva PCR-positività"; Mina 2020).

Nella maggior parte dei paesi (ad esempio, Germania, USA), le autorità sanitarie non richiedono un test RT-PCR SARS-CoV-2 negativo per porre fine alla quarantena. Le autorità in Italia o in altri Paesi che anche a fine novembre hanno continuato a mettere in quarantena le persone a casa per due, tre, quattro settimane o più a lungo a causa di risultati RT-PCR costantemente positivi dovrebbero prenderne atto.

Prevenzione

Trovate una discussione dettagliata sulla prevenzione della SARS-CoV-2 nel capitolo corrispondente a pagina **Fehler! Textmarke nicht definiert..**

Per la vita di tutti i giorni, le seguenti cinque *regole* sono utili:

1. Evitare i luoghi **affollati** (più di 5-10 persone). Più persone sono raggruppate insieme, più alta è la probabilità che sia presente un super-spreader che emette particelle infettive decine o centinaia di volte

più di un individuo “normalmente” contagioso. Evitate i funerali e rimandate le funzioni religiose, compresi i matrimoni, i battesimi, le circoncisioni, così come gli sport di squadra e il canto del coro fino a dopo la pandemia.

2. Evitare in particolare gli spazi **affollati** e **chiusi** (ancora peggio: luoghi chiusi con aria condizionata dove si sposta “l’aria vecchia”). In una stanza in cui un individuo infetto da SARS-CoV-2 tossisce frequentemente, il virus vitale può essere isolato da campioni raccolti a 2-4,8 metri di distanza. Gli estranei o le persone sconosciute non dovrebbero incontrarsi in spazi affollati o chiusi.
3. Evitare in ogni circostanza spazi **affollati**, **chiusi** e **rumorosi** dove le persone devono urlare per comunicare. Gridare o parlare ad alta voce emette un flusso continuo di aerosol che rimane nell’aria per minuti. Una conversazione intima in un ambiente rumoroso e affollato, con persone che si urlano contro a 30 centimetri di distanza, inalando in profondità nei polmoni le esalazioni della persona con cui parlano/gridano per 5, 10, 20 minuti o più, è, dal punto di vista del virus, l’impostazione di trasmissione migliore che si possa immaginare. Anche il rumore delle macchine o della musica intorno alle persone raggruppate in un ambiente chiuso crea l’ambiente perfetto per un evento superspreader.
4. Fuori dagli spazi affollati, chiusi o rumorosi, mantenete una **distanza di 2 metri** dalle altre persone.
5. Indossare sempre una **maschera fask negli spazi pubblici**. Una maschera facciale è una soluzione altamente efficace a bassa tecnologia che può aiutare a contenere le epidemie locali di SARS-CoV-2. Le maschere facciali non sono una novità per la medicina - i chirurghi le usano da più di un secolo. La prossima volta che sarete infelici quando indosserete una maschera facciale, [guardate questo video](#) e godetevi il fatto che, a differenza dei medici che un giorno potrebbero curarvi per COVID-19 o per altri disturbi, non dovrete mai indossare e togliere l’equipaggiamento protettivo in un ospedale.

Chi dubita dell’efficacia delle maschere facciali potrebbe estrarre preziose informazioni dalla Figura 2. Il numero cumulativo di casi confermati di COVID-19 in diversi paesi - presentati per milione di abitanti - è intrigante. Che cosa hanno ragione il Giappone, la Corea del Sud, Taiwan e il Vietnam a non averlo fatto gli altri Paesi? La spiegazione più probabile è

- Test migliori
- Tracciamento efficiente dei contatti e isolamento

- Uso precoce delle maschere facciali

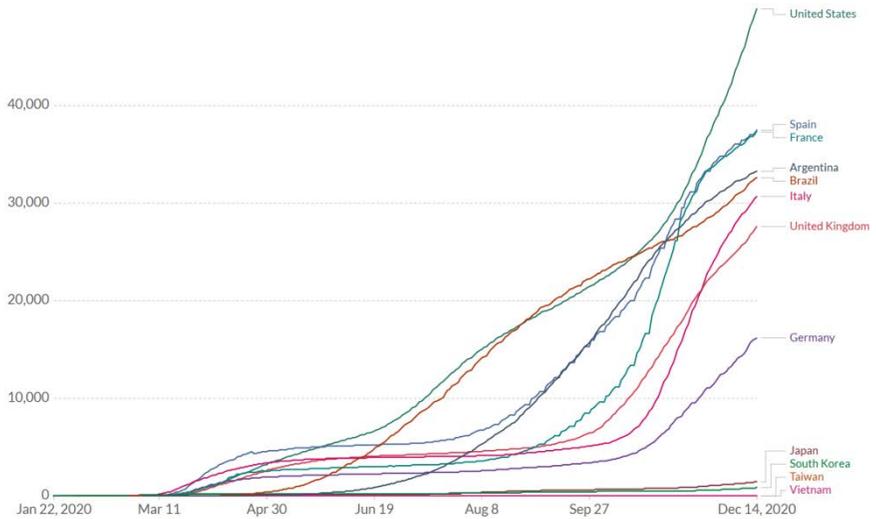


Figura 2. Cumulativo confermato COVID-19 casi per milione di persone. Cosa hanno fatto di buono Giappone, Corea del Sud, Taiwan e Vietnam rispetto agli altri Paesi? Migliori test, un efficiente tracciamento e isolamento dei contratti e l'uso precoce delle maschere facciali. Fonte: [Il nostro mondo in dati](#).

Prospettive

Quasi un anno dopo il primo focolaio di SARS-CoV-2 in Cina, le dinamiche di trasmissione che guidano la pandemia stanno entrando nel vivo. Ora sembra che un'alta percentuale (fino all'80%?) di trasmissioni secondarie potrebbe essere causata da una piccola frazione di individui infettivi (dal 10 al 20%; [Adam 2020](#)); se questo è il caso, allora più persone sono raggruppate insieme, più alta è la probabilità che un superspreader faccia parte del gruppo.

È ormai riconosciuto che la trasmissione dell'aerosol gioca un ruolo importante nella trasmissione della SARS-CoV-2 ([Morawska 2020b](#), [OMS 20200709](#), [Prather 2020](#)); in tal caso, la costruzione di un muro attorno a questo stesso gruppo di persone e l'innalzamento di un soffitto sopra di esse aumenta ulteriormente la probabilità di infezione da SARS-CoV-2.

Sembra infine che urlare e parlare ad alta voce emetta migliaia di gocce di liquido orale al secondo che potrebbero rimanere nell'aria per minuti ([Anfinrud 2020](#), [Stadnytskyi 2020](#), [Chao 2020](#), [Asadi 2019](#), [Bax 2020](#)); se così fosse, allora creare rumore (macchine, musica) intorno a persone raggruppa-

te in un ambiente chiuso creerebbe lo scenario perfetto per un evento super-spreader.

Nei prossimi mesi, la comunità scientifica cercherà di

- svelare i segreti della superdiffusione;
- far progredire la nostra comprensione dei fattori ospitanti coinvolti nella “semina” di successo dell’infezione da SARS-CoV-2;
- chiarire il ruolo dei giovani adulti nella genesi della seconda ondata europea della SARS-CoV-2;
- continuare a descrivere le condizioni in cui le persone dovrebbero potersi riunire in gruppi più numerosi.

I vaccini SARS-CoV-2 dovranno essere distribuiti in modo sicuro e a prezzi accessibili a miliardi di persone. Nel frattempo non ci sarà un ritorno a un “normale” stile di vita pre-2020, e il miglior schema di prevenzione è un pot-pourri di distanziamento fisico (Kissler 2020), test intensivi, isolamento del caso, tracciamento dei contatti, quarantena (Ferretti 2020) e come ultima (ma non impossibile) risorsa, blocchi locali e coprifuoco. Se grazie allo sviluppo ultraveloce di potenti vaccini, che ha fatto la storia, la pandemia dovrebbe finire prima di quanto la maggior parte delle persone temesse, la SARS-CoV-2 avrà insegnato al mondo una lezione di valore per le pandemie future: le maschere facciali sono uno strumento semplice e potente per mitigare l’impatto delle malattie respiratorie infettive.

Referenze

- Abbas M, Pittet D. **Surfing the COVID-19 scientific wave**. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun 30;S1473-3099(20)30558-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32619434>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30558-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30558-2)
- Aboubakr HA, Sharafeldin TA, Goyal SM. **Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: a review**. *Transbound Emerg Dis*. 2020 Jun 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32603505>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/tbed.13707>
- Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. **Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong**. *Nat Med*. 2020 Nov;26(11):1714-1719. PubMed: <https://pubmed.gov/32943787>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1092-0>
- Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. **Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong**. *Nat Med*. 2020 Sep 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32943787>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1092-0>
- Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC. **Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health**. *Risk Anal*. 2020 May;40(5):902-907. PubMed: <https://pubmed.gov/32356927>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/risa.13500>
- Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering**. *N Engl J Med*. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294341>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>

- Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. **Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329971>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
- Arwady MA, Bawo L, Hunter JC, et al. **Evolution of ebola virus disease from exotic infection to global health priority, Liberia, mid-2014.** *Emerg Infect Dis.* 2015 Apr;21(4):578-84. PubMed: <https://pubmed.gov/25811176>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2104.141940>
- Asadi S, Cappa CD, Barreda S, Wexler AS, Bouvier NM, Ristenpart WD. **Efficacy of masks and face coverings in controlling outward aerosol particle emission from expiratory activities.** *Sci Rep.* 2020 Sep 24;10(1):15665. PubMed: <https://pubmed.gov/32973285>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72798-7>
- Asadi S, Gaaloul Ben Hnia N, Barre RS, Wexler AS, Ristenpart WD, Bouvier NM. **Influenza A virus is transmissible via aerosolized fomites.** *Nat Commun.* 2020b Aug 18;11(1):4062. PubMed: <https://pubmed.gov/32811826>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17888-w>
- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. **Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness.** *Sci Rep.* 2019 Feb 20;9(1):2348. PubMed: <https://pubmed.gov/30787335>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38808-z>
- Bae SH, Shin H, Koo HY, Lee SW, Yang JM, Yon DK. **Asymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 on Evacuation Flight.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Nov;26(11):2705-2708. PubMed: <https://pubmed.gov/32822289>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2611.203353>
- Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. **Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston.** *JAMA.* 2020 Apr 27. pii: 2765378. PubMed: <https://pubmed.gov/32338732>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6887>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565> ^
- Baker RE, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. **Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic.** *Science.* 2020 May 18:eabc2535. PubMed: <https://pubmed.gov/32423996>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc2535>
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. **Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.** *Science.* 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585. PubMed: <https://pubmed.gov/32972996>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
- Bastug A, Hanifehnezhad A, Tayman C, et al. **Virolactia in an Asymptomatic Mother with COVID-19.** *Breastfeed Med.* 2020 Jul 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32614251>. Full-text: <https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0161>
- Bax A, Bax CE, Stadnytskyi V, Anfinrud P. **SARS-CoV-2 transmission via speech-generated respiratory droplets.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep 11:S1473-3099(20)30726-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32926836>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30726-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30726-X)
- Bhaskar ME, Arun S. **SARS-CoV-2 Infection Among Community Health Workers in India Before and After Use of Face Shields.** *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1348-1349. PubMed: <https://pubmed.gov/32808979>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15586>
- Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Aug;20(8):911-919. PubMed: <https://pubmed.gov/32353347>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- Bielecki M, Züst R, Siegrist D, et al. **Social distancing alters the clinical course of COVID-19 in young adults: A comparative cohort study.** *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 29;ciaa889. PubMed: <https://pubmed.gov/32594121>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa889>
- Bin SY, Heo JY, Song MS, et al. **Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients During MERS-CoV Outbreak in South Korea.** *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 15;62(6):755-60. PubMed: <https://pubmed.gov/26679623>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/civ1020>

- Bourouiba L. **Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763852. PubMed: <https://pubmed.gov/32215590>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756>
- Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. **SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19.** Nature. 2020 Jul 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32726801>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
- Brooks JT, Butler JC, Redfield RR. **Universal Masking to Prevent SARS-CoV-2 Transmission—The Time Is Now.** JAMA. 2020 Jul 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32663243>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13107>
- Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford, et al. **Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses, a Systematic Review.** J Inf Dis November 29, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa742>
- Bullard J, Dust K, Funk D, et al. **Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples.** Clin Infect Dis. 2020 May 22:ciaa638. PubMed: <https://pubmed.gov/32442256>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>
- Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 12;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. **SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis.** Lancet Microbe 2020, published 19 November. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
- Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, et al. **Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women.** JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1347-1348. PubMed: <https://pubmed.gov/32822495>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15580>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chan JF, Yuan S, Zhang AJ, et al. **Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Clin Infect Dis. 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32472679>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa644>
- Chan KH, Peiris JS, Lam SY, Poon LL, Yuen KY, Seto WH. **The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus.** Adv Virol. 2011;2011:734690. PubMed: <https://pubmed.gov/22312351>. Full-text: <https://doi.org/10.1155/2011/734690>
- Chang S, Pierson E, Koh PW, et al. **Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening.** Nature. 2020 Nov 10. PubMed: <https://pubmed.gov/33171481>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2923-3>
- Chappell JD, Dermody TS. **Biology of Viruses and Viral Diseases.** In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, p. 1795. Elsevier Inc. <https://expertconsult.inkling.com/read/bennett-mandell-douglas-principle-practice-infect-diseases-9e/chapter-131/biology-of-viruses-and-viral>
- Chau NVV, Thanh Lam V, Thanh Dung N, et al. **The natural history and transmission potential of asymptomatic SARS-CoV-2 infection.** Clin Infect Dis. 2020 Jun 4:ciaa711. PubMed: <https://pubmed.gov/32497212>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa711>
- Chen H, Guo J, Wang C, et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):809-815. PubMed: <https://pubmed.gov/32151335>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Chen J, He H, Cheng W, et al. **Potential transmission of SARS-CoV-2 on a flight from Singapore to Hangzhou, China: An epidemiological investigation.** Travel Med Infect Dis. 2020 Jul-Aug;36:101816. PubMed: <https://pubmed.gov/32645477>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101816>

- Chen YJ, Qin G, Chen J, et al. **Comparison of Face-Touching Behaviors Before and During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic.** JAMA Netw Open. 2020 Jul 1;3(7):e2016924. PubMed: <https://pubmed.gov/32725247>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16924>
- Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset.** JAMA Intern Med. 2020 May 1:e202020. PubMed: <https://pubmed.gov/32356867>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. **Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome.** Lancet. 2004 May 22;363(9422):1699-700. PubMed: <https://pubmed.gov/15158632>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16255-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16255-7)
- Chou R, Dana T, Jungbauer R, Weeks C, McDonagh MS. **Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings : A Living Rapid Review.** Ann Intern Med. 2020 Oct 6;173(7):542-555. PubMed: <https://pubmed.gov/32579379>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3213>
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. **Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** Lancet. 2020 Jun 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32497510>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Collins F. **Will Warm Weather Slow Spread of Novel Coronavirus?** NIH Director's Blog, 2 June 2020. Full-text: <https://directorsblog.nih.gov/2020/06/02/will-warm-weather-slow-spread-of-novel-coronavirus>
- Contejean A, Leporrier J, Canoui E, et al. **Comparing dynamics and determinants of SARS-CoV-2 transmissions among health care workers of adult and pediatric settings in central Paris.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 15:ciaa977. PubMed: <https://pubmed.gov/32663849>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa977>
- Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, Goncalves T. **Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission.** Med Hypotheses. 2020 Apr 25;141:109781. PubMed: <https://pubmed.gov/32361528>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109781>
- Cunningham L, Nicholson PJ, O'Connor J, McFadden JP. **Cold working environments as an occupational risk factor for COVID-19.** Occup Med 2020, published 28 November. Full-text: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa195>
- Cyranoski D. **How to stop restaurants from driving COVID infections.** Nature. 2020 Nov;587(7834):344. PubMed: <https://pubmed.gov/33173217>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03140-4>
- Cyranoski D. **Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic.** Nature. 2020 May;581(7806):22-26. PubMed: <https://pubmed.gov/32367025>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01315-7>
- Dau NQ, Peled H, Lau H, Lyou J, Skinner C, Why N95 Should Be the Standard for All COVID-19 Inpatient Care. Ann Intern Med. 2020 Nov 3;173(9):749-751. PubMed: <https://pubmed.gov/32598163>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2623>
- Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M; CMMID COVID-19 working group, Eggo RM. **Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics.** Nat Med. 2020 Aug;26(8):1205-1211. PubMed: <https://pubmed.gov/32546824>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>
- Deng W, Bao L, Gao H, et al. **Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques.** Nat Commun. 2020 Sep 2;11(1):4400. PubMed: <https://pubmed.gov/32879306>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18149-6>

- Dhand R, Li J. Coughs and Sneezes: **Their Role in Transmission of Respiratory Viral Infections, Including SARS-CoV-2**. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32543913>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1263PP>
- Dong L, Tian J, He S, et al. **Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn**. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1846-1848. PubMed: <https://pubmed.gov/32215581>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- Dong L, Tian J, He S, et al. **Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn**. *JAMA*. 2020 Mar 26. pii: 2763853. PubMed: <https://pubmed.gov/32215581>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- Du W, Yu J, Liu X, Chen H, Lin L, Li Q. **Persistence of SARS-CoV-2 virus RNA in feces: A case series of children**. *J Infect Public Health*. 2020 Jun 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32546439>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.025>
- ECDC 15 May 2020. **Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children** (accessed 18 May 2020). Full-text: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>
- ECDC 2020. **Q & A on COVID-19**. Web page: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers> (accessed 15 May 2020)
- Edwards SJL, Santini JM. **Anthropotic risk of SARS-CoV-2, precautionary mitigation, and outbreak management**. *Lancet Microbe*. 2020 Sep;1(5):e187-e188. PubMed: <https://pubmed.gov/32838345>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30086-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30086-0)
- Endo A, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S et al. **Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China**. *Wellcome Open Res* 2020, 5:67. Full-text: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842.1>
- Fauci AS, Morens DM. **Zika Virus in the Americas--Yet Another Arbovirus Threat**. *N Engl J Med*. 2016 Feb 18;374(7):601-4. PubMed: <https://pubmed.gov/26761185>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1600297>
- Fennelly KP. **Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control**. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep;8(9):914-924. PubMed: <https://pubmed.gov/32717211>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30323-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30323-4)
- Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. **Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing**. *Science*. 2020 May 8;368(6491). pii: science.abb6936. PubMed: <https://pubmed.gov/32234805>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>
- Freedman DO, Wilder-Smith A. **In-flight Transmission of SARS-CoV-2: a review of the attack rates and available data on the efficacy of face masks**. *J Travel Med*. 2020 Sep 25;taaa178. PubMed: <https://pubmed.gov/32975554>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa178>
- Furuse Y, Sando E, Tsuchiya N, et al. **Clusters of Coronavirus Disease in Communities, Japan, January-April 2020**. *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):2176-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32521222>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202272>
- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. **Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19**. *N Engl J Med*. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329972>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758>
- Gao R, Cao B, Hu Y, et al. **Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus**. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1888-97. PubMed: <https://pubmed.gov/23577628>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304459>
- Garigliany M, Van Laere AS, Clercx C, et al. **SARS-CoV-2 Natural Transmission from Human to Cat, Belgium, March 2020**. *Emerg Infect Dis*. 2020 Aug 12;26(12). PubMed: <https://pubmed.gov/32788033>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2612.202223>
- Garner P. **For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion**. *The BMJ Opinion*, 5 May 2020. Full-text:

- <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/> (accessed 16 May 2020)
- Geller C, Varbanov M, Duval RE. **Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies.** *Viruses.* 2012 Nov 12;4(11):3044-68. PubMed: <https://pubmed.gov/23202515>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/v4113044>
- Gerbaud L, Guiguet-Auclair C, Breyse F, et al. **Hospital and Population-Based Evidence for COVID-19 Early Circulation in the East of France.** *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Sep 30;17(19):7175. PubMed: <https://pubmed.gov/33007976>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/ijerph17197175>
- Goldman E. **Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Aug;20(8):892-893. PubMed: <https://pubmed.gov/32628907>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30561-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30561-2)
- Gormley M, Aspray TJ, Kelly DA. **COVID-19: mitigating transmission via wastewater plumbing systems.** *Lancet Glob Health.* 2020 May;8(5):e643. PubMed: <https://pubmed.gov/32213325>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30112-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30112-1)
- Goyal A, Reeves DB, Cardozo-Ojeda EF, Schiffer JT, Mayer BT. **Wrong person, place and time: viral load and contact network structure predict SARS-CoV-2 transmission and super-spreading events.** medRxiv. 2020 Sep 28:2020.08.07.20169920. PubMed: <https://pubmed.gov/33024978>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.08.07.20169920>
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. **Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.** *Cell.* 2020 May 20:S0092-8674(20)30610-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32473127>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
- Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk.** *Lancet.* 2020 May 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32446324>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
- Gu J, Han B, Wang J. **COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission.** *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1518-1519. PubMed: <https://pubmed.gov/32142785>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
- Guasp M, Laredo C, Urra X. **Higher solar irradiance is associated with a lower incidence of COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 19:ciaa575. PubMed: <https://pubmed.gov/32426805>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa575>
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2302-2315. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Günther T, Czech-Sioli M, Indenbirken D, et al. **SARS-CoV-2 outbreak investigation in a German meat processing plant.** *EMBO Mol Med.* 2020 Dec 7;12(12):e13296. PubMed: <https://pubmed.gov/33012091>. Full-text: <https://doi.org/10.15252/emmm.202013296>
- Guo L, Ren L, Yang S, et al. **Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).** *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):778-785. PubMed: <https://pubmed.gov/32198501>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
- Guo L, Zhao S, Li W, et al. **Absence of SARS-CoV-2 in Semen of a COVID-19 Patient Cohort.** *Andrology.* 2020 Jun 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32598557>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/andr.12848>
- Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats.** *N Engl J Med.* 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32402157>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013400>
- Hammer L, Dubbel P, Capron I, et al. **High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice – Skagit County, Washington, March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 May 15;69(19):606-610. PubMed: <https://pubmed.gov/32407303>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>

- Harvey AP, Fuhrmeister ER, Cantrell M, et al. **Longitudinal monitoring of SARS-CoV-2 RNA on high-touch surfaces in a community setting.** medRxiv. 2020 Nov 1:2020.10.27.20220905. PubMed: <https://pubmed.gov/33140065>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.27.20220905>
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** Nat Med. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hemmes JH, Winkler KC, Kool SM. **Virus survival as a seasonal factor in influenza and polio-myelitis.** Antonie Van Leeuwenhoek. 1962;28:221-33. PubMed: <https://pubmed.gov/13953681>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/BF02538737>
- Hendrix MJ, Walde C, Findley K, Trotman R. **Absence of Apparent Transmission of SARS-CoV-2 from Two Stylists After Exposure at a Hair Salon with a Universal Face Covering Policy - Springfield, Missouri, May 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 17;69(28):930-932. PubMed: <https://pubmed.gov/32673300>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6928e2>
- Heymann DL, Chen L, Takemi K, et al. **Global health security: the wider lessons from the west African Ebola virus disease epidemic.** Version 2. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1884-901. PubMed: <https://pubmed.gov/25987157>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60858-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60858-3)
- Hijnen D, Marzano AV, Eyerich K, et al. **SARS-CoV-2 Transmission from Presymptomatic Meeting Attendee, Germany.** Emerg Infect Dis. 2020 May 11;26(8). PubMed: <https://pubmed.gov/32392125>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201235>
- Hoehl S, Karaca O, Kohmer N, et al. **Assessment of SARS-CoV-2 Transmission on an International Flight and Among a Tourist Group.** JAMA Netw Open. 2020 Aug 3;3(8):e2018044. PubMed: <https://pubmed.gov/32809029>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18044>
- Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, et al. **SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo.** Science. 2020 Nov 12:eabe8499. PubMed: <https://pubmed.gov/33184236>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe8499>
- Hu M, Lin H, Wang J, et al. **The risk of COVID-19 transmission in train passengers: an epidemiological and modelling study.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 29:ciaa1057. PubMed: <https://pubmed.gov/32726405>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1057>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. **Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission.** Lancet Infect Dis. 2018 Aug;18(8):e217-e227. PubMed: <https://pubmed.gov/29680581>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30127-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30127-0)
- Ip DK, Lau LL, Leung NH, et al. **Viral Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Influenza Virus Infections in the Community.** Clin Infect Dis. 2017 Mar 15;64(6):736-742. PubMed: <https://pubmed.gov/28011603>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw841>
- James A, Eagle L, Phillips C, et al. **High COVID-19 Attack Rate Among Attendees at Events at a Church - Arkansas, March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 May 22;69(20):632-635. PubMed: <https://pubmed.gov/32437338>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6920e2>
- Jassal M, Bishai WR. **Extensively drug-resistant tuberculosis.** Lancet Infect Dis. 2009 Jan;9(1):19-30. PubMed: <https://pubmed.gov/18990610>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70260-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70260-3)
- Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. **Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy.** Environ Res. 2020 Jun 13;188:109819. PubMed: <https://pubmed.gov/32569870>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109819>

- Jiang FC, Jiang XL, Wang ZG, et al. **Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA on Surfaces in Quarantine Rooms.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep;26(9):2162-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32421495>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.201435>
- Jing QL, Liu MJ, Zhang ZB, et al. **Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct;20(10):1141-1150. PubMed: <https://pubmed.gov/32562601>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30471-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30471-0)
- Joonaki E, Hassanpouryouzband A, Heldt CL, Areo O. **Surface Chemistry Can Unlock Drivers of Surface Stability of SARS-CoV-2 in a Variety of Environmental Conditions.** *Chem.* 2020 Sep 10;6(9):2135-2146. PubMed: <https://pubmed.gov/32838053>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.08.001>
- Kamps BS, Hoffmann C, et al. **Influenza Report.** Flying Publisher 2006. <http://www.InfluenzaReport.com> (accessed 20 May 2020).
- Kamps BS, Hoffmann C, et al. **SARS Reference.** Flying Publisher 2003. <http://www.SARSReference.com> (accessed 20 May 2020).
- Kang M, Wei J, Yuan J, et al. **Probable Evidence of Fecal Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a High-Rise Building.** *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1:M20-0928. PubMed: <https://pubmed.gov/32870707>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0928>
- Kant R, Zaman K, Shankar P, Yadav R. **A preliminary study on contact tracing & transmission chain in a cluster of 17 cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Basti, Uttar Pradesh, India.** *Indian J Med Res.* 2020 Jul & Aug;152(1 & 2):95-99. PubMed: <https://pubmed.gov/32811800>. Full-text: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2914_20
- Kelvin AA, Halperin S. **COVID-19 in children: the link in the transmission chain.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: S1473-3099(20)30236-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32220651>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30236-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30236-X)
- Khanh NC, Thai PQ, Quach HL, et al. **Transmission of SARS-CoV 2 During Long-Haul Flight.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Nov;26(11):2617-2624. PubMed: <https://pubmed.gov/32946369>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2611.203299>
- Kim S, Jeong YD, Byun JH, et al. **Evaluation of COVID-19 epidemic outbreak caused by temporal contact-increase in South Korea.** *Int J Infect Dis.* 2020 May 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32417246>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.036>
- Kimberlin DW, Stagno S. **Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed.** *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1788-1789. PubMed: <https://pubmed.gov/32215579>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4868>
- Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. **Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period.** *Science.* 2020 Apr 14. pii: science.abb5793. PubMed: <https://pubmed.gov/32291278>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. **Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus.** *Cell.* 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19. PubMed: <https://pubmed.gov/32697968>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. **Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea, 2015.** *Osong Public Health Res Perspect.* 2015 Aug;6(4):269-78. PubMed: <https://pubmed.gov/26473095>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2015.08.006>
- Kupferschmidt K. **Why do some COVID-19 patients infect many others, whereas most don't spread the virus at all?** *Science Magazine* 19 May. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/why-do-some-covid-19-patients-infect-many-others-whereas-most-don-t-spread-virus-all> (accessed 31 May 2020).
- Kuteifan K, Pasquier P, Meyer C, Escarment J, Theissen O. **The outbreak of COVID-19 in Mulhouse : Hospital crisis management and deployment of military hospital during the outbreak of COVID-19 in Mulhouse, France.** *Ann Intensive Care.* 2020 May 19;10(1):59.

- PubMed: <https://pubmed.gov/32430597>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00677-5>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):577-582. PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Leclerc QJ et al. **What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters?** *Wellcome Open Res* 2020, 5:83. Full-text: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.1>
- Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, Funk S, CMMID COVID-19 Working Group, Knight GM. **What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters?** *Wellcome Open Res* 2020, 5:83. Full-text: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.1>
- Lednicky JA, Lauzardo M, Hugh Fan Z, et al. **Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients.** *Int J Infect Dis.* 2020 Sep 16;S1201-9712(20)30739-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32949774>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.025>
- Lee EC, Wada NI, Grabowski MK, Gurley ES, Lessler J. **The engines of SARS-CoV-2 spread.** *Science.* 2020 Oct 23;370(6515):406-407. PubMed: <https://pubmed.gov/33093098>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd8755>
- Lee JK, Jeong HW. **Wearing face masks regardless of symptoms is crucial for preventing the spread of COVID-19 in hospitals.** *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 May 6:1-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32372736>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.202>
- Lee S, Kim T, Lee E, et al. **Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea.** *JAMA Intern Med.* 2020 Aug 6;180(11):1-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32780793>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862>
- Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. **Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019.** *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e208292. PubMed: <https://pubmed.gov/32379329>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** *N Engl J Med* 2020; PubMed: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Li W, Zhang B, Lu J, et al. **The characteristics of household transmission of COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 17. pii: 5821281. PubMed: <https://pubmed.gov/32301964>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa450>
- Li Y et al. **Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant.** medRxiv, posted on 22 April 2020. Full-text: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067728v1> (accessed 05/06/2020).
- Link-Gelles R, DellaGrotta AL, Molina C, et al. **Limited Secondary Transmission of SARS-CoV-2 in Child Care Programs - Rhode Island, June 1-July 31, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 28;69(34):1170-1172. PubMed: <https://pubmed.gov/32853185>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6934e2>
- Little P, Read RC, Amlot R, et al. **Reducing risks from coronavirus transmission in the home- the role of viral load.** *BMJ.* 2020 May 6;369:m1728. PubMed: <https://pubmed.gov/32376669>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1728>
- Liu J, Li Y, Liu L, et al. **Infection of human sweat glands by SARS-CoV-2.** *Cell Discov* 6, 84 (2020). Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00229-y>
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. **Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals.** *Nature.* 2020 Apr 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32340022>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
- Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. **Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):656-657. PubMed: <https://pubmed.gov/32199493>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)

- Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. **Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence.** *Nature.* 2005 Nov 17;438(7066):355-9. PubMed: <https://pubmed.gov/16292310>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nature04153>.
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. **Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections.** *Nat Med.* 2020 Aug;26(8):1200-1204. PubMed: <https://pubmed.gov/32555424>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Lopez AS, Hill M, Antezano J, et al. **Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities - Salt Lake City, Utah, April-July 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Sep 18;69(37):1319-1323. PubMed: <https://pubmed.gov/32941418>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e3>
- Lu J, Gu J, Li K, et al. **COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul;26(7):1628-1631. PubMed: <https://pubmed.gov/32240078>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- Lu J, Gu J, Li K, et al. **COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul;26(7):1628-1631. PubMed: <https://pubmed.gov/32240078>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- Lui G, Lai CKC, Chen Z, et al. **SARS-CoV-2 RNA Detection on Disposable Wooden Chopsticks, Hong Kong.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep;26(9):2274-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32491982>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202135>
- Luo K, Lei Z, Hai Z, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 in Public Transportation Vehicles: A Case Study in Hunan Province, China.** *Open Forum Infect Dis.* 2020 Sep 13;7(10):ofaa430. PubMed: <https://pubmed.gov/33123609>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa430>
- Luo L, Liu D, Liao X, et al. **Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China : A Prospective Cohort Study.** *Ann Intern Med.* 2020 Dec 1;173(11):879-887. PubMed: <https://pubmed.gov/32790510>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2671>
- Luo L, Liu D, Liao X, et al. **Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China : A Prospective Cohort Study.** *Ann Intern Med.* 2020 Aug 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32790510>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2671>
- Ma J, Qi X, Chen H, et al. **COVID-19 patients in earlier stages exhaled millions of SARS-CoV-2 per hour.** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 28;ciaa1283. PubMed: <https://pubmed.gov/32857833>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1283>
- Ma KC, Lipsitch M. **Big data and simple models used to track the spread of COVID-19 in cities.** *Nature.* 2020 Nov 10. PubMed: <https://pubmed.gov/33173216>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02964-4>
- Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. **Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate.** *medRxiv.* 2020 Jul 31:2020.07.29.20164590. PubMed: <https://pubmed.gov/32766596>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164590>
- Marín Gabriel MA, Cuadrado I, Álvarez Fernández B, et al. **Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19.** *Acta Paediatr.* 2020 Jul 10:10.1111/apa.15474. PubMed: <https://pubmed.gov/32649784>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apa.15474>
- Matson MJ, Yinda CK, Seifert SN, et al. **Effect of Environmental Conditions on SARS-CoV-2 Stability in Human Nasal Mucus and Sputum.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun 8;26(9). PubMed: <https://pubmed.gov/32511089>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202267>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** *N Engl J Med* 28 March 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>.
- Meyerholz DK, Perlman S. **Does common cold coronavirus infection protect against severe SARS-CoV2 disease?** *J Clin Invest.* 2020b Nov 20:144807. PubMed: <https://pubmed.gov/33216734>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI144807>

- Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. **Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors.** *Ann Intern Med.* 2020 Sep 17;M20-5008. PubMed: <https://pubmed.gov/32941052>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
- Milani GP, Bottino I, Rocchi A, et al. **Frequency of Children vs Adults Carrying Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Asymptomatically.** *JAMA Pediatr.* 2020 Sep 14:e203595. PubMed: <https://pubmed.gov/32926119>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3595>
- Miller D, Martin MA, Harel N, et al. **Full genome viral sequences inform patterns of SARS-CoV-2 spread into and within Israel.** *Nat Commun.* 2020 Nov 2;11(1):5518. PubMed: <https://pubmed.gov/33139704>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19248-0>
- Miller SL, Nazaroff WW, Jimenez JL, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley Chorale superspreading event.** *Indoor Air.* 2020 Sep 26;10.1111/ina.12751. PubMed: <https://pubmed.gov/32979298>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/ina.12751>
- Mina MJ, Parker R, Larremore DB. **Rethinking Covid-19 Test Sensitivity - A Strategy for Containment.** *N Engl J Med.* 2020 Sep 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32997903>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2025631>
- Mitze T, Kosfeld R, Rode J, Wälde K. **Face masks considerably reduce COVID-19 cases in Germany.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Dec 3:202015954. PubMed: <https://pubmed.gov/33273115>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2015954117>
- Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. **Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep 29:S1473-3099(20)30678-2. PubMed: <https://pubmed.gov/33007224>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30678-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30678-2)
- Morawska L, Cao J. **Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality.** *Environ Int.* 2020 Apr 10;139:105730. PubMed: <https://pubmed.gov/32294574>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>
- Morawska L, Milton DK. **It is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 6:ciaa939. PubMed: <https://pubmed.gov/32628269>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>
- Morens DM, Fauci AS. **Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability.** *PLoS Pathog.* 2013;9(7):e1003467. PubMed: <https://pubmed.gov/23853589>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003467>
- Muller N, Kunze M, Steitz F, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak Related to a Nightclub, Germany, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Dec 2;27(2). PubMed: <https://pubmed.gov/33263514>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2702.204443>
- Muller N, Kunze M, Steitz F, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak Related to a Nightclub, Germany, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Dec 2;27(2). PubMed: <https://pubmed.gov/33263514>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2702.204443>
- Murphy N, Boland M, Bambury N, et al. **A large national outbreak of COVID-19 linked to air travel, Ireland, summer 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Oct;25(42):2001624. PubMed: <https://pubmed.gov/33094715>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.42.2001624>
- Newman A, Smith D, Ghai RR, et al. **First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals - New York, March-April 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 12;69(23):710-713. PubMed: <https://pubmed.gov/32525853>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e3>
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** *Int J Infect Dis.* 2020 Apr;93:284-286. PubMed: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, et al. **Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *medRxiv* 16 April. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272>

- Nissen K, Krambrich J, Akaberi D, et al. **Long-distance airborne dispersal of SARS-CoV-2 in COVID-19 wards.** *Sci Rep.* 2020 Nov 11;10(1):19589. PubMed: <https://pubmed.gov/33177563>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76442-2>
- Njuguna H, Wallace M, Simonson S, et al. **Serial Laboratory Testing for SARS-CoV-2 Infection Among Incarcerated and Detained Persons in a Correctional and Detention Facility - Louisiana, April-May 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jul 3;69(26):836-840. PubMed: <https://pubmed.gov/32614816>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926e2>
- On Kwok K, Hin Chan HH, Huang Y, et al. **Inferring super-spreading from transmission clusters of COVID-19 in Hong Kong, Japan and Singapore.** *J Hosp Infect.* 2020 May 21:S0195-6701(20)30258-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32446721>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.05.027>
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. **Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient.** *JAMA.* 2020 Mar 4. pii: 2762692. PubMed: <https://pubmed.gov/32129805>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>
- ONS 200511. Office for National Statistics (UK). **Which occupations have the highest potential exposure to the coronavirus (COVID-19)?** 11 May 2020. Web page: <https://bit.ly/2yF8Dej> (accessed 28 May 2020).
- Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, et al. **SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Jun;25(23):2001005. PubMed: <https://pubmed.gov/32553059>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>
- Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. **Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis.** *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e2011335. PubMed: <https://pubmed.gov/32525549>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11335>
- Park YJ, Choe YJ, Park O, et al. **Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Oct;26(10):2465-2468. PubMed: <https://pubmed.gov/32673193>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2610.201315>
- Patterson EI, Elia G, Grassi A, et al. **Evidence of exposure to SARS-CoV-2 in cats and dogs from households in Italy.** *Nat Commun.* 2020 Dec 4;11(1):6231. PubMed: <https://pubmed.gov/33277505>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20097-0>
- Payne DC, Smith-Jeffcoat SE, Nowak G, et al. **SARS-CoV-2 Infections and Serologic Responses from a Sample of U.S. Navy Service Members - USS Theodore Roosevelt, April 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 12;69(23):714-721. PubMed: <https://pubmed.gov/32525850>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e4>
- Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. **Severe acute respiratory syndrome.** *Nat Med.* 2004 Dec;10(12 Suppl):S88-97. PubMed: <https://pubmed.gov/15577937>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096017/>
- Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. **SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Nov;26(11):2701-2704. PubMed: <https://pubmed.gov/32749957>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2611.203219>
- Perlman S, McIntosh K. **Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS).** In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, p. 2072. Elsevier Inc. <https://expertconsult.inkling.com/read/bennett-mandell-douglas-principle-practice-infect-diseases-9e/chapter-155/coronaviruses-including-severe>
- Perlman S. **Another Decade, Another Coronavirus.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):760-762. PubMed: <https://pubmed.gov/31978944>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
- Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. **Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study.** *BMJ.* 2020 May

- 14;369:m1835. PubMed: <https://pubmed.gov/32409488>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1835>
- Plautz J. **Is it safe to strike up the band in a time of coronavirus?** Science, 17 July 2020. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/it-safe-strike-band-time-coronavirus>
- Popa A, Genger JW, Nicholson MD, et al. **Genomic epidemiology of superspreading events in Austria reveals mutational dynamics and transmission properties of SARS-CoV-2.** Sci Transl Med. 2020 Nov 23:eabe2555. PubMed: <https://pubmed.gov/33229462>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe2555>
- Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. **Airborne transmission of SARS-CoV-2.** Science. 2020 Oct 16;370(6514):303-304. PubMed: <https://pubmed.gov/33020250>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abf0521>
- Prather KA, Wang CC, Schooley RT. **Reducing transmission of SARS-CoV-2.** Science. 2020 Jun 26;368(6498):1422-1424. PubMed: <https://pubmed.gov/32461212>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc6197>
- Prazuck T, Giaché S, Gubavu C, et al. **Investigation of a family outbreak of COVID-19 using systematic rapid diagnostic tests raises new questions about transmission.** J Infect. 2020 Oct;81(4):647-679. PubMed: <https://pubmed.gov/32610107>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.066>
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. **Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2.** N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):590-592. PubMed: <https://pubmed.gov/32402155>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Qian G, Yang N, Ma AHY, et al. **COVID-19 Transmission Within a Family Cluster by Presymptomatic Carriers in China.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):861-862. PubMed: <https://pubmed.gov/32201889>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa316>
- Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. **SARS-CoV-2 Is Not Detectable in the Vaginal Fluid of Women With Severe COVID-19 Infection.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):813-817. PubMed: <https://pubmed.gov/32241022>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>
- Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. **Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces.** J Infect Dis. 2020 May 20;jiaa274. PubMed: <https://pubmed.gov/32432672>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa274>
- Read JM, Lessler J, Riley S, et al. **Social mixing patterns in rural and urban areas of southern China.** Proc Biol Sci. 2014 Apr 30;281(1785):20140268. PubMed: <https://pubmed.gov/24789897>. Full-text: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.0268>. Print 2014 Jun 22
- Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. **Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation?** Clin Infect Dis. 2020 Aug 25;ciaa1249. PubMed: <https://pubmed.gov/33029620>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1249>
- Richard M, Kok A, de Meulder D, et al. **SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets.** Nat Commun. 2020 Jul 8;11(1):3496. PubMed: <https://pubmed.gov/32641684>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>
- Riediker M, Tsai DH. **Estimation of Viral Aerosol Emissions From Simulated Individuals With Asymptomatic to Moderate Coronavirus Disease 2019.** JAMA Netw Open. 2020 Jul 1;3(7):e2013807. PubMed: <https://pubmed.gov/32716517>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13807>
- Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** J Travel Med 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, et al. **COVID-19 Testing, Epidemic Features, Hospital Outcomes, and Household Prevalence, New York State-March 2020.** Clin Infect Dis. 2020 Nov 5;71(8):1953-1959. PubMed: <https://pubmed.gov/32382743>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa549>

- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med* 2020;382:970-971. <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Sagar M, Reifler K, Rossi M, et al. **Recent endemic coronavirus infection is associated with less severe COVID-19.** *J Clin Invest.* 2020 Sep 30;143380. PubMed: <https://pubmed.gov/32997649>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI143380>
- Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. **Temperature, Humidity, and Latitude Analysis to Estimate Potential Spread and Seasonality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e2011834. PubMed: <https://pubmed.gov/32525550>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11834>
- Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, et al. **Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care.** *Sci Rep.* 2020 Jul 29;10(1):12732. PubMed: <https://pubmed.gov/32728118>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69286-3>
- Santini JM, Edwards SJL. **Host range of SARS-CoV-2 and implications for public health.** *Lancet Microbe.* 2020 Aug;1(4):e141-e142. PubMed: <https://pubmed.gov/32835344>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30069-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30069-0)
- Scharfman BE, Techet AH, Bush JWM, Bourouiba L. **Visualization of sneeze ejecta: steps of fluid fragmentation leading to respiratory droplets.** *Exp Fluids.* 2016;57(2):24. PubMed: <https://pubmed.gov/32214638>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00348-015-2078-4>
- Schlottau K, Rissmann M, Graaf A, et al. **SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study.** *Lancet Microbe* July 07, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30089-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30089-6)
- Schlottau K, Rissmann M, Graaf A, et al. **SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study.** *Lancet Microbe.* 2020 Sep;1(5):e218-e225. PubMed: <https://pubmed.gov/32838346>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30089-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30089-6)
- Schwartz NG, Moorman AC, Makaretz A, et al. **Adolescent with COVID-19 as the Source of an Outbreak at a 3-Week Family Gathering - Four States, June-July 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Oct 9;69(40):1457-1459. PubMed: <https://pubmed.gov/33031365>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e2>
- Scorzolini L, Corpolongo A, Castilletti C, Lalle E, Mariano A, Nicastri E. **Comment on the Potential Risks of Sexual and Vertical Transmission of COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2298. PubMed: <https://pubmed.gov/32297915>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa445>
- Scott SE, Zabel K, Collins J, et al. **First Mildly Ill, Non-Hospitalized Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Without Viral Transmission in the United States - Maricopa County, Arizona, 2020.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240285>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa374>
- Sehra ST, Saliccioli JD, Wiebe DJ, Fundin S, Baker JF. **Maximum Daily Temperature, Precipitation, Ultra-Violet Light and Rates of Transmission of SARS-Cov-2 in the United States.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32472936>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa681>
- Shang J, Wan Y, Luo C, et al. **Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32376634>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
- Shen Y, Li C, Dong H, et al. **Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China.** *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 1:e205225. PubMed: <https://pubmed.gov/32870239>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5225>
- Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. **Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2.** *Science.* 2020 May 29;368(6494):1016-1020. PubMed: <https://pubmed.gov/32269068>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>
- Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. **Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020.**

- Euro Surveill. 2020 Aug;25(32):2001483. PubMed: <https://pubmed.gov/32794447>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
- Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, et al. **Infection of dogs with SARS-CoV-2.** Nature. 2020 May 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32408337>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5>
- Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. **The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission.** PNAS 2020, May 13. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>. Movies showing the experimental setup and the full 85-minute observation of speech droplet nuclei: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3770559> (accessed 15 May 2020).
- Stewart CL, Thornblade LW, Diamond DJ, Fong Y, Melstrom LG. **Personal Protective Equipment and COVID-19: A Review for Surgeons.** Ann Surg. 2020 Aug;272(2):e132-e138. PubMed: <https://pubmed.gov/32675516>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003991>
- Sun J, Xiao J, Sun R, et al. **Prolonged Persistence of SARS-CoV-2 RNA in Body Fluids.** Emerg Infect Dis. 2020 Aug;26(8):1834-1838. PubMed: <https://pubmed.gov/32383638>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201097>
- Sun K, Wang W, Gao L, et al. **Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2.** Science. 2020 Nov 24:eabe2424. PubMed: <https://pubmed.gov/33234698>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe2424>
- Tan J, Mu L, Huang J, Yu S, Chen B, Yin J. **An initial investigation of the association between the SARS outbreak and weather: with the view of the environmental temperature and its variation.** J Epidemiol Community Health. 2005 Mar;59(3):186-92. PubMed: <https://pubmed.gov/15709076>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/jech.2004.020180>
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. **Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 May;20(5):565-574. PubMed: <https://pubmed.gov/32213337>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Tobías A, Molina T. **Is temperature reducing the transmission of COVID-19 ?** Environ Res. 2020 Apr 18;186:109553. PubMed: <https://pubmed.gov/32330766>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109553>
- Tregoning JS, Schwarze J. **Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology.** Clin Microbiol Rev. 2010 Jan;23(1):74-98. PubMed: <https://pubmed.gov/20065326>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-09>
- Tufekci Z. **This Overlooked Variable Is the Key to the Pandemic.** The Atlantic 2020, published 30 September. Full-text: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/09/k-overlooked-variable-driving-pandemic/616548/>
- van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, Barclay ML, de Boer NKH. **Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission.** Aliment Pharmacol Ther. 2020 Oct;52(8):1276-1288. PubMed: <https://pubmed.gov/32852082>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apt.16036>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- van Dorp L, Richard D, Tan CCS, Shaw LP, Acman M, Balloux F. **No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2.** Nat Commun. 2020 Nov 25;11(1):5986. PubMed: <https://pubmed.gov/33239633>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19818-2>
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/PubMed=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Wang L, Didelot X, Yang J, et al. **Inference of person-to-person transmission of COVID-19 reveals hidden super-spreading events during the early outbreak phase.** Nat Commun. 2020 Oct 6;11(1):5006. PubMed: <https://pubmed.gov/33024095>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18836-4>

- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.** JAMA. 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: <https://pubmed.gov/32159775>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Wang X, Ferro EG, Zhou G, Hashimoto D, Bhatt DL. **Association Between Universal Masking in a Health Care System and SARS-CoV-2 Positivity Among Health Care Workers.** JAMA. 2020 Jul 14;324(7):703-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32663246>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12897>
- Wang XW, Li J, Guo T, et al. **Concentration and detection of SARS coronavirus in sewage from Xiao Tang Shan Hospital and the 309th Hospital of the Chinese People's Liberation Army.** Water Sci Technol. 2005;52(8):213-21 PubMed: <https://pubmed.gov/16312970>. Full-text: <https://iwaponline.com/wst/article-pdf/52/8/213/434290/213.pdf>
- Wang Y, Tian H, Zhang L, et al. **Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China.** BMJ Glob Health. 2020 May;5(5):e002794. PubMed: <https://pubmed.gov/32467353>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002794>
- Wang Y, Wu W, Cheng Z, et al. **Super-factors associated with transmission of occupational COVID-2019 infection among healthcare staff in Wuhan, China.** J Hosp Infect. 2020 Jun 20:S0195-6701(20)30308-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32574702>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.06.023>
- Wang Y, Xu G, Huang YW. **Modeling the load of SARS-CoV-2 virus in human expelled particles during coughing and speaking.** PLoS One. 2020 Oct 30;15(10):e0241539. PubMed: <https://pubmed.gov/33125421>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241539>
- Wells WF. **On air-borne infection: Study II. Droplets and droplet nuclei.** Am J Epidemiol 1934; 20:611-618. Full-text: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/20/3/611/280025>
- WHO 2003. **Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS).** 2003. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70863> (accessed 12 May 2020).
- WHO 20200329. **Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations.** 29 March 2020. Web page: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (accessed 15 May).
- WHO 20200709. **Q&A: How is COVID-19 transmitted?** 9 July 2020. Web page: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-how-is-covid-19-transmitted> (accessed 10 July).
- Wilson NM, Norton A, Young FP, Collins DW. **Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review.** Anaesthesia. 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32311771>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/anae.15093>
- Wilson RF, Sharma AJ, Schluetchtermann S, et al. **Factors Influencing Risk for COVID-19 Exposure Among Young Adults Aged 18-23 Years - Winnebago County, Wisconsin, March-July 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Oct 16;69(41):1497-1502. PubMed: <https://pubmed.gov/33056953>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941e2>
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** Nature. 2020 May;581(7809):465-469. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu J, Huang Y, Tu C, et al. **Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 May 11. pii: 5835845. PubMed: <https://pubmed.gov/32392331>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa557>
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.** Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32199469>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
- Wu Y, Liu C, Dong L, et al. **Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding.** BJOG. 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369656>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16276>

- Xie W, Campbell S, Zhang W. **Working memory capacity predicts individual differences in social-distancing compliance during the COVID-19 pandemic in the United States.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jul 28;117(30):17667-17674. PubMed: <https://pubmed.gov/32651280>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2008868117>
- Xu XK, Liu XF, Wu Y, et al. **Reconstruction of Transmission Pairs for novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in mainland China: Estimation of Super-spreading Events, Serial Interval, and Hazard of Infection.** *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 18;ciaa790. PubMed: <https://pubmed.gov/32556265>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa790>
- Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, et al. **Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during COVID-19 outbreak in the Diamond Princess cruise ship.** *J Infect Dis.* 2020 Jul 21;jiiaa437. PubMed: <https://pubmed.gov/32691828>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa437>
- Yang L, Dai J, Zhao J, Wang Y, Deng P, Wang J. **Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China.** *Epidemiol Infect.* 2020 Jun 19;148:e117. PubMed: <https://pubmed.gov/32594928>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820001338>
- Yeo C, Kaushal S, Yeo D. **Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?** *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;5(4):335-337. PubMed: <https://pubmed.gov/32087098>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0)
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. **Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia.** *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1814-20. PubMed: <https://pubmed.gov/23075143>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
- Zeng H, Xu C, Fan J, et al. **Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia.** *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1848-1849. PubMed: <https://pubmed.gov/32215589>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>
- Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. **Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China.** *Science.* 2020b Jun 26;368(6498):1481-1486. PubMed: <https://pubmed.gov/32350060>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>
- Zhang J, Litvinova M, Wang W, et al. **Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr 2. pii: S1473-3099(20)30230-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32247326>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30230-9)
- Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. **Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19.** *Science.* 2020 Oct 23;370(6515):eabd4570. PubMed: <https://pubmed.gov/32972995>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>
- Zhang Y, Li Y, Wang L, Li M, Zhou X. **Evaluating Transmission Heterogeneity and Super-Spreading Event of COVID-19 in a Metropolis of China.** *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 24;17(10):E3705. PubMed: <https://pubmed.gov/32456346>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/ijerph17103705>
- Zhou J, Otter JA, Price JR, et al. **Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London.** *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 8;ciaa905. PubMed: <https://pubmed.gov/32634826>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa905>
- Zhou J, Otter JA, Price JR, et al. **Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London.** *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 8;ciaa905. PubMed: <https://pubmed.gov/32634826>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa905>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.** *N Engl J Med* 2020; 382:727-733. PubMed: <https://pubmed.gov/31978945>
Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

3. Prevenzione

Introduzione

In assenza di un vaccino o di un trattamento antivirale efficace, le misure preventive di salute pubblica restano il cardine del controllo dell'infezione da SARS-COV-2 e della attenuazione dell'impatto della pandemia. Misure preventive efficaci per le infezioni respiratorie sono note da molti anni e sono pratiche standard. Tuttavia, persistono ancora incertezze sul ruolo e l'importanza delle diverse vie di trasmissione nella diffusione di SARS-COV-2 (vedere il capitolo sulla Trasmissione). Questo complica la scelta delle misure più efficienti ed efficaci da attuare e dei messaggi di prevenzione appropriati da comunicare al pubblico.

Le strategie fondamentali di prevenzione della COVID-19 includono: l'identificazione e l'isolamento dei casi infettivi e la quarantena per i casi sospetti e dei contatti stretti; la promozione dei cambiamenti nei comportamenti individuali compreso il distanziamento fisico e sociale, l'uso di mascherine facciali e l'igiene delle mani; le restrizioni dei viaggi, il divieto di manifestazioni di massa e la chiusura delle attività sia localizzata che a livello nazionale quando le altre misure si dimostrino inefficaci nell'arrestare la diffusione del virus. Le misure di prevenzione specifiche possono derivare da semplici raccomandazioni lasciate alla decisione del singolo individuo o da misure obbligatorie da attuare sotto il controllo delle autorità sanitarie pubbliche. Le misure preventive possono quindi essere applicate a livello personale, comunitario e sociale.

In questo capitolo esamineremo l'evidenza scientifica disponibile sull'efficacia di queste misure nel ridurre la diffusione della SARS-COV-2.

Prevenzione a livello personale

Buona igiene respiratoria / etichetta per la tosse.

Una buona igiene respiratoria si riferisce a misure volte a contenere le secrezioni respiratorie e a ridurre la loro diffusione nell'ambiente o ad altre persone. (Chavis, 2019) Tradizionalmente queste includono:

- Coprire la bocca e il naso con un fazzoletto o utilizzando il gomito quando si tossisce o si starnutisce. Disporre in sicurezza del fazzoletto una volta utilizzato.
- Utilizzo di una maschera facciale chirurgica o in tessuto.

- Eseguire spesso le misure di igiene delle mani, e sempre dopo il contatto con oggetti / materiali potenzialmente contaminati.

Una buona igiene respiratoria e l'etichetta per la tosse sono generalmente raccomandate per le persone che presentano segni e sintomi di un'infezione respiratoria. Tuttavia, dato il rischio accertato di infezione da SARS-COV-2 da individui asintomatici o pre-sintomatici, le autorità sanitarie di tutto il mondo hanno raccomandato queste misure per tutte le persone quando si trovano in luoghi pubblici. Questo ha sollevato dei dubbi e pareri discordanti, in particolare sull'uso di mascherine da parte di individui non sintomatici.

Mascherine per il viso

L'uso di mascherine per ridurre il rischio di infezione è una procedura medica ed infermieristica consolidata. È quindi sorprendente che abbia creato una tale dibattito nel contesto della COVID-19. La raccomandazione iniziale dell'OMS e di altre autorità sanitarie di limitare l'uso delle mascherine a operatori sanitari e ai pazienti sintomatici ha generato una diatriba fra gli esperti e una notevole confusione nel pubblico, trattandosi di una raccomandazione in forte contraddizione con le immagini di persone che indossavano maschere in tutti i contesti nei paesi asiatici che erano riusciti a contenere con successo la pandemia. Inoltre, l'esistenza di diversi tipi di mascherine ha complicato non poco gli sforzi di comunicazione.

Semplificando, le mascherine possono prevenire la trasmissione dei virus respiratori in due modi:

1. indossate da soggetti sani, li proteggono dalle infezioni riducendo l'esposizione della bocca e del naso a particelle virali presenti nell'aria o sulle mani contaminate;
2. indossate da una persona infetta, hanno la funzione di controllo della fonte di contaminazione, riducendo la quantità di virus dispersa nell'ambiente mentre si tossisce, si starnutisce o si parla.

I diversi tipi di mascherine svolgono queste funzioni in modo diverso, il che determina anche le situazioni in cui devono essere utilizzate. I tipi di maschere attualmente utilizzate includono:

- **Mascherine N95 (o FFP2)**, progettate per bloccare il 95% delle particelle di piccole dimensioni, che possono ridurre l'esposizione di chi lo indossa a tutte le particelle inclusi gli aerosol. Possono inoltre ridurre efficacemente l'esposizione alle particelle emesse da chi le indossa di un paziente o di altre persone vicine (a meno che non siano dotate di una valvola unidirezionale per facilitare la respirazione).

- **Le mascherine chirurgiche** filtrano efficacemente solo le particelle di grandi dimensioni. Infatti, non essendo aderenti, possono ridurre solo marginalmente l'esposizione di chi le indossa a goccioline e aerosol. Tuttavia, esse limitano notevolmente la dispersione di saliva o goccioline da parte di chi li indossa, riducendo così il rischio di infettare altre persone.
- Le mascherine di stoffa possono fermare efficacemente solo le goccioline rilasciate quando chi le indossa parla, starnutisce o tossisce. Come consigliato dall'OMS, dovrebbero includere più strati di tessuto. Quando le maschere chirurgiche o FFP2 non sono disponibili, le maschere in tessuto possono comunque ridurre il rischio di trasmissione di SARS-COV-2 nei luoghi pubblici.

Se le mascherine hanno una dimostrata funzione di protezione, perché non consigliarle fin dall'inizio della pandemia? Sia che fosse dovuta ad una cattiva comunicazione, al timore di provocare una scarsità di forniture mediche essenziali, o alla sottovalutazione del ruolo dei portatori asintomatici nella diffusione del virus, l'iniziale riluttanza a promuoverne l'uso e la controversia risultante non hanno certamente giovato alla lotta contro la pandemia, contribuendo a minare la credibilità delle autorità sanitarie pubbliche.

È stato solo il 5 giugno, mesi dopo l'inizio della pandemia, che l'OMS ha pubblicato delle [linee guida aggiornate sull'uso delle mascherine](#), riconoscendo finalmente il loro ruolo nel ridurre la trasmissione da portatori asintomatici in particolari condizioni. Questo è avvenuto pochi giorni dopo la pubblicazione di una revisione completa e di una meta-analisi di vari studi osservazionali che mostravano una riduzione significativa del rischio di infezione con tutti i tipi di mascherine (Chu 2020). Alcuni studi hanno mostrato l'efficacia delle mascherine chirurgiche anche in un modello animale (criceto) (Chan JF 2020). Altri autori, sulla base di recensioni o modelli matematici, raccomandano di indossare mascherine adeguate ogni volta che una persona infetta potrebbe trovarsi nelle vicinanze (Meselson 2020, Prather 2020, Zhang 2020).

Nel frattempo, la controversia sull'uso delle mascherine non si è esaurita, come mostrano studi sui potenziali effetti negativi dell'uso continuativo di mascherine sulla salute, ad esempio sulla funzionalità cardiopolmonare (Fikenzer, 2020). A prescindere dalle polemiche e dai crescenti movimenti "No-Mask", le mascherine per il viso sono "qui per restare". La vista di persone che indossano mascherine in pubblico, che in passato ha sorpreso e a volte divertito i viaggiatori occidentali nei paesi asiatici, sarà certamente uno spettacolo usuale in tutto il mondo per mesi e forse per anni a venire.

Igiene delle mani

Il ruolo dei fomite nella trasmissione di SARS-CoV-2 resta da definire ma non può essere escluso. (Sebbene gli oggetti possano essere facilmente contaminati da goccioline infette e quindi contaminare le mani, è estremamente difficile provare tale trasmissione.) In ogni caso, è noto che il lavaggio frequente delle mani interrompe la trasmissione delle malattie respiratorie. Poiché le persone hanno l'abitudine di contatti frequenti dito-naso o dito-occhio (Kwok, 2015), si consiglia di lavarsi sempre le mani per 30 secondi con sapone nel caso di un contatto con un oggetto potenzialmente infetto, e in modo regolare quando sia possibile (ad es. in casa). Se acqua e sapone non sono disponibili (ad es. in luoghi pubblici), si consiglia l'uso di soluzioni o gel idroalcolici. È stato dimostrato che queste soluzioni inattivano efficacemente il virus SARS-CoV-2 in 30 secondi (Kratzel, 2020) e, se non disponibili commercialmente, possono essere fatte facilmente in casa utilizzando una [formulazione raccomandata dall'OMS](#). L'igiene delle mani ha l'ulteriore vantaggio di prevenire le infezioni da molti altri patogeni respiratori. Sfortunatamente, sia l'acqua per il lavaggio delle mani che le soluzioni idroalcoliche spesso non sono disponibili in contesti poveri di risorse (Schmidt, 2020)

Distanziamento fisico / sociale ed evitare le condizioni di affollamento

Distanziamento fisico significa mantenere una distanza di sicurezza dagli altri. Il termine viene spesso confuso con il più comune "**distanziamento sociale**", che significa ridurre il più possibile i contatti sociali restando a casa e lontano dagli altri, per prevenire la diffusione del COVID-19.

È stato dimostrato in modo inequivocabile che il distanziamento sociale riduce la diffusione della SARS-CoV-2. A Wuhan e Shanghai, i contatti giornalieri sono stati ridotti di 7-8 volte durante il periodo di distanziamento sociale, con la maggior parte delle interazioni limitate alla famiglia (Zhang J 2020b, Du Z 2020). Il distanziamento sociale può essere una scelta individuale ma viene solitamente imposto dalle autorità sanitarie durante i "Lockdowns". Approfondiremo le questioni specifiche relative al distanziamento sociale ed il lockdown nelle sezioni seguenti.

Con la fine delle limitazioni nei movimenti e la ripresa delle attività economiche e sociali, il distanziamento fisico nei luoghi pubblici diventerà un elemento fondamentale della vita quotidiana e una misura essenziale per ridurre la diffusione della SARS-CoV-2. Tenere una distanza di sicurezza dagli altri sembra una semplice raccomandazione, ma definire ciò che può essere considerato una "distanza di sicurezza" è in realtà piuttosto complicato. In una recente metanalisi (Chu, 2020), gli autori hanno stimato che il rischio di essere infettati da SARS-CoV-2 è ridotto al 13% per coloro che si trovano ad 1 m, ridotto

ulteriormente a solo il 3% oltre quella distanza. Sulla base di questa evidenza, l'OMS e l'ECDC raccomandano una distanza interpersonale minima di 1 m, sebbene altre agenzie sanitarie e paesi suggeriscano 1,5 m (Australia, Germania), 1,8 m (CDC USA) o anche 2 metri (Canada, Cina, Regno Unito). (BBC News, 2020)

Alcuni autori suggeriscono che anche 2 metri potrebbero non essere sufficienti e che la "sicurezza" dipenda da molteplici fattori legati sia all'individuo che all'ambiente circostante. Questi possono comprendere la carica virale infettante, la durata dell'esposizione, il numero di individui presenti, ambienti interni rispetto a quelli esterni, il livello di ventilazione e se si indossano le mascherine. (Qureshi 2020, Jones 2020). In condizioni di affollamento, compresi i trasporti pubblici (ad es. treni, autobus, metropolitane) dove il distanziamento fisico è spesso impossibile, l'uso di una mascherina protettiva sta diventando sempre più obbligatorio.

Type and level of group activity	Low occupancy			High occupancy		
	Outdoors and well ventilated	Indoors and well ventilated	Poorly ventilated	Outdoors and well ventilated	Indoors and well ventilated	Poorly ventilated
Wearing face coverings, contact for short time						
Silent	Low	Low	Low	Low	Low	High
Speaking	Low	Low	Low	Low	Low	High
Shouting, singing	Low	Low	High	High	High	High
Wearing face coverings, contact for prolonged time						
Silent	Low	Low	High	Low	High	High
Speaking	Low	Low	High	High	High	High
Shouting, singing	Low	High	High	High	High	High
No face coverings, contact for short time						
Silent	Low	High	High	High	High	High
Speaking	Low	High	High	High	High	High
Shouting, singing	High	High	High	High	High	High
No face coverings, contact for prolonged time						
Silent	Low	High	High	High	High	High
Speaking	High	High	High	High	High	High
Shouting, singing	High	High	High	High	High	High

Risk of transmission
 Low ■ Medium ■ High ■

* Borderline case that is highly dependent on quantitative definitions of distancing, number of individuals, and time of exposure

Source: Jones NR, et al. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? BMJ. 2020 Aug 25;370:m3223.

Parla a bassa voce, non urlare (o cantare)!

Tradizionalmente, le goccioline visibili prodotte durante la tosse e gli starnuti sono considerate i principali vettori dei virus respiratori. Solo di recente è emerso che anche il parlare normalmente produce grandi quantità di parti-

celle che sono troppo piccole per essere visibili, ma abbastanza grandi da trasportare una varietà di patogeni respiratori trasmissibili e che possono rimanere sospese nell'aria più a lungo. La velocità di emissione di queste particelle durante una conversazione normale è positivamente correlata con il volume (ampiezza) della vocalizzazione, variando da circa 1 a 50 particelle al secondo (da 0,06 a 3 particelle per cm³), e questo indipendentemente dalla lingua parlata (che sia inglese, spagnolo, mandarino, o arabo) (Asadi 2019). Tuttavia, un piccolo numero di individui si comporta come “superemettitori nel parlare”, rilasciando costantemente molte più particelle rispetto ai loro simili.

Questi dati possono aiutare a spiegare il verificarsi di alcuni eventi di super-diffusione (ad es. cori, feste e festival, macelli, eventi sportivi, celebrazioni religiose, riunioni di famiglia, ecc.) che sono sproporzionatamente responsabili di focolai di COVID-19 (vedere la sezione Epidemiologia). Mentre la ricerca continuerà a studiare gli eventi di super-diffusione, le persone dovrebbero attenersi ad una semplice regola: **indipendentemente dalla distanza fisica, cercate di parlare a bassa voce, non urlate (o cantate a squarciagola)!!**

Igiene domestica

Vari studi suggeriscono la possibilità di una trasmissione di SARS-CoV-2 da aerosol e fomi, dato che il virus può rimanere vitale e infettivo negli aerosol per ore e su alcune superfici fino ad alcuni giorni (Doremalen 2020, Chin 2020). Sebbene la trasmissione di SARS-COV-2 da superfici contaminate non sia stata chiaramente documentata, le tradizionali buone misure di igiene domestica come la pulizia di pavimenti e mobili, il mantenimento di una buona ventilazione della casa e la disinfezione generale di oggetti di uso frequente (ad es. maniglie di porte e finestre, superfici della cucina e della preparazione del cibo, superfici del bagno, servizi igienici e rubinetti, schermi del telefonino, tastiere di computer e superfici di lavoro) sono raccomandati per prevenire la trasmissione, in particolare dove siano presenti casi di COVID-19 confermati o sospetti. (CDC 2020, WHO 2020)

Il SARS-COV-2 è sensibile ai raggi ultravioletti e al calore. Il calore prolungato a 56° C per 30 minuti, alcol al 75%, i disinfettanti contenenti cloro, i disinfettanti al perossido di idrogeno e il cloroformio possono tutti inattivare efficacemente il virus. Anche i comuni detersivi e l'ipoclorito di sodio (varechina) possono essere utilizzati efficacemente. Per evitare il rischio di avvelenamento, i disinfettanti devono essere utilizzati alle concentrazioni raccomandate, indossando DPI appropriati, e non si devono mai miscelare. Il CDC statunitense ha segnalato un aumento importante delle chiamate ai centri antiveleni nel

marzo 2020 associato a un uso improprio di detergenti e disinfettanti; molti casi riguardavano bambini di età <5 anni. (MMWR 2020)

Chemioprofilassi (non ancora disponibile!)

In futuro, farmaci antivirali potranno forse essere utilizzati per ridurre la diffusione virale nei casi sospetti e come trattamento profilattico dei contatti. Per ora, purtroppo, tali farmaci non sono disponibili.

Prevenzione a livello comunitario / sociale

Test diffusi, quarantena e tracciamento intensivo dei contatti

Tedros Adhanom Ghebreyesus non le ha forse azzeccate tutte sulla pandemia di SARS-CoV-2, ma aveva certamente ragione quando ha raccomandato: “**Test, test, test!**” (OMS, 16 marzo 2020). In effetti, le attività di identificazione e diagnosi dei casi sospetti, l’isolamento e la cura di quelli confermati, il rintracciamento, il test e la quarantena dei contatti stretti sono elementi essenziali nel cercare di spezzare la catena di trasmissione in qualsiasi epidemia. Hanno funzionato bene, ad esempio, nella risposta all’epidemia di SARS del 2003 e molti paesi asiatici li hanno applicati con successo anche per la COVID-19 (Li 2020, Lam 2020, Park 2020). L’esperienza della Corea del Sud è stata ben riassunta in questo articolo su [The Guardian](#).

Tuttavia, nonostante la disponibilità tempestiva di un **sensibile test PCR** per SARS-COV-2 (Sheridan 2020), molti paesi (in Europa ed altrove) sono stati colti di sorpresa. Essendo impreparati, hanno inizialmente faticato a fornire sufficienti capacità di test, isolamento e tracciamento dei contatti per tenere il passo con il ritmo di diffusione della SARS-COV-2. In Italia, la scarsa capacità diagnostica ha portato a limitare i test PCR ai soli pazienti sintomatici, lasciandosi così sfuggire molti casi asintomatici. Altri paesi, come la Germania, hanno fatto meglio nella diagnosi, ma attuare il tracciamento dei contatti si è rivelato difficile ovunque quando l’epidemia ha raggiunto il suo apice, a causa del periodo di incubazione relativamente lungo e dell’elevato numero di potenziali contatti di casi asintomatici.

Garantire capacità di test sufficienti insieme allo sviluppo di nuovi test diagnostici rapidi (vedere la sezione sulla Diagnosi), sarà essenziale per poter affrontare i futuri focolai di COVID-19 o la temuta “seconda ondata” di infezioni. Strategie avanzate con test PCR di campioni aggregati (pooled samples) (Mallapaty 2020) e l’**utilizzo di campioni di saliva** al posto dei tamponi nasofaringei possono facilitare il compito consentendo il test rapido di un gran numero di persone, come ha fatto per esempio la Cina **riuscendo a testare**

tutta la popolazione di Wuhan (più di 10 milioni di persone) in meno di 2 settimane.

L'isolamento (la separazione delle persone malate o infette dagli altri) e la **quarantena** (la limitazione delle attività o la separazione di persone che non sono malate, ma che possono essere state esposte a un agente infettivo o ad una malattia) sono misure essenziali per ridurre la diffusione di COVID-19. A meno che un paziente non sia ricoverato in ospedale, la quarantena e l'isolamento vengono solitamente effettuate a domicilio o in strutture dedicate come alberghi, dormitori o altre strutture di isolamento di gruppo. (CDC 2020) Data l'incertezza sull'infettività dell'individuo sospetto, le misure preventive sono simili sia per l'isolamento dei casi confermati che per la quarantena dei contatti. In pratica, la persona deve rimanere a casa o nella struttura ed evitare contatti non essenziali con altre persone, compresi i membri della famiglia, per un determinato periodo di tempo al fine di evitare la diffusione dell'infezione.

La lunga incubazione e l'elevata infettività pre-sintomatica della COVID-19 mette particolarmente a rischio i familiari di individui infetti (Little 2020). Il tasso di infezione riscontrato nei membri della famiglia di un caso confermato varia tra l'11% e il 32% (Bi Q 2020, Wu J 2020). Queste differenze sono probabilmente dovute a diverse misure di isolamento attuate all'interno delle case. Idealmente, le persone in isolamento dovrebbero avere accesso a una camera da letto (e un bagno) separati, a dispositivi di protezione individuale (DPI) e non dovrebbero avere contatti con persone ad alto rischio di una grave forma di COVID-19.

Il periodo di isolamento e quarantena necessario prima che i casi sospetti o confermati possano essere considerati non più infettivi rimane controverso. Inizialmente, il requisito per un caso confermato era di essere clinicamente guarito e di avere due risultati RT-PCR negativi su campioni sequenziali prelevati a distanza di almeno 24 ore. (WHO 2020) Questo secondo criterio si è rivelato di difficile applicazione nei paesi con capacità diagnostiche limitate ed anche quando i test sono disponibili, alcuni pazienti possono continuare ad avere risultati PCR positivi o discordanti per settimane o mesi dopo la cessazione dei sintomi, obbligandoli a periodi di isolamento prolungati.

Criteri dell'OMS aggiornati sono stati pubblicati a maggio 2020. Sulla base di dati che mostrano la rarità della presenza di virus vitali dopo 9 giorni dall'insorgenza dei sintomi, (Cevic 2020) la nuova raccomandazione è di limitare il periodo di isolamento a:

- per i pazienti sintomatici, 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, più almeno 3 giorni aggiuntivi senza sintomi.
- per i casi asintomatici, 10 giorni dopo il test positivo per SARS-CoV-2.

Tuttavia, diversi paesi, (ad esempio l'Italia), continuano ad applicare i criteri precedenti compreso la negatività del test, il che può comportare che l'individuo venga tenuto in isolamento per diverse settimane o addirittura mesi.

Il periodo di quarantena consigliato per i contatti e per i viaggiatori non è cambiato e rimane fissato a 14 giorni.

Il tracciamento dei contatti può essere efficace nel ridurre il rischio di diffusione del virus ([Keeling 2020](#)), ma è un esercizio complesso e richiede molto risorse. È più efficace nelle fasi iniziali dell'epidemia, **prima che ci sia una trasmissione comunitaria sostenuta**. Se i casi aumentano notevolmente, identificare e monitorare tutti i potenziali contatti utilizzando solo le risorse di salute pubblica diventa quasi impossibile e diventano necessarie misure aggiuntive come il distanziamento, le mascherine e blocchi localizzati dei movimenti e delle attività ([Cheng 2020](#)). L'OMS ha pubblicato una **guida dettagliata sul tracciamento dei contatti per COVID-19** e recentemente sono stati suggeriti approcci alternativi di tracciamento che possono ridurre le risorse umane e materiali necessarie. ([ECDC, aprile 2020](#))

Come affermato da diversi autori, ([Steinbrook 2020](#), [Salathé 2020](#)) nei paesi che sono riusciti a tenere sotto controllo la pandemia con il lockdown, un passo indispensabile prima della "riapertura" della società è avere sufficienti capacità di test e di tracciamento dei contatti al fine di contenere con successo i focolai che inevitabilmente si verificheranno quando le restrizioni sociali vengono rimosse o allentate. I prossimi mesi invernali ci mostreranno quali paesi avranno applicato questa importante lezione.

App di monitoraggio

I dati dei telefoni cellulari rivelano dettagli sorprendenti sui movimenti della popolazione. Secondo un'analisi di Orange, un operatore telefonico francese, i dati dei suoi abbonati hanno rivelato che il 17% degli abitanti di Parigi ([Métropole du Grand Paris](#), 7 milioni di persone) ha lasciato la regione parigina tra il 13 e il 20 marzo - poco prima e subito dopo l'attuazione delle misure di blocco francesi ([Le Monde](#), 4 aprile 2020). Ancora una volta, i dati sui telefoni cellulari di individui in partenza o in transito nella prefettura di Wuhan tra il 1° gennaio ed il 24 gennaio 2020 hanno mostrato che la distribuzione del flusso di popolazione da Wuhan aveva previsto con precisione la frequenza

relativa e la distribuzione geografica delle infezioni da SARS-CoV-2 in tutta la Cina fino al 19 Febbraio 2020 (Jia JS 2020).

Numerosi paesi hanno cercato di utilizzare la potenzialità degli smartphone per indirizzare e mettere a punto misure per contenere la diffusione della pandemia (Oliver 2020). Oltre alla diffusione di messaggi di informazione e prevenzione sulla COVID-19, è stato ampiamente promosso l'uso dello smartphone a supporto del tracciamento dei contatti. Questo sistema di tracciamento dei contatti (meglio denominato "notifica di esposizione") userebbe in pratica un'applicazione specifica per rilevare se il telefono si è trovato a distanza ravvicinata da un altro telefono di una persona diagnosticata con SARS-COV-2 e quindi potenzialmente infettivo. L'app quindi invierà un messaggio di avviso, invitando il proprietario a richiedere assistenza medica, auto-isolarsi ed effettuare il test.

La messa in opera di queste applicazioni di tracciamento ha affrontato diversi ostacoli, inclusa la necessità di una interoperabilità tra le diverse piattaforme (Google, Apple) e tra i vari paesi (sfortunatamente, ogni paese europeo ha sviluppato la propria app); la possibilità di allarmi falsi positivi; e la necessità, per essere veramente efficace, che la maggioranza della popolazione scarichi e attivi regolarmente l'app. Inoltre, per preservare la privacy degli utenti, si sono dovute adottare soluzioni tecniche meno performanti (ad es. sistemi di raccolta dati decentralizzati con i dati personali memorizzati solo sul telefono rispetto ai database centralizzati; preferenza per una connessione Bluetooth meno accurata rispetto alla geolocalizzazione GPS; decisione volontaria del paziente sulla condivisione dei dati; garanzia di un'archiviazione limitata nel tempo dei dati raccolti, ecc.) Come conseguenza, in giugno l'autorità sanitaria norvegese ha dovuto [cancellare tutti i dati raccolti tramite la sua app di tracciamento dei contatti Covid-19](#) e sospenderne l'ulteriore utilizzo a seguito di una sentenza dell'autorità norvegese per la protezione dei dati personali.

A pochi mesi dalla loro introduzione, la maggior parte delle app di monitoraggio COVID-19 non è riuscita a funzionare come previsto. In quasi tutti i paesi solo una piccola percentuale della popolazione ha scaricato l'app (solo Qatar, Israele, Australia, Svizzera e Turchia hanno visto un [download al di sopra della soglia minima del 15%](#) della popolazione) e probabilmente ancora meno persone la attivano regolarmente. Inoltre, il successo di un'applicazione di tracciamento non dovrebbe essere misurato dal numero di download ma dal numero di contatti rilevati, che finora sono stati [relativamente molto pochi](#) (a causa di problemi di privacy, il numero totale di contatti rilevati non è disponibile nei paesi in cui l'informazione è decentralizzata).

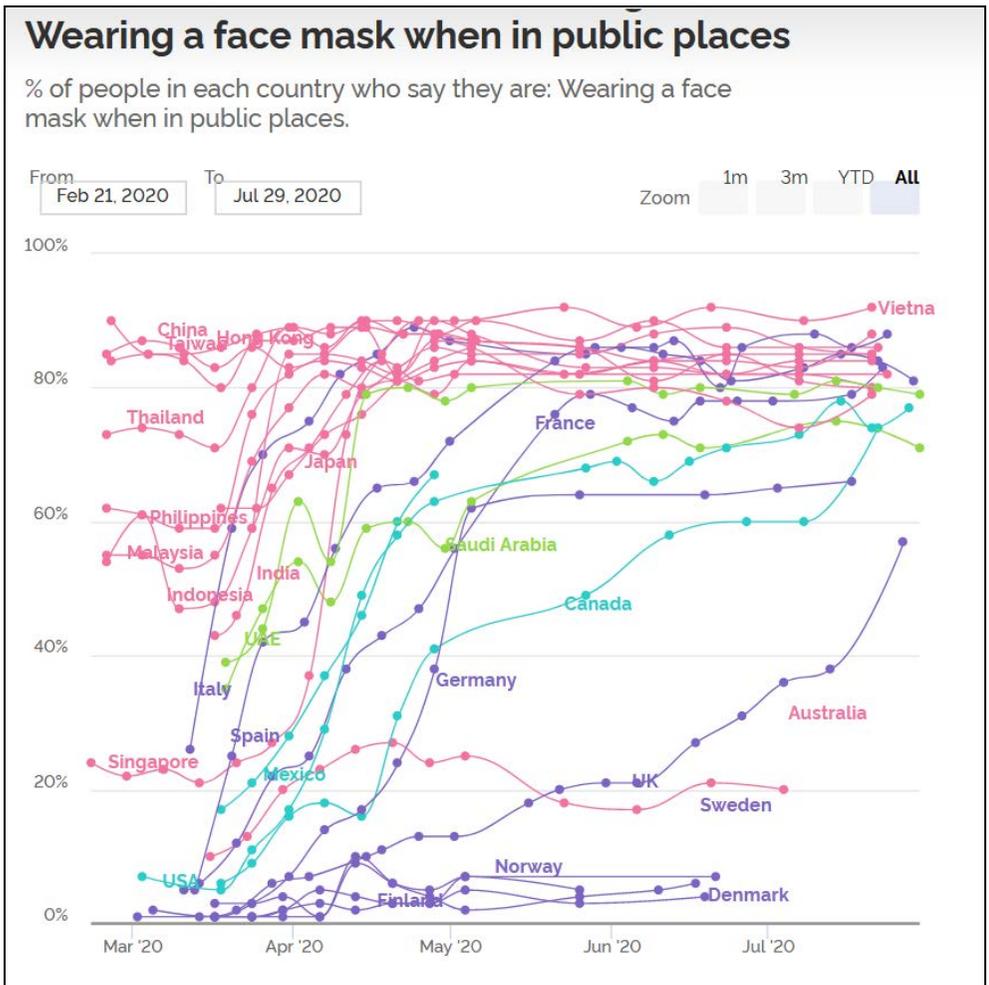
È possibile che con ulteriori miglioramenti queste applicazioni di tracciamento possano diventare più efficienti ed efficaci in futuro, anche se probabil-

mente saranno sempre solo un supporto piuttosto che un sostituto del tradizionale sistema di tracciamento “manuale” dei contatti.

Uso obbligatorio di maschere per il viso

Indossare una maschera per proteggere sé stessi e gli altri dall'infezione da SARS-COV-2 può essere considerata una scelta individuale (vedi sopra). Tuttavia, al 6 maggio 2020, [più di 120 paesi avevano reso obbligatorio l'uso della mascherina](#) in alcuni ambienti come misura preventiva collettiva di salute pubblica. Le situazioni di uso obbligatorio possono variare da “ovunque in pubblico” a solo i luoghi pubblici chiusi, ai trasporti pubblici, negozi, luoghi di lavoro, scuole, ecc. In genere, solo i bambini e le persone con difficoltà respiratorie sono esentati dall'uso obbligatorio di maschere facciali. ([US CDC 2020](#), [WHO 2020](#), [ECDC 2020](#)) In ogni caso, il numero globale di persone che indossano regolarmente mascherine in pubblico è aumentato vertiginosamente, raggiungendo un picco del 80-90% della popolazione nella maggior parte dei [paesi dell'Asia, ma anche in Italia, Francia e Spagna](#). Non senza sorpresa, l'accettazione delle mascherine è aumentata al punto da essere ridefinita come un [articolo di moda](#).

Come mostrato nel grafico, le autorità sanitarie asiatiche hanno imposto l'uso di mascherine in pubblico fin dalle prime fasi della pandemia, il che può aver contribuito alla riduzione della diffusione e al forte calo delle infezioni. In molte altre parti del mondo, consigli contrastanti con informazioni fuorvianti o incomplete sull'utilità delle mascherine hanno causato molta confusione nella popolazione e l'adozione ritardata di questa misura preventiva. Inoltre, un [crescente movimento “no-Masks”](#) ha acquisito slancio, organizzando manifestazioni in diversi paesi. In ogni caso, poiché le nuove infezioni hanno ricominciato ad aumentare dopo la riapertura estiva, i requisiti obbligatori delle mascherine sono stati nuovamente introdotti in molti paesi europei e stanno diventando la norma nella maggior parte dei luoghi pubblici.



Source: [YouGov.com](https://www.yougov.com) (Percentuale degli abitanti in ogni paese che affermano di portare una mascherina nei luoghi pubblici)

Divieto di raduni di massa

Riconoscendo il loro ruolo potenziale nel creare focolai esplosivi di infezioni da SARS-COV-2, (McCloskey 2020, Ebrahim 2020) la maggior parte dei paesi ha bandito a livello nazionale i raduni di massa come eventi sportivi e culturali, concerti, celebrazioni religiose, comizi e manifestazioni politiche, ecc. Vari **eventi di rilevanza internazionale** sono stati annullati o posticipati, inclusi i Giochi Olimpici di Tokyo 2020, il campionato di calcio Euro 2020, le gare del Gran Premio di Formula 1, l'Eurovision Song Contest 2020, il Salone dell'Auto

di Ginevra 2020, gli eventi della Settimana Santa a Roma, il pellegrinaggio alla Mecca e molti altri.

Al momento non è chiaro in quali condizioni gli eventi culturali che richiedono la vicinanza di molti spettatori (ad es. cinema, teatro, opera, ecc.), le cerimonie religiose, le manifestazioni politiche e altri eventi sociali con la presenza contemporanea di un gran numero di persone in uno spazio ristretto e chiuso (discoteche, bar, ecc.) possano riprendere senza il rischio di provocare un focolaio da superdiffusione del virus. La riapertura limitata di questi locali durante le vacanze estive è stata associata recentemente ad una recrudescenza della diffusione del virus osservata in Grecia, Spagna, Francia ed Italia. La maggior parte degli eventi sportivi è ripresa, ma senza la presenza del pubblico. L'OMS ha recentemente pubblicato delle [raccomandazioni per le riunioni di massa nel contesto della COVID-19](#). A meno che non si arrivi a ridurre in modo significativo il rischio di diffusione del SARS-COV-2, è probabile che il rinvio o l'annullamento di questi grandi eventi continui nei mesi a venire.

Blocchi o chiusure localizzate o generalizzate

I blocchi (“Lockdowns” o “ordini di restare a casa”) sono restrizioni obbligate dei movimenti di una intera popolazione, ordinati da un'autorità governativa per sopprimere o ridurre l'impatto di un'epidemia o di una pandemia. Differiscono dalla quarantena in quanto si richiede che tutti i residenti restino a casa, ad eccezione di coloro che sono coinvolti in attività essenziali, mentre la quarantena è solitamente limitata alle persone sospettate di essere infette. Con il lockdown si ottiene una forma di distanziamento sociale obbligatoria, limitando per legge la maggior parte delle forme di aggregazione sia lavorative che sociali, educative o ludiche.

Chiusure e distanziamento sociale sono stati usati per secoli nella lotta contro le epidemie, come notoriamente illustrato nel Decamerone del Boccaccio dove si descrivono le storie raccontate da un gruppo di giovani rifugiatisi in una villa fuori Firenze per sfuggire all'epidemia di “Peste Nera” del 1348. Tuttavia, le chiusure generalizzate del 2020 che hanno chiesto a [quasi 4 miliardi di persone in 90 paesi di rimanere a casa](#) sono state senza precedenti nella storia dell'umanità. (vedi anche Cronologia) Per la prima volta, si è imposta prima la chiusura di un'intera città di 10 milioni di abitanti (Wuhan), poi di 60 milioni di persone in tutta la provincia di Hubei, infine a un'intera nazione (l'Italia, seguita dalla maggior parte degli altri Paesi europei.) Sebbene i paesi abbiano optato per misure di confinamento più (Cina) o meno (Europa) severe, le chiusure sono state chiaramente efficaci nel ridurre un tasso di infezione ipotizzato del 60% al 70% a meno del 10%. (Cowling 2020)

Quanto possono essere rigide tali misure è stato dimostrato a Hong Kong (Normile 2020). La ricetta: ricoverare in ospedale tutti coloro che risultano positivi, indipendentemente dal fatto che abbiano sintomi, ed ordinare due settimane di auto-quarantena a tutti i contatti stretti con l'uso di braccialetti elettronici, ecc. Un sito web mostra persino dove si trovano in ogni momento tutte le persone infette ad Hong Kong: <http://chp-dashboard.geodata.gov.hk/covid-19/en.html>. Misure così rigorose possono essere molto efficaci ma non sarebbero accettabili o realizzabili nella maggior parte dei paesi. In effetti, uno dei limiti delle chiusure è che non possono mai essere complete al 100%. Le persone occupate nei servizi essenziali (ad es. sanità, sicurezza, trasporti, comunicazioni, produzione e consegna del cibo, ecc.) dovranno essere autorizzate a muoversi e lavorare, e le persone malate dovranno comunque poter continuare ad accedere ai servizi sanitari.

Le chiusure generalizzate di tutte le attività non essenziali sono misure drastiche di prevenzione, con un forte impatto su tutta la popolazione sana al fine di ridurre il rischio di trasmissione da un gruppo limitato di individui potenzialmente infettivi. (Hsiang 2020) I lockdown impongono inoltre un grave onere economico e sociale alle popolazioni colpite, limitando a volte anche l'accesso alla prevenzione e al trattamento per altre patologie. (Charlesworth 2020) Vari autori (Marshall 2020, Pierce 2020, Williams 2020, Galea 2020) hanno posto l'accento sull'impatto combinato della pandemia, del distanziamento sociale e delle chiusure sulla salute mentale della popolazione. Inoltre, mettere in atto chiusure generalizzate nei paesi a basso reddito è molto difficile. Le persone che lavorano nell'economia informale senza benefici e paracaduti sociali potrebbero essere costrette a scegliere tra il rischio di infezione da COVID-19 e il rischio di ricadere nella povertà assoluta e nella fame. (ILO 2020)

In realtà, la disponibilità di test, l'isolamento e le quarantene uniti a modifiche dei comportamenti individuali della popolazione (distanziamento fisico, uso di mascherine, igiene delle mani) - che hanno un impatto sociale ed economico meno dirimente - possono essere sufficienti per contenere in modo significativo la COVID-19 se applicati ampiamente e in modo coerente (Cowling 2020). In sintesi, più si riescono a controllare gli infetti e rintracciare ed isolare i loro contatti stretti, meno restrizione si devono imporre a tutti i non infetti.

Si spera che i vari paesi abbiano imparato la lezione e, essendo meglio preparati, possano evitare in futuro la necessità di chiusure generalizzate per rispondere alla COVID-19 (ed altre epidemie). Tuttavia, fino a quando un vaccino efficace non sarà disponibile, chiusure temporanee localizzate saranno probabilmente ancora necessarie nella lotta contro questa pandemia.

Restrizioni dei viaggi / chiusura delle frontiere

È risaputo da tempo come i viaggi terrestri, marittimi e aerei possono essere vie efficienti e rapide per la diffusione internazionale di un virus pandemico. (Hufnagel 2004, Hollingsworth 2007) Le condizioni per la limitazione dei movimenti di persone e merci tra paesi in caso di emergenza sanitaria sono quindi previste e regolamentate dal Regolamento Sanitario Internazionale, adottato da tutti gli stati membri dell'OMS nel 2005 (IHR 2005).

Al 18 giugno 2020, quasi la totalità (191) dei paesi hanno adottato alcune **misure che limitano il movimento delle persone dall'inizio della pandemia COVID-19**. Le misure variano dal controllo dell'ingresso nel territorio di uno Stato o il controllo dei movimenti all'interno di un territorio, e comprendono la chiusura parziale o totale delle frontiere (161 paesi) e la sospensione dei voli internazionali (154 paesi).

Come sottolineato da alcuni autori (Habibi 2020), queste misure violano l'IHR 2005, in quanto non sembrano fondate su "principi scientifici, prove scientifiche o raccomandazioni dell'OMS" come richiesto dall'IHR. (WHO 2005) Questa posizione si basa su diversi studi scientifici che hanno mostrato come l'imposizione di divieti di viaggio e chiusure delle frontiere abbiano una efficacia limitata nel rallentare l'introduzione e la diffusione di un virus epidemico o pandemico (come l'influenza o Ebola) e possano essere potenzialmente dannosi e persino controproducenti. (Brownstein 2006, Mateus 2014, Poletto 2014)

In effetti, le diffuse restrizioni ai viaggi e la chiusura delle frontiere **non hanno impedito alla SARS-COV-2 di diffondersi** rapidamente a quasi tutti i paesi del pianeta (vedere la sezione sull'epidemiologia). Nonostante l'Italia sia stata la prima nazione in Europa a imporre **un divieto di volo dalla Cina**, è risultata comunque il primo paese europeo a far fronte ad una grave epidemia di COVID-19. L'Australia ha imposto un divieto totale di viaggio a partire dal 24 marzo che ha inizialmente bloccato la diffusione del virus ma non ha impedito a cittadini australiani di ritorno e guardie scarsamente addestrate di infrangere le regole della quarantena e causare **la grave epidemia in corso a Melbourne**.

Uno dei motivi per cui i divieti di viaggio sono spesso inefficaci è che non si può impedire a tutti di entrare in un paese. Molte categorie di persone (ad es. i cittadini, i residenti a lungo termine, i diplomatici, gli equipaggi di aerei o navi, il personale sanitario, a volte uomini d'affari, etc.) sono solitamente esentate e possono viaggiare in base ad accordi nazionali o internazionali. Altri (ad es. migranti illegali) possono attraversare i confini in modo clandestino.

Alcuni autori hanno pure sottolineato come i divieti di viaggio e le chiusure delle frontiere possono limitare il movimento di attrezzature e forniture sanitarie essenziali (ad es. medicinali, DPI, reagenti e attrezzature per diagnostica) e del personale medico, necessari in particolare per i paesi con risorse limitate (Devi 2020). Altri suggeriscono che la diagnosi precoce, il lavaggio delle mani, l'autoisolamento e la quarantena domestica saranno probabilmente più efficaci delle restrizioni di viaggio nel mitigare questa pandemia. (Chinazzi 2020)

D'altro canto, il [danno economico procurato dai divieti di viaggio](#) è stato considerevole. Le attività di compagnie aeree, aeroporti, agenti di viaggio, hotel e resort si sono praticamente interrotte al culmine della pandemia. Eurocontrol ha registrato un calo del 90% dei passeggeri aerei in Europa alla fine di aprile; il dato è migliorato con la riapertura delle frontiere ma a metà luglio era ancora al -50% rispetto al 2019. A maggio, [l'Organizzazione mondiale del turismo delle Nazioni Unite](#) (UNWTO) ha stimato una potenziale perdita economica per l'industria del turismo in tutto il mondo fra i 910 miliardi e 1,2 trilioni di dollari, con 100-120 milioni di posti di lavoro a rischio.

Come per le chiusure generalizzate, i divieti di viaggio e le chiusure delle frontiere sono misure drastiche di prevenzione e possono risultare in un erroneo e pericoloso senso di sicurezza nella popolazione e nelle autorità. Sebbene possano essere parzialmente efficaci (almeno inizialmente) nel rallentare l'introduzione di un agente patogeno, finiranno per essere violati in un modo o nell'altro. Il loro impatto sulla vita di molte persone, sull'economia e sul commercio è sostanziale e rigorose misure di screening e quarantena possono essere altrettanto efficaci nell'evitare la trasmissione del virus da parte di casi importati. È probabile che quando i paesi impareranno gestire il rischio della COVID-19 in modo più efficiente ed efficace, i viaggi internazionali potranno finalmente riprendere in un contesto sicuro.

Contenere o mitigare la COVID-19?

Gli interventi di sanità pubblica per controllare un focolaio o un'epidemia possono mirare a raggiungere due obiettivi separati ma collegati tra loro (Zhang 2020, OECD 2020):

- **Contenere** la diffusione dell'agente patogeno minimizzando il rischio di trasmissione da individui infetti a non infetti, arrivando eventualmente alla soppressione completa della trasmissione e ponendo fine all'epidemia.
- **Mitigare** l'impatto epidemico rallentando la diffusione della malattia e proteggendo le persone a rischio. Pur non fermando totalmente la

diffusione dell'epidemia, questo permette un “appiattimento della curva epidemica” e una riduzione del carico di malattia, evitando un picco di domanda di assistenza sanitaria. Nel caso di un nuovo patogeno emergente, questo permette anche di guadagnare tempo per la ricerca di trattamenti o vaccini efficaci. (Djidjou-Demasse 2020)

Le **strategie di contenimento** si basano molto sull'identificazione dei casi e sul tracciamento, l'isolamento e la quarantena dei contatti. Di solito vengono applicate con maggior successo nelle fasi iniziali di un'epidemia, quando il numero di casi è ancora gestibile dal sistema sanitario. (Hellewell 2020) Quando le misure di contenimento diventano insufficienti o sono applicate tardivamente, **mitigare** l'impatto dell'epidemia diventa l'unica opzione, di solito attraverso l'imposizione di misure preventive generalizzate come la chiusura delle attività non essenziali, il distanziamento sociale, l'uso obbligatorio di mascherine o il lockdown. (Parodi 2020, Walker 2020)

Nei primi mesi della pandemia da COVID-19, vari paesi (Cina, Vietnam, Corea del Sud, Australia, Nuova Zelanda) hanno dimostrato come l'attuazione di un pacchetto completo e tempestivo di politiche aggressive di contenimento e mitigazione possa essere efficace nel sopprimere completamente l'epidemia, almeno nel breve termine. Altri paesi (la maggior parte dei paesi europei) non sono stati in grado di sopprimere la trasmissione ma sono riusciti a mitigarne l'impatto e portare la diffusione di SARS-COV-2 a livelli gestibili, mentre in altri la pandemia infuria ancora senza che se ne intraveda per il momento la fine (Stati Uniti, Brasile, la maggior parte dell'America Latina.) Tuttavia, finché il virus continua a diffondersi attivamente in qualsiasi parte del mondo, nessun paese può sentirsi al sicuro (come hanno mostrato i recenti focolai nello Stato di Victoria, in Australia e in Nuova Zelanda).

Conclusione

Mentre la ricerca di un vaccino efficace o di un trattamento antivirale continuano, i paesi stanno ancora faticando nel trovare il giusto mix di misure preventive (e il giusto equilibrio tra le priorità sanitarie, sociali ed economiche) per mettere in atto una risposta efficace alla pandemia della COVID-19.

Trovare il giusto mix preventivo significa identificare quali sono le misure sanitarie più vantaggiose ed efficaci che possono essere generalizzate per ridurre od arrestare la trasmissione del virus. Per ottenere questo risultato, abbiamo bisogno di una migliore comprensione della diffusione del virus e dell'efficacia delle diverse misure preventive. Questo potranno chiarirlo sono ulteriori ricerche e migliori conoscenze scientifiche.

Ma trovare il giusto equilibrio significa anche riconoscere che alcune misure possono essere efficaci, ma a costi sociali, economici, politici, educativi e persino sanitari molto elevati. Queste sono decisioni politiche. Ad esempio, è improbabile che molti paesi europei accetteranno di imporre nuovamente rigidi lockdown generalizzati, chiusure totali delle frontiere o divieti di viaggio. Questi interventi sono semplicemente troppo costosi per la società.

Lo scenario più probabile è che si debba far fronte all'emergere di nuovi focolai o l'accelerazione della diffusione del virus, possibilmente in seguito ad eventi di "superdiffusione" o un allentamento delle misure preventive individuali, con misure di salute pubblica limitate nel tempo e localizzate, misurando la loro efficacia con un migliore monitoraggio della diffusione del virus. Non è l'ideale, non è un "tornare alla normalità", ma in assenza di una "pillola magica" è probabilmente l'opzione migliore disponibile in questo momento per contenere la pandemia.

Referenze

Prevention at the personal level

Good respiratory hygiene/cough etiquette.

- Chavis S, Ganesh N. **Respiratory Hygiene and Cough Etiquette**. Infection Control in the Dental Office 2019; 91-103. Published 2019 Nov 18. Full-text: https://doi.org/10.1007/978-3-030-30085-2_7

Face masks

- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. **Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis**. Lancet. 2020 Jun 1;S0140-6736(20)31142-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32497510>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Meselson M. **Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2**. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):2063. PubMed: <https://pubmed.gov/32294374>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009324>
- Prather KA, Wang CC, Schooley RT. **Reducing transmission of SARS-CoV-2**. Science. 2020 May 27: eabc6197. PubMed: <https://pubmed.gov/32461212>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc6197>

- Chan JF, Yuan S, Zhang AJ, et al. **Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *Clin Infect Dis.* 2020 May 30:ciaa644. PubMed: <https://pubmed.gov/32472679>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa644>
- Howard, J, Huang A, Li Z, et al. **Face Masks Against COVID-19: An Evidence Review.** *Preprints* 2020, 2020040203 (Full-text: <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0203.v2>).
- Renyi Zhang, View ORCID ProfileYixin Li, Annie L. Zhang, View ORCID ProfileYuan Wang, and Mario J. Molina **Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19** *PNAS* June 30, 2020 117 (26) 14857-14863; first published June 11, 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.2009637117>
- Eikenberry SE, Mancuso M, Iboi E, et al. **To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic.** *Infect Dis Model.* 2020 Apr 21;5:293-308. PubMed: <https://pubmed.gov/32355904>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.04.001>. eCollection 2020
- Fikenzler, S., Uhe, T., Lavall, D. *et al.* **Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity.** *Clin Res Cardiol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01704-y>
- **Mask use in the context of COVID-19.** Interim guidance 1 December 2020 [https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak)

Hand Hygiene

- Kwok YL, Gralton J, McLaws ML. **Face touching: a frequent habit that has implications for hand hygiene.** *Am J Infect Control.* 2015 Feb;43(2):112-4. PubMed: <https://pubmed.gov/25637115>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.10.015>
- Kratzel A, Todt D, V'kovski P, et al. **Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 13;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32284092> Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200915>
- Charles W. Schmidt **Lack of Handwashing Access: A Widespread Deficiency in the Age of COVID-19** *Environmental Health Perspectives* 2020 128:6 CID: 064002 <https://doi.org/10.1289/EHP7493>

- Kevin P Fennelly, MD **Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control** Lancet Respir Med 2020 Published Online July 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30323-](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30323-)
- WHO Interim recommendations on obligatory hand hygiene against transmission of COVID-19. 1 April 2020
- Guide to Local Production: WHO-recommended Handrub Formulations

Physical/Social distancing and avoiding crowded conditions

- Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. **Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China.** Science. 2020 Apr 29:eabb8001. PubMed: <https://pubmed.gov/32350060>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>
- Du Z, Xu X, Wang L, et al. **Effects of Proactive Social Distancing on COVID-19 Outbreaks in 58 Cities, China.** Emerg Infect Dis. 2020 Sep;26(9):2267-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32516108>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.201932>
- Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. **Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the post-pandemic period.** Science. 2020 May 22;368(6493):860-868. PubMed: <https://pubmed.gov/32291278>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>
- Alagoz O, Sethi A, Patterson B, et al. **Impact of Timing of and Adherence to Social Distancing Measures on COVID-19 Burden in the US: A Simulation Modeling Approach.** MedRxiv 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.07.20124859> [published Online First: 9th June, 2020]
- WHO **Considerations for public health and social measures in the workplace in the context of COVID-19** Published online 10 May 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/considerations-for-public-health-and-social-measures-in-the-workplace-in-the-context-of-covid-19>
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. **Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** Lancet. 2020 Jun 27;395(10242):1973-1987. PubMed: <https://pubmed.gov/32497510>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Nazrul Islam, Stephen J Sharp, Gerardo Chowell, Sharmin Shabnam, Ichiro Kawachi, Ben Lacey, Joseph M Massaro, Ralph B D'Agostino Sr,

Martin White. **Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries** BMJ 2020; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2743> (Published 15 July 2020)

- Zeshan Qureshi, Nicholas Jones, Robert Temple, Jessica PJ Larwood, Trisha Greenhalgh, Lydia Bourouiba. **What is the evidence to support the 2-metre social distancing rule to reduce COVID-19 transmission?** CEBM, Published Online June 22, 2020. Full-text: <https://www.cebm.net/covid-19/what-is-the-evidence-to-support-the-2-metre-social-distancing-rule-to-reduce-covid-19-transmission/>
- Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JJP, Greenhalgh T, Bourouiba L. **Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19?** BMJ. 2020 Aug 25;370:m3223. PubMed: <https://pubmed.gov/32843355>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3223>

Speak quietly, don't shout (or sing)!

- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. **Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness.** Sci Rep. 2019 Feb 20;9(1):2348. PubMed: <https://pubmed.gov/30787335>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38808-z>

Household hygiene

- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1564-1567. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Alex W H Chin; Julie T S Chu; Mahen R A Perera; Kenrie P Y Hui; Hui-Ling Yen; Michael C W Chan; et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions** Lancet 2020:April 02, 2020DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)
- Radhika Gharpure; Candis M. Hunter; Amy H. Schnall; Catherine E. Barrett; Amy E. Kirby; Jasen Kunz; Kirsten Berling; Jeffrey W. Mercante; Jennifer L. Murphy; Amanda G. Garcia-Williams. **Knowledge and Practices Regarding Safe Household Cleaning and Disinfection for COVID-19 Prevention** — United States, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. May 2020 Early Release / June 5, 2020 / 69

https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6923e2.htm?s_cid=mm6923e2_w

- Chang A, Schnall AH, Law R, et al. **Cleaning and Disinfectant Chemical Exposures and Temporal Associations with COVID-19 - National Poison Data System, United States, January 1, 2020-March 31, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 24;69(16):496-498. PubMed: <https://pubmed.gov/32324720>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6916e1>

Prevention at the community/societal levels

Widespread testing, quarantine and intensive contact tracing

- Sheridan C. **Coronavirus and the race to distribute reliable diagnostics.** Nat Biotechnol. 2020 Apr;38(4):382-384. PubMed: <https://pubmed.gov/32265548>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41587-020-00002-2>
- Li Z, Chen Q, Feng L, et al. **Active case finding with case management: the key to tackling the COVID-19 pandemic.** Lancet. 2020 Jul 4;396(10243):63-70. PubMed: <https://pubmed.gov/32505220>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31278-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31278-2)
- Lam HY, Lam TS, Wong CH, et al. **The epidemiology of COVID-19 cases and the successful containment strategy in Hong Kong-January to May 2020.** Int J Infect Dis. 2020 Jun 21;98:51-58. PubMed: <https://pubmed.gov/32579906>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.057>
- Park YJ, Choe YJ, Park O, Park SY, Kim YM, Kim J, et al. **Contact tracing during coronavirus disease outbreak, South Korea, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Oct [date cited]. <https://doi.org/10.3201/eid2610.201315>
- **Contact tracing for COVID-19: current evidence, options for scale-up and an assessment of resources needed.** ECDC, April 2020
- Salathé M, Althaus CL, Neher R, et al. **COVID-19 epidemic in Switzerland: on the importance of testing, contact tracing and isolation.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 19;150:w20225. PubMed: <https://pubmed.gov/32191813>. Full-text: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20225>. eCollection 2020 Mar 9
- Mallapaty, Smriti. **The mathematical strategy that could transform coronavirus testing.** Nature ; 583(7817): 504-505, 2020 Jul. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02053-6>

Quarantine and isolation of suspected or confirmed cases

- **Discontinuation of Isolation for Persons with COVID-19 Not in Healthcare Settings.** US CDC Interim Guidance Updated July 20, 2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-in-home-patients.html>
- Little P, Read RC, Amlôt R, et al. **Reducing risks from coronavirus transmission in the home—the role of viral load.** BMJ. 2020 May 6;369:m1728. PubMed: <https://pubmed.gov/32376669>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1728>
- Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr 27:S1473-3099(20)30287-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32353347>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- Wu J, Huang Y, Tu C, et al. **Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 May 11:ciaa557. PubMed: <https://pubmed.gov/32392331>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa557>
- **Laboratory testing of human suspected cases of novel coronavirus (nCoV) infection** WHO 10 January 2020 (Interim Guidance) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330374/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.1-eng.pdf>
- **Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation** WHO Scientific Brief, 17 June 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>
- Muge Cevik, Matthew Tate, Oliver Lloyd, Alberto Enrico Maraolo, Jenna Schafers, Antonia Ho **SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: a living systematic review and meta-analysis** medRxiv 2020.07.25.20162107; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.25.20162107>

Test. Treat. Track.

- **Contact tracing in the context of COVID-19: Interim guidance,** WHO 10 May 2020
- Steinbrook R. **Contact Tracing, Testing, and Control of COVID-19—Learning From Taiwan.** JAMA Intern Med. 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356871>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2072>

- Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset.** JAMA Intern Med. 2020 May 1:e202020. PubMed: <https://pubmed.gov/32356867>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- Keeling MJ, Hollingsworth TD, Read JM. **Efficacy of contact tracing for the containment of the 2019 novel coronavirus (COVID-19).** J Epidemiol Community Health. 2020 Jun 23;jech-2020-214051. PubMed: <https://pubmed.gov/32576605>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214051>

Tracking apps

- Jia JS, Lu X, Yuan Y, Xu G, Jia J, Christakis NA. **Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China.** Nature. 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32349120>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2284-y>
- Oliver N, Lepri B, Sterly H, et al. **Mobile phone data for informing public health actions across the COVID-19 pandemic life cycle.** Sci Adv. 2020 Jun 5;6(23):eabc0764. PubMed: <https://pubmed.gov/32548274>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc0764>
- Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. **Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing.** Science. 2020 May 8;368(6491):eabb6936. PubMed: <https://pubmed.gov/32234805>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>

Mandatory face masks

- **Recommendation Regarding the Use of Cloth Face Coverings, Especially in Areas of Significant Community-Based Transmission,** US CDC 2020
- **Considerations for Wearing Masks. Help Slow the Spread of COVID-19.** US CDC, July 2020
- **WHO Advice on the use of masks in the context of COVID-19,** Interim guidance, 5 June 2020
- **European Centre for Disease Prevention and Control. Using face masks in the community.** Stockholm: ECDC; 2020

Ban on mass gatherings

- McCloskey B, Zumla A, Ippolito G, et al. **Mass gathering events and reducing further global spread of COVID-19: a political and public health dilemma.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1096-1099. PubMed: <https://pubmed.gov/32203693>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30681-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30681-4)
- Ebrahim SH, Memish ZA. **COVID-19 - the role of mass gatherings.** Travel Med Infect Dis. 2020 Mar-Apr;34:101617. PubMed: <https://pubmed.gov/32165283>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101617>
- **Key planning recommendations for mass gatherings in the context of the current COVID-19 outbreak,** WHO Interim guidance 29 May 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332235>

Localized and nationwide Lockdowns

- Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, et al. **Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study.** Lancet Public Health. 2020 May;5(5):e279-e288. PubMed: <https://pubmed.gov/32311320>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30090-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6)
- Hsiang, S., Allen, D., Annan-Phan, S. et al. **The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic.** Nature (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2404-8>
- Anita Charlesworth, Toby Watt, Ruth Thorlby. **Early insight into the impacts of COVID-19 on care for people with long-term conditions.** Blog, 21 May 2020 The Health Foundation. <https://www.health.org.uk/news-and-comment/blogs/early-insight-into-the-impacts-of-covid-19-on-care-for-people-with-long-term>
- **Impact of lockdown measures on the informal economy - A summary** ILO Briefing note | 05 May 2020 https://www.ilo.org/global/topics/employment-promotion/informal-economy/publications/WCMS_743534/lang-en/index.htm
- Louise Marshall, Jo Bibby, Isabel Abbs. **Emerging evidence on COVID-19's impact on mental health and health inequalities.** The Health Foundation. Published online on 18 June 2020. <https://www.health.org.uk/news-and-comment/blogs/emerging-evidence-on-covid-19s-impact-on-mental-health-and-health>

- Pierce M, Hope H, Ford T, et al. **Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sample survey of the UK population.** Lancet Psychiatry. 2020 Oct;7(10):883-892. PubMed: <https://pubmed.gov/32707037>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30308-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30308-4)
- Williams SN, Armitage CJ, Tampe T, et al. **Public perceptions and experiences of social distancing and social isolation during the COVID-19 pandemic: a UK-based focus group study** BMJ Open 2020;10:e039334. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039334 <https://bmjopen.bmj.com/content/10/7/e039334>
- Galea S, Merchant RM, Lurie N. **The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention.** JAMA Intern Med. 2020;180(6):817-818. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1562 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2764404>
- Bedford J, Enria D, Giesecke J, et al. **Living with the COVID-19 pandemic: act now with the tools we have.** Lancet. 2020 Oct 8;396(10259):1314-6. PubMed: <https://pubmed.gov/33038947>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32117-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32117-6)

Travel bans/border closures

- Hufnagel L, Brockmann D, Geisel T. **Forecast and control of epidemics in a globalized world.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Oct 19;101(42):15124-9. PubMed: <https://pubmed.gov/15477600>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.0308344101>
- Hollingsworth TD, Ferguson NM, Anderson RM. **Frequent travelers and rate of spread of epidemics.** Emerg Infect Dis. 2007 Sep;13(9):1288-94. PubMed: <https://pubmed.gov/18252097>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid1309.070081>
- **#COVID19 Government Measures Dataset**, ACAPS, 2020
- Habibi R, Burci GL, de Campos TC, et al. **Do not violate the International Health Regulations during the COVID-19 outbreak.** Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):664-666. PubMed: <https://pubmed.gov/32061311>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30373-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30373-1)

- **WHO International Health Regulations, WHA 58.3, 2nd edn.** World Health Organization, Geneva 2005
<https://www.who.int/ihr/9789241596664/en/>
- **Updated WHO recommendations for international traffic in relation to COVID-19 outbreak**, WHO 29 February 2020
- Brownstein JS, Wolfe CJ, Mandl KD. **Empirical evidence for the effect of airline travel on inter-regional influenza spread in the United States.** PLoS Med. 2006 Sep;3(10):e401. PubMed: <https://pubmed.gov/16968115>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030401>
- Mateus ALP, Otete HE, Beck CR, Dolan GP, Nguyen-Van-Tam JS **Effectiveness of travel restrictions in the rapid containment of human influenza: a systematic review.** Bull World Health Organ 2014;92:868–880D doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.13559>
- Poletto C, Gomes MF, Pastore y Piontti A, et al. **Assessing the impact of travel restrictions on international spread of the 2014 West African Ebola epidemic.** Euro Surveill. 2014 Oct 23;19(42):20936. PubMed: <https://pubmed.gov/25358040>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.42.20936>
- Devi S. **Travel restrictions hampering COVID-19 response.** Lancet. 2020 Apr 25;395(10233):1331-1332. PubMed: <https://pubmed.gov/32334692>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30967-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30967-3)
- Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, et al. **The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak** Science24 Apr 2020:395-400
<https://science.sciencemag.org/content/368/6489/395>
- Suau-Sanchez P, Voltés-Dorta A, Cugueró-Escofet N. **An early assessment of the impact of COVID-19 on air transport: Just another crisis or the end of aviation as we know it?** J Transp Geogr. 2020 Jun;86:102749. PubMed: <https://pubmed.gov/32834670>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jtrangeo.2020.102749>
- Mangili A, Gendreau MA. **Transmission of infectious diseases during commercial air travel.** Lancet. 2005 Mar 12-18;365(9463):989-96. PubMed: <https://pubmed.gov/15767002>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71089-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71089-8)
- **Arnold Barnett Covid-19 Risk Among Airline Passengers: Should the Middle Seat Stay Empty?** medrxiv.org doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20143826>

- Browne A, Ahmad SS, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. **The roles of transportation and transportation hubs in the propagation of influenza and coronaviruses: a systematic review.** J Travel Med. 2016 Jan 18;23(1):tav002. PubMed: <https://pubmed.gov/26782122>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/tav002>
- Schwartz KL, Murti M, Finkelstein M, et al. **Lack of COVID-19 transmission on an international flight.** CMAJ. 2020 Apr 14;192(15):E410. PubMed: <https://pubmed.gov/32392504>. Full-text: <https://doi.org/10.1503/cmaj.75015>
- <https://www.weforum.org/agenda/2020/04/covid19-airports-pandemics-public-health/>

Vaccinate for seasonal influenza and for COVID-19 (not yet available)

- Solomon DA, Sherman AC, Kanjilal S. **Influenza in the COVID-19 Era.** JAMA. 2020 Aug 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32797145>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14661>
- Richmond H, Rees N, McHale S, Rak A, Anderson J. **Seasonal influenza vaccination during a pandemic.** Hum Vaccin Immunother. 2020 Jul 31;1-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32735161>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1793713>
- Jaklevic MC. **Flu Vaccination Urged During COVID-19 Pandemic.** JAMA. 2020 Sep 8;324(10):926-927. PubMed: <https://pubmed.gov/32818238>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15444>
- Singer BD. **COVID-19 and the next influenza season.** Sci Adv. 2020 Jul 29;6(31):eabd0086. PubMed: <https://pubmed.gov/32789184>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd0086>
- Rubin R. **What Happens When COVID-19 Collides With Flu Season?** JAMA. 2020 Sep 8;324(10):923-925. PubMed: <https://pubmed.gov/32818229>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15260>
- Maltezou HC, Theodoridou K, Poland G. **Influenza immunization and COVID-19.** Vaccine. 2020 Sep 3;38(39):6078-6079. PubMed: <https://pubmed.gov/32773245>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.058>
- Balakrishnan VS. **In preparation for a COVID-19-influenza double epidemic** Lancet Microbe 2020, Volume 1, ISSUE 5, e199, published:

September 2020. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30130-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30130-0)

- Gostin LO, Salmon DA. **The Dual Epidemics of COVID-19 and Influenza: Vaccine Acceptance, Coverage, and Mandates.** JAMA. 2020 Jul 28;324(4):335-336. PubMed: <https://pubmed.gov/32525519>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10802>
- Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, et al. **Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster.** Microbes Infect. 2020 Jun 16:S1286-4579(20)30094-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32561409>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.016>
- Faury H, Courboulès C, Payen M, et al. **Medical features of COVID-19 and influenza infection: A comparative study in Paris, France.** J Infect. 2020 Aug 14:S0163-4453(20)30551-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32798533>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.017>
- Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. **Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens.** JAMA. 2020 May 26;323(20):2085-2086. PubMed: <https://pubmed.gov/32293646>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
- Paget J, Spreeuwenberg P, Charu V, et al. **Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project.** J Glob Health. 2019 Dec;9(2):020421. PubMed: <https://pubmed.gov/31673337>. Full-text: <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020421>
- Rockman S, Laurie K, Barr I. **Pandemic Influenza Vaccines: What did We Learn from the 2009 Pandemic and are We Better Prepared Now?** Vaccines (Basel). 2020 May 7;8(2):211. PubMed: <https://pubmed.gov/32392812>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/vaccines8020211>
- Thompson MG, Piersen N, Sue Huang Q et al. **Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012-2015.** Vaccine. 2018; 36(39):5916-5925. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.028>
- Ferdinands JM, Gaglani M, Martin ET, et al. **Prevention of Influenza Hospitalization Among Adults in the United States, 2015-2016: Results From the US Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network (HAIVEN).** J Infect Dis. 2019 Sep 13;220(8):1265-

1275. PubMed: <https://pubmed.gov/30561689>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy723>

- Dunning J, Thwaites RS, Openshaw PJM. **Seasonal and pandemic influenza: 100 years of progress, still much to learn.** *Mucosal Immunol.* 2020 Jul;13(4):566-573. PubMed: <https://pubmed.gov/32317736>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0287-5>
- Soo, R., Chiew, C. J., Ma, S., Pung, R., & Lee, V. (2020). **Decreased Influenza Incidence under COVID-19 Control Measures, Singapore.** *Emerging Infectious Diseases*, 26(8), 1933-1935. Full-text: <https://dx.doi.org/10.3201/eid2608.201229>
- Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, et al. **Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Sep 18;69(37):1305-1309. PubMed: <https://pubmed.gov/32941415>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6>
- Itaya T, Furuse Y, Jindai K. **Does COVID-19 infection impact on the trend of seasonal influenza infection? 11 countries and regions, from 2014 to 2020.** *Int J Infect Dis.* 2020 Aug;97:78-80. PubMed: <https://pubmed.gov/32492532>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.088>
- Choe YJ, Lee JK. **The Impact of Social Distancing on the Transmission of Influenza Virus, South Korea, 2020.** *Osong Public Health Res Perspect.* 2020 Jun;11(3):91-92. PubMed: <https://pubmed.gov/32494566>. Full-text: <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.3.07>
- Fong MW, Gao H, Wong JY, et al. **Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings-Social Distancing Measures.** *Emerg Infect Dis.* 2020 May;26(5):976-984. PubMed: <https://pubmed.gov/32027585>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2605.190995>
- Xiao J, Shiu EYC, Gao H, et al. **Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings-Personal Protective and Environmental Measures.** *Emerg Infect Dis.* 2020 May;26(5):967-975. PubMed: <https://pubmed.gov/32027586>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2605.190994>
- Ryu S, Gao H, Wong JY, et al. **Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings-International Travel-Related Measures.** *Emerg Infect Dis.* 2020 May;26(5):961-966.

PubMed: <https://pubmed.gov/32027587>. Full-text:
<https://doi.org/10.3201/eid2605.190993>

- Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, et al. **Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil**. BMJ Evidence-Based Medicine Published Online First: 11 December 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111549>
- Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. **Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA**. medRxiv. 2020 Jun 26:2020.06.24.20129817. PubMed: <https://pubmed.gov/32607525>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>
- Mendelson M. **Could enhanced influenza and pneumococcal vaccination programs help limit the potential damage from SARS-CoV-2 to fragile health systems of southern hemisphere countries this winter?** Int J Infect Dis. 2020 May;94:32-33. PubMed: <https://pubmed.gov/32194236>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.030>

Containment and mitigation of COVID-19

- Xiaoyan Zhang, Yuxuan Wang. **Comparison between two types of control strategies for the coronavirus disease 2019 pandemic**. J Infect Dev Ctries 2020 14(7):6 96-698. doi:10.3855/jidc. 12899
- OECD **Flattening the covid-19 peak: Containment and mitigation policies** Published online 24 March 2020 <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/flattening-the-covid-19-peak-containment-and-mitigation-policies-e96a4226/>
- Joel Hellewell, Sam Abbott, Amy Gimma, Nikos I Bosse, Christopher I Jarvis, Timothy W Russell, James D Munday, Adam J Kucharski, W John Edmunds. **Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts**. Lancet Glob Health 2020; 8: e488-96 Published Online February 28, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7)
- Parodi SM, Liu VX. **From Containment to Mitigation of COVID-19 in the US**. JAMA. 2020;323(15):1441-1442. doi:10.1001/jama.2020.3882
- Walker PGT, Whittaker C, Watson OJ, et al. **The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries**. Science. 2020 Jul 24;369(6502):413-422. PubMed: <https://pubmed.gov/32532802>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc0035>

- Ramses Djidjou-Demasse, Yannis Michalakis, Marc Choisy, Mircea T. Sofonea, Samuel Alizon. **Optimal COVID-19 epidemic control until vaccine deployment.** medRxiv. 2020.04.02.20049189; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20049189>

Environmental hygiene and disinfection

- **Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19**, WHO 16 May 2020
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. **Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents.** J Hosp Infect. 2020 Mar;104(3):246-251. PubMed: <https://pubmed.gov/32035997>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- **Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2**, ECDC, March2020

Hospitals and other health care settings

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- **Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings** ECDC Second update – 31 March 2020
- **US CDC Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings** (Update May 18, 2020)
- Hoe Gan W, Wah Lim J, Koh D. **Preventing intra-hospital infection and transmission of COVID-19 in healthcare workers.** Saf Health Work. 2020 Mar 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32292622> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.03.001>
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: <https://pubmed.gov/32178768>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)

Nursing facilities

- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. **Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2158-2160. PubMed: <https://pubmed.gov/32329972>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758>

Long-term Care Institutions

- Yen MY, Schwartz J, King CC, Lee CM, Hsueh PR; **Society of Taiwan Prevention and Control. Recommendations for protecting against and mitigating the COVID-19 pandemic in long-term care facilities.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Apr 10;53(3):447-53. PubMed: <https://pubmed.gov/32303480>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.003>
- Lai CC, Wang JH, Ko WC, et al. **COVID-19 in long-term care facilities: An upcoming threat that cannot be ignored.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Apr 13;53(3):444-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32303483>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.008>

Workplaces

- **Prevention and Mitigation of COVID-19 at Work ACTION CHECK-LIST**, International Labor Organization 16 April 2020
- **Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19**, US CDC and OSHA 3990-03 2020.

Schools

- UK Department of Education **Guidance Actions for schools during the coronavirus outbreak** Updated 3 June 2020
- Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. **SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics.** J Formos Med Assoc. 2020 Mar;119(3):670-673. PubMed: <https://pubmed.gov/32139299>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
- Lee B, Raszka WV Jr. **COVID-19 Transmission and Children: The Child is Not to Blame.** Pediatrics. 2020 May 26:e2020004879. PubMed: <https://pubmed.gov/32457212>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-004879>

- Ludvigsson JF. **Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic - a systematic review.** Acta Paediatr. 2020 May 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32430964>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apa.15371>
- Sheikh A, Sheikh A, Sheikh Z, Dhami S. **Reopening schools after the COVID-19 lockdown.** J Glob Health. 2020 Jun;10(1):010376. PubMed: <https://pubmed.gov/32612815>. Full-text: <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010376>
- Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, et al. **A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020.** Euro Surveill. 2020 Jul;25(29):2001352. PubMed: <https://pubmed.gov/32720636>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.29.2001352>

Prisons

- Yang H, Thompson JR. **Fighting covid-19 outbreaks in prisons.** BMJ. 2020 Apr 2;369:m1362. PubMed: <https://pubmed.gov/32241756>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1362>
- Burki T. **Prisons are “in no way equipped” to deal with COVID-19.** Lancet. 2020 May 2;395(10234):1411-1412. PubMed: <https://pubmed.gov/32359457>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30984-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30984-3)
- Barnert E, Ahalt C, Williams B. **Prisons: Amplifiers of the COVID-19 Pandemic Hiding in Plain Sight.** Am J Public Health. 2020 May 14:e1-e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32407126>. Full-text: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305713>

Homeless shelters

- Tsai J, Wilson M. **COVID-19: a potential public health problem for homeless populations.** Lancet Public Health. 2020 Apr;5(4):e186-e187. PubMed: <https://pubmed.gov/32171054>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30053-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30053-0)
- Wood LJ, Davies AP, Khan Z. **COVID-19 precautions: easier said than done when patients are homeless.** Med J Aust. 2020 May;212(8):384-384.e1. PubMed: <https://pubmed.gov/32266965>. Full-text: <https://doi.org/10.5694/mja2.50571>
- Barbieri A. **CoViD-19 in Italy: homeless population needs protection.** Recenti Prog Med. 2020 May;111(5):295-296. PubMed: <https://pubmed.gov/32448878>. Full-text: <https://doi.org/10.1701/3366.33409>

- Stein-Zamir Chen , Abramson Nitza , Shoob Hanna , Libal Erez , Bitan Menachem , Cardash Tanya , Cayam Refael , Miskin Ian . **A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening**, Israel, May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(29):pii=2001352. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.29.2001352>

4. Virologia

Questo capitolo è sotto costruzione. Il nome dell'autore sarà presto comunicato.

References

(in lingua inglese)

Taxonomy

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. **The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.** Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-544. PubMed:

<https://pubmed.gov/32123347>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

A consensus statement defining the place of SARS-CoV-2 (provisionally named 2019-nCoV) within the Coronaviridae family.

Ceraolo C, Giorgi FM. **Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus.** J Med Virol. 2020 May;92(5):522-528. PubMed: <https://pubmed.gov/32027036>. Full-text:

<https://doi.org/10.1002/jmv.25700>

Analysis of 56 genomic sequences from distinct patients, showing high sequence similarity (>99%). A few variable genomic regions exist, mainly at the ORF8 locus (coding for accessory proteins).

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed:

<https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Full-length genome sequences from five patients at an early stage of the outbreak, showing 79.6% sequence identity to SARS-CoV and 96% to a bat coronavirus.

Genomic variation

MacLean O, Orton RJ, Singer JB, et al. **No evidence for distinct types in the evolution of SARS-CoV-2.** Virus Evolution. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ve/veaa034>

Do not overinterpret genomic data! In this paper, authors discuss the difficulty in demonstrating the existence or nature of a functional effect of a viral mutation, and advise against overinterpretation.

Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. **Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19.** Nature (2020). Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>

Viral variants do not affect outcome. This important study on 326 cases found at least two major lineages with differential exposure history during the early phase of the outbreak in Wuhan. Patients infected with

these different clades did not exhibit significant differences in clinical features, mutation rates or transmissibility.

Day T, Gandon S, Lion S, et al. **On the evolutionary epidemiology of SARS-CoV-2.** *Curr Biol* 2020, June 11. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287426>

Outstanding essay about what little is currently known about the evolution of SARS-CoV-2. At present, there is a lack of compelling evidence that any existing variants impact the progression, severity, or transmission of COVID-19.

Gussow AB, Auslander N, Faure G, Wolf YI, Zhang F, Koonin EV. **Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other human coronaviruses.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jun 30;117(26):15193-15199. PubMed: <https://pubmed.gov/32522874>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2008176117>

This in-depth molecular analysis reconstructs key genomic features that differentiate SARS-CoV-2 from less pathogenic coronaviruses.

Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. **Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus.** *Cell* July 02, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>

A SARS-CoV-2 variant carrying the Spike protein amino acid change D614G (caused by an A-to-G nucleotide mutation at position 23,403 in the Wuhan reference strain) has become the most prevalent form in the global pandemic within a month, indicating a fitness advantage (better transmission).

Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. **Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness.** *Nature* 2020, published 26. October. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>

D614G enhances replication on human lung epithelial cells and primary human airway tissues through an improved infectivity of virions.

Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, et al. **Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant.** *Cell* 2020, published 15 September. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.032>

D614G is more infectious than the ancestral form on human lung cells, colon cells, and on cells expressing ACE.

Origin and hosts

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WA, Holmes EC, Garry RF. **The proximal origin of SARS-CoV-2.** *Nature Medicine.* Published: 17 March 2020. Fulltext: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>

Review on notable genomic features of SARS-CoV-2, compared to alpha- and beta-coronaviruses. Insights on the origin, clearly showing that this virus is not a laboratory construct or a purposefully manipulated virus.

Cui J, Li F, Shi ZL. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** Nat Rev Microbiol. 2019 Mar;17(3):181-192. PubMed: <https://pubmed.gov/30531947>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>

SARS-CoV and MERS-CoV likely originated in bats, both jumping species to infect humans through different intermediate hosts.

Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. **Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins.** Nature. 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32218527>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>

Do Malayan pangolins act as intermediate hosts? Metagenomic sequencing identified pangolin-associated coronaviruses, including one with strong similarity to SARS-CoV-2 in the receptor-binding domain.

Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al. **Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins.** Nature. 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32380510>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2313-x>

In a wildlife rescue center, authors found a coronavirus in 25 Malayan pangolins (some of them were very sick), showing 90-100% amino acid identity with SARS-CoV-2 in different genes. Comparative genomic analysis suggested that SARS-CoV-2 might have originated from the recombination of a Pangolin-CoV-like virus with a Bat-CoV-RaTG13-like virus. As the RBD of Pangolin-CoV is virtually identical to that of SARS-CoV-2, the virus in pangolins presents a potential future threat to public health. Pangolins and bats are both nocturnal animals, eat insects, and share overlapping ecological niches, which make pangolins the ideal intermediate host. *Stop the illegal pangolin trade!*

Zhang T, Wu Q, Zhang Z. **Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak.** Curr Biol. 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32197085>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>

This study suggests that pangolin species are a natural reservoir of SARS-CoV-2-like CoVs. Pangolin-CoV was 91.0% and 90.6% identical to SARS-CoV-2 and Bat-CoV RaTG13, respectively.

Zhou H, Chen X, Hu T, et al. **A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein.** Curr Biol. 2020 May 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32416074>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.023>

A novel bat-derived coronavirus was identified from a metagenomics analysis of samples from 227 bats collected from Yunnan Province in 2019. Notably, RmYN02 shares 93.3% nucleotide identity with SARS-CoV-

2 at the scale of the complete genome and 97.2% identity in the lab gene, in which it is the closest relative of SARS-CoV-2 reported to date. However, RmYN02 showed low sequence identity (61.3%) in the receptor binding domain and might not bind to ACE2.

Stability and transmission of the virus

Chin AW, Chu JT, Perera MR, et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions.** *The Lancet Microbe* 2020, April 02. Full-text: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30003-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext)
SARS-CoV-2 was highly stable at 4°C (almost no reduction on day 14) but sensitive to heat (70°C: inactivation 5 min, 56°: 30 min, 37°: 2 days). It also depends on the surface: No infectious virus could be recovered from print and tissue paper after 3 hours, from treated wood and cloth on day 2, from glass and banknotes on day 4, stainless steel and plastic on day 7. Strikingly, a detectable level of infectious virus (<0.1% of the original inoculum) was still present on the outer layer of a surgical mask on day 7.

Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets.** *Cell Host Microbe*. 2020 Apr 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32259477>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>.

Ferrets shed the virus in nasal washes, saliva, urine, and feces up to 8 days post-infection. They may represent an infection and transmission animal model of COVID-19 that may facilitate development of SARS-CoV-2 therapeutics and vaccines.

Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks.** *Nature Med* 2020, April 3. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>

This study from Hong Kong (performed 2013-16) quantified virus in respiratory droplets and aerosols in exhaled breath. In total, 111 participants (infected with seasonal coronavirus, influenza or rhinovirus) were randomized to wear or not to wear a simple surgical face mask. Results suggested that masks could be used by ill people to reduce onward transmission. In respiratory droplets, seasonal coronavirus was detected in 3/10 (aerosols: 4/10) samples collected without face masks, but in 0/11 (0/11) from participants wearing face masks. Influenza viruses were detected in 6/23 (8/23) without masks, compared to 1/27 (aerosol 6/27!) with masks. For rhinovirus, there were no significant differences at all. Of note, authors also identified virus in some participants who did not cough at all during the 30 min exhaled breath collection, suggesting droplet and aerosol routes of transmission from individuals with no obvious signs or symptoms.

Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. **Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2**. *Science*. 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32269068>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>

SARS-CoV-2 replicates poorly in dogs, pigs, chickens, and ducks. However, ferrets and cats are permissive to infection and cats were susceptible to airborne infection. But cat owners can relax. Experiments were done in a small number of cats exposed to high doses of the virus, probably more than found in real-life. It also remains unclear if cats secrete enough coronavirus to pass it on to humans.

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1**. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

Stability of SARS-CoV-2 was similar to that of SARS-CoV-1, indicating that differences in the epidemics probably arise from other factors and that aerosol and fomite transmission of SARS-CoV-2 is plausible. The virus can remain viable and infectious in aerosols for hours and on surfaces up to days (depending on the inoculum shed).

Chan KH, Sridhar S, Zhang RR, et al. **Factors affecting stability and infectivity of SARS-CoV-2**. *J Hosp Infect*. 2020 Jul 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32652214>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.07.009>

Dry heat is bad, damp cold is good (for the virus). Dried SARS-CoV-2 virus on glass retained viability for over 3-4 days at room temperature and for 14 days at 4°C, but lost viability rapidly at 37°C. SARS-CoV-2 in solution remained viable for much longer under the same different temperature conditions.

Cell tropism, ACE expression

Chu H, Chan JF, Yuen TT, et al. **Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study**. *Lancet Microbe* April 21, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5)

An elegant study, explaining distinct clinical features of COVID-19 and SARS. Investigation of cell susceptibility, species tropism, replication kinetics, and virus-induced cell damage from both SARS-CoVs, using live infectious virus particles. SARS-CoV-2 replicated more efficiently in human pulmonary cells, indicating that SARS-CoV-2 has most likely adapted better to humans. SARS-CoV-2 replicated significantly less in intestinal cells (might explain lower diarrhea frequency compared to SARS) but better in neuronal cells, highlighting the potential for neurological manifestations.

Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. **SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract.** Cell, May 26, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042>

This study quantitated differences in ACE2 receptor expression and SARS-CoV-2 infectivity in the nose (high) vs the peripheral lung (low). If the nasal cavity is the initial site mediating seeding of the lung via aspiration, these studies argue for the widespread use of masks to prevent aerosol, large droplet, and/or mechanical exposure to the nasal passages.

Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, et al. **Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures.** Lancet Respir Med. 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32386571>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)

More insights into the transmissibility and pathogenesis. Using *ex vivo* cultures, the authors evaluated tissue and cellular tropism of SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva in comparison with other coronaviruses. In the bronchus and in the conjunctiva, SARS-CoV-2 replication competence was higher than SARS-CoV. In the lung, it was similar to SARS-CoV but lower than MERS-CoV.

Shang J, Ye G, Shi K. **Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2.** Nature 2020, March 30. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>.

How well does SARS-CoV-2 recognize hACE2? Better than other coronaviruses. Compared to SARS-CoV and RaTG13 (isolated from bats), ACE2-binding affinity is higher. Functionally important epitopes in SARS-CoV-2 RBM are described that can potentially be targeted by neutralizing antibody drugs.

Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. **SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes.** Nature Medicine, Published: 23 April 2020. Full-text: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0868-6>

Another elegant paper, confirming the expression of ACE2 in multiple tissues shown in previous studies, with added information on tissues not previously investigated, including nasal epithelium and cornea and its co-expression with TMPRSS2. Potential tropism was analyzed by surveying expression of viral entry-associated genes in single-cell RNA-sequencing data from multiple tissues from healthy human donors. These transcripts were found in specific respiratory, corneal and intestinal epithelial cells, potentially explaining the high efficiency of SARS-CoV-2 transmission.

Spike protein

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. **The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade.** *Antiviral Res.* 2020 Apr;176:104742. PubMed: <https://pubmed.gov/32057769>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
 Identification of a peculiar furin-like cleavage site in the Spike protein of SARS-CoV-2, lacking in other SARS-like CoVs. Potential implication for the development of antivirals.

Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. **Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike.** *Science.* 2020 May 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32366695>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb9983>
 The surface of the envelope spike is dominated by host-derived glycans. These glycans facilitate immune evasion by shielding specific epitopes from antibody neutralization. SARS-CoV-2 S gene encodes 22 N-linked glycan sequons per protomer. Using a site-specific mass spectrometric approach, the authors reveal these glycan structures on a recombinant SARS-CoV-2 S immunogen.

Cai Y, Zhang J, Xiao T, et al. **Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein.** *Science* 21 Jul 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd4251>
 The authors report two cryo-EM structures, derived from a preparation of the full-length S protein, representing its pre-fusion (2.9Å resolution) and post-fusion (3.0Å resolution) conformations, respectively, and identify a structure near the fusion peptide – the fusion peptide proximal region (FPPR), which may play a critical role in the fusogenic structural rearrangements of S protein.

Ke Z, Oton J, Qu K, et al. **Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions.** *Nature* 2020, published 17 August. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2665-2>
 More on how SARS-CoV-2 Spike (S) proteins function and how they interact with the immune system. This work extends the knowledge of the structures, conformations and distributions of S trimers within virions.

Toelzer C, Gupta K, Yadav SK, et al. **Free fatty acid binding pocket in the locked structure of SARS-CoV-2 spike protein.** *Science* 21 Sep 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd3255>
 The structure of the SARS-CoV-2 S glycoprotein. The RBDs tightly bind the essential free fatty acid (FFA) linoleic acid (LA) in three composite binding pockets. The LA-binding pocket presents a promising target for future development of small molecule inhibitors that, for example, could irreversibly lock S in the closed conformation and interfere with receptor interactions.

Turoňová B, Sikora M, Schürmann C, et al. **In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges.** Science 2020, published 18 August. Full-text: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/08/17/science.abd5223>

This work shows that the stalk domain of S contains three hinges, allowing S to scan the host cell surface, shielded from antibodies by an extensive glycan coat.

Binding to ACE

Lan J, Ge J, Yu J, et al. **Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor.** Nature. Published: 30 March 2020. Full-text: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5>

To elucidate the SARS-CoV-2 RBD and ACE2 interaction at a higher resolution/atomic level, authors used X-ray crystallography. Binding mode was very similar to SARS-CoV, arguing for a convergent evolution of both viruses. The epitopes of two SARS-CoV antibodies targeting the RBD were also analysed with the SARS-CoV-2 RBD, providing insights into the future identification of cross-reactive antibodies.

Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. **Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2.** Cell. 2020 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32275855>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>

Atomic details of the crystal structure of the C-terminal domain of SARS-CoV-2 spike protein in complex with human ACE2 are presented. The hACE2 binding mode of SARS-CoV-2 seems to be similar to SARS-CoV, but some key residue substitutions slightly strengthen the interaction and lead to higher affinity for receptor binding. Antibody experiments indicated notable differences in antigenicity between SARS-CoV and SARS-CoV-2

Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. **Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2.** Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. PubMed: <https://pubmed.gov/32132184>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>

Using cryo-electron microscopy, this paper shows how SARS-CoV-2 binds to human cells. The first step in viral entry is the binding of the viral trimeric spike protein to the human receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). The authors present the structure of human ACE2 in complex with a membrane protein that it chaperones, B0AT1. The structures provide a basis for the development of therapeutics targeting this crucial interaction.

Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, et al. **Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding.** Cell August 11, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.012>

The authors have systematically changed every amino acid in the RBD and determine the effects of the substitutions on Spike expression, folding, and ACE2 binding. The work identifies structurally constrained regions that would be ideal targets for COVID-19 countermeasures and demonstrates that mutations in the virus which enhance ACE2 affinity can be engineered but have not, to date, been naturally selected during the pandemic.

Yang J, Petitjean SJL, Koehler M. **Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor.** Nat Commun 11, 4541 (2020). Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18319-6>

How the receptor binding domain serves as the binding interface within the S-glycoprotein with the ACE2 receptor. Kinetic and thermodynamic properties of this binding pocket.

Cell entry

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

This work shows how viral entry happens. SARS-CoV-2 uses the SARS-CoV receptor ACE2 for entry and the serine protease TMPRSS2 for S protein priming. In addition, sera from convalescent SARS patients cross-neutralized SARS-2-S-driven entry.

Letko M, Marzi A, Munster V. **Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses.** Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):562-569. PubMed: <https://pubmed.gov/32094589>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>

Important work on viral entry, using a rapid and cost-effective platform which allows to functionally test large groups of viruses for zoonotic potential. Host protease processing during viral entry is a significant barrier for several lineage B viruses. However, bypassing this barrier allows several coronaviruses to enter human cells through an unknown receptor.

Ou X, Liu Y, Lei X, et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV.** Nat Commun. 2020 Mar 27;11(1):1620. PubMed: <https://pubmed.gov/32221306>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>

More on viral entry and on (the limited) cross-neutralization between SARS-CoV and SARS-CoV-2.

Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. **A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV.** Science. 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32245784>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb7269>

Insights into antibody recognition and how SARS-CoV-2 can be targeted by the humoral response, revealing a conserved epitope shared between SARS-CoV and SARS-CoV-2. This epitope could be used for vaccines and the development of cross-protective antibodies.

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.** Science. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198291>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

Description of the X-ray structures of the main protease (Mpro, 3CLpro) of SARS-CoV-2 which is essential for processing the polyproteins that are translated from the viral RNA. A complex of Mpro and an optimized protease α -ketoamide inhibitor is also described.

Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. **Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity.** Science 2020, published 20 October. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>

Neuropilin-1 (NRP1), known to bind furin-cleaved substrates, significantly potentiates SARS-CoV-2 infectivity, an effect blocked by a monoclonal blocking antibody against NRP1.

Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. **Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection.** Science 2020, published 20 October. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd3072>

More on how S binds to cell surface neuropilin-1 (NRP1) and neuropilin-2 (NRP2) receptors.

RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)

Gao Y, Yan L, Huang Y, et al. **Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus.** Science. 15 May 2020: Vol. 368, Issue 6492, pp. 779-782. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>

Using cryogenic electron microscopy, the authors describe the structure of the RNA-dependent RNA polymerase, another central enzyme of the viral replication machinery. It is also shown how remdesivir and sofosbuvir bind to this polymerase. The authors determined a 2.9-angstrom-resolution structure of the RNA-dependent RNA polymerase (also known as nsp12), which catalyzes the synthesis of viral RNA, in complex with two cofactors, nsp7 and nsp8.

Hillen HS, Kocic G, Farnung L et al. **Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase.** Nature 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8>

The cryo-electron microscopic structure of the SARS-CoV-2 RdRp in active form, mimicking the replicating enzyme. Long helical extensions in nsp8 protrude along the exiting RNA, forming positively charged ‘sliding poles’. These sliding poles can account for the known processivity of the RdRp that is required for replicating the long coronavirus genome. A nice video provides an animation of the replication machine.

Chen J, Malone B, Llewellyn E, et al. **Structural basis for helicase-polymerase coupling in the SARS-CoV-2 replication-transcription complex.** *Cell* 2020, 27 July, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.033>

A cryo-electron microscopic structure of the SARS-CoV-2 holo-RdRp with an RNA template-product with two molecules of the nsp13 helicase and identify a new potential target for future antiviral drugs.

Wolff G, Limpnes RW, Zevenhoven-Dobbe JC, et al. **A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle.** *Science* 06 Aug 2020: eabd3629. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd3629>

Coronavirus replication is associated with virus-induced cytosolic double-membrane vesicles, which may provide a tailored micro-environment for viral RNA synthesis in the infected cell. Visualization of a molecular pore complex that spans both membranes of the double-membrane vesicle and would allow export of RNA to the cytosol. Although the exact mode of function of this molecular pore remains to be elucidated, it would clearly represent a key structure in the viral replication cycle that may offer a specific drug target.

Animals and animal models

Bao L, Deng W, Huang B, et al. **The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice.** *Nature*. 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32380511>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y>

In transgenic mice bearing human ACE2 and infected with SARS-CoV-2, the pathogenicity of the virus was demonstrated. This mouse model will be valuable for evaluating antiviral therapeutics and vaccines as well as understanding the pathogenesis of COVID-19.

Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. **Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility.** *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215622>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>

A readily available hamster model as an important tool for studying transmission, pathogenesis, treatment, and vaccination against SARS-CoV-2.

Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. **SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques**. Science. 2020 May. PubMed: <https://pubmed.gov/32434946>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc4776>

No re-infection in macaques. Following initial viral clearance, 9 rhesus macaques were re-challenged on day 35 with the same doses of virus that were utilized for the primary infection. Very limited viral RNA was observed in BAL on day 1 after re-challenge, with no viral RNA detected at subsequent timepoints. These data show that SARS-CoV-2 infection induced protective immunity against re-exposure in nonhuman primates.

Halfman PJ, Hatta M, Chiba S, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats**. NEJM May 13, 2020. Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2013400>

Three domestic cats were inoculated with SARS-CoV-2. One day later, an uninfected cat was cohoused with each of the inoculated cats. All six cats became infected and developed antibody titers but none showed any symptoms. Cats may be a silent intermediate host.

Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. **Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model**. Science 17 Apr 2020. Full text: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/16/science.abb7314>

Macaques may serve as a model to test therapeutic strategies. Virus was excreted from nose and throat in the absence of clinical signs, and was detected in type I and II pneumocytes *in foci* of diffuse alveolar damage and in ciliated epithelial cells of nasal, bronchial, and bronchiolar mucosae. In SARS-CoV infection, lung lesions were typically more severe, while they were milder in MERS-CoV infection, where virus was detected mainly in type II pneumocytes.

Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. **Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2**. Nature 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2324-7>

SARS-CoV-2 caused respiratory disease in 8 rhesus macaques, lasting 8-16 days. High viral loads were detected in swabs as well as in bronchoalveolar lavages. This “model” recapitulates COVID-19, with regard to virus replication and shedding, the presence of pulmonary infiltrates, histological lesions and seroconversion.

Sia SF, Yan L, Chin AWH, et al. **Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters**. Nature 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>

In most cases, you don't need monkeys. Golden Syrian hamsters may also work. SARS-CoV-2 transmitted efficiently from inoculated hamsters to naïve hamsters by direct contact and via aerosols. Transmission via fomites in soiled cages was less efficient. Inoculated and naturally-infected

hamsters showed apparent weight loss, and all animals recovered with the detection of neutralizing antibodies.

Sit TH, Brackman CJ, Ip SM et al. **Infection of dogs with SARS-CoV-2.** Nature 2020. Full-text: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2334-5>

Two out of fifteen dogs (one Pomeranian and one German Shepherd) from households with confirmed COVID-19 cases in Hong Kong were found to be infected. Both dogs remained asymptomatic but later developed antibody responses detected using plaque reduction neutralization assays. Genetic analysis suggested that the dogs caught the virus from their owners. It still remains unclear whether infected dogs can transmit the virus to other animals or back to humans.

Dinnon KH, Leist SR, Schäfer A et al. **A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures.** Nature, August 27, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2708-8>

Unfortunately, standard laboratory mice do not support infection with SARS-CoV-2 due to incompatibility of the S protein to the murine ortholog (mACE2) of the human receptor. This work has developed a recombinant virus (SARS-CoV-2 MA) that could utilize mACE2 for entry. This model may be helpful in studying COVID-19 pathogenesis.

Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SGP, et al. **Animal models for COVID-19.** Nature. 2020 Sep 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32967005>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>

Mice, hamsters, ferrets, minks, cats, pigs, fruit bats, monkeys: a variety of murine models for mild and severe COVID-19 have been described or are under development. All will be useful for vaccine and antiviral evaluation and some share features with the human disease. Review (performed by a huge international collaboration).

Vaccine (see also Immunology)

Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, et al. **The COVID-19 vaccine development landscape.** Nature reviews drug discovery. 09 April 2020. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>.

Brief data-driven overview by seven experts. The conclusion is that efforts are unprecedented in terms of scale and speed and that there is an indication that vaccine could be available by early 2021. As of 8 April 2020, the global vaccine landscape includes 115 candidates, of which the 5 most advanced candidates have already moved into clinical development, including mRNA-1273 from Moderna, Ad5-nCoV from CanSino Bio-

logics, INO-4800 from Inovio, LV-SMENP-DC and pathogen-specific aAPC from Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. The race is on!

Callaway E. **The race for coronavirus vaccines: a graphical guide, Eight ways in which scientists hope to provide immunity to SARS-CoV-2.** Nature 2020, 28 April 2020. 580, 576-577. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>

Fantastic graphic review on current vaccine development. Easy to understand, it explains different approaches such as virus, viral-vector, nucleic-acid and protein-based vaccines.

Zhu FC, Li YH, Guan XH. **Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial.** Lancet May 22, 2020. Full-text: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31208-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31208-3/fulltext)

Open label Phase I trial of an Ad5 vectored COVID-19 vaccine, using the full-length spike glycoprotein. A total of 108 healthy adults aged between 18 and 60 years from Wuhan, China, were given three different doses. ELISA antibodies and neutralising antibodies increased significantly and peaked 28 days post-vaccination. Specific T cell response peaked at day 14 post-vaccination. Follow up is still short and authors are going to follow up the vaccine recipients for at least 6 months, so more data will be obtained. Of note, adverse events were relatively frequent, encompassing pain at injection sites (54%), fever (46%), fatigue (44%) and headache (39%). Phase II studies are underway.

Pathogenesis

Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. **Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19.** Cell May 15, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>

Incredible in-depth analysis of host response to SARS-CoV-2 and other human respiratory viruses in cell lines, primary cell cultures, ferrets, and COVID-19 patients. Data consistently revealed a unique and inappropriate inflammatory response to SARS-CoV-2 which is imbalanced with regard to controlling virus replication versus activation of the adaptive immune response. It is defined by low levels of type I and III interferons juxtaposed to elevated chemokines and high expression of IL-6. The authors propose that reduced innate antiviral defenses coupled with exuberant inflammatory cytokine production are the defining and driving features of COVID-19. Given this dynamic, treatments for COVID-19 have less to do with the IFN response and more to do with controlling inflammation.

Bordoni V, Sacchi A, Cimini E. **An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19.** *Clinical Infectious Diseases* 2020, May 15. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa577>

The increase in inflammatory mediators is correlated with a reduction of innate and adaptive cytotoxic antiviral function. The authors found a lower perforin+ NK cell number in 7 intensive care unit (ICU) patients compared to 41 non-ICU patients, suggesting an impairment of the immune cytotoxic arm as a pathogenic mechanism.

Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. **Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals.** *Cell* 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>

Cellular response is a major knowledge gap. This important study identified circulating SARS-CoV-2-specific CD8 and CD4 T cells in 70-100% of 20 COVID-19 convalescent patients, respectively. CD4 T cell responses to spike protein were robust and correlated with the magnitude of IgG titers. Of note, the authors detected SARS-CoV-2-reactive CD4 T cells in 40-60% of unexposed individuals, suggesting cross-reactive T cell recognition between circulating seasonal coronaviruses and SARS-CoV-2.

Li H, Liu L, Zhang D, et al. **SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses.** *Lancet*. 2020 May 9;395(10235):1517-1520. PubMed: <https://pubmed.gov/32311318>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)

Brief but nice review and several hypotheses about SARS-CoV-2 pathogenesis. What happens during the second week - when resident macrophages initiating lung inflammatory responses are unable to contain the virus after SARS-CoV-2 infection and when both innate and adaptive immune responses are inefficient to curb the viral replication so that the patient would recover quickly?

Shen B, Yi X, Sun Y, et al. **Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera.** *Cell* May 27, 2020. Full-text: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420306279>

Molecular insights into the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. The authors applied proteomic and metabolomic technologies to analyze the proteome and metabolome of sera from COVID-19 patients and several control groups. Pathway analyses and network enrichment analyses of the 93 differentially expressed proteins showed that 50 of these proteins belong to three major pathways, namely activation of the complement system, macrophage function and platelet degranulation. It was found that 80 significantly changed metabolites were also involved in the three biological processes revealed in the proteomic analysis.

Tay MZ, Poh CM, Rénia L et al. **The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention.** Nat Rev Immunol (2020). Full-text: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8>

Brilliant overview of the pathophysiology of SARS-CoV-2 infection. How SARS-CoV-2 interacts with the immune system, how dysfunctional immune responses contribute to disease progression and how they could be treated.

Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. **Immunology of COVID-19: current state of the science.** Immunity 2020, May 05. Full-text: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(20\)30183-7](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(20)30183-7)

Fantastic review on the current knowledge of innate and adaptive immune responses elicited by SARS-CoV-2 infection and the immunological pathways that likely contribute to disease severity and death.

Other key papers

Monto AS, DeJonge P, Callar AP, et al. **Coronavirus occurrence and transmission over 8 years in the HIVE cohort of households in Michigan.** J Infect Dis. 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246136>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa161>

It's not clear whether SARS-CoV-2 behaves like other human coronaviruses (hCoVs). A longitudinal surveillance cohort study of children and their households from Michigan found that hCoV infections were sharply seasonal, showing a peak for different hCoV types (229E, HKU1, NL63, OC43) in February. Over 8 years, almost no hCoV infections occurred after March.

Thao TTN, Labroussaa F, Ebert N, et al. **Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform.** Nature. 2020 May 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32365353>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2294-9>

An important technical advance, enabling the rapid generation and functional characterization of evolving RNA virus variants. The authors show the functionality of a yeast-based synthetic genomics platform to genetically reconstruct diverse RNA viruses (which are cumbersome to clone and manipulate due to size and instability). They were able to engineer and resurrect chemically-synthesized clones of SARS-CoV-2 only a week after receipt of the synthetic DNA fragments.

Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, et al. (Total: 200 authors) **Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms.** Science 2020, published 15 October. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe9403>

A group of 200 researchers uncovers molecular processes used by coronaviruses MERS, SARS-CoV1 and SARS-CoV2 to manipulate host cells.

5. Vaccini

Thomas Kamradt

Bernd Sebastian Kamps

Sommario

All'8 gennaio, tre vaccini sono stati approvati in Europa e negli Stati Uniti: il **tozinameran** (Comirnaty™) di BioNTech/Pfizer (precedentemente noto come BNT162b2), l'**mRNA-1273** di Moderna e il **ChAdOx1 nCoV-19** dell'Università di Oxford/AstraZeneca. Eventi avversi come dolore nel sito di iniezione, stanchezza, cefalea, mialgia e febbre sono comuni, ma eventi avversi gravi sembrano rari. Tutti e tre i vaccini sembrano avere un profilo di sicurezza favorevole.

Altri tre candidati vaccini sono stati approvati (non dalla FDA o dall'EMA), sebbene i dati siano incompleti o non siano ancora stati pubblicati:

- Cina: BBIBP-CorV (30 dicembre), Sinopharm e “Institute of Biological Products” di Pechino
- India: Covaxin (3 gennaio), Bharat Biotech
- Russia: Sputnik-V (28 dicembre), Istituto di ricerca Gamaleya

All'inizio di gennaio 2021, 63 candidati vaccini contro il SARS-CoV-2 erano in sviluppo clinico e 172 in sviluppo preclinico. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) pubblica un documento di lavoro aggiornato due volte alla settimana che include la maggior parte dei vaccini in sviluppo (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>; visitato l'8 gennaio). Lo sviluppo di vaccini contro il SARS-CoV-2 è un campo dinamico (Slaoui 2020, Heaton 2020) che sta inaugurando un nuovo futuro nella scienza dei vaccini (Ball 2020).

Al 8 gennaio 2021, quasi 20 milioni di persone avevano ricevuto il vaccino SARS-CoV-2, soprattutto negli Stati Uniti, Cina, Israele, Inghilterra, Emirati Arabi Uniti e Russia (OurWorldInData.org). Nella maggior parte dei paesi, non si prevede che vi sia un effetto misurabile della vaccinazione di massa sulla pandemia prima dell'estate.

Vaccini approvati per il SARS-CoV-2 - Una panoramica

Nella prefazione alla nostra edizione di novembre, abbiamo predetto che “le campagne di vaccinazione di massa a livello nazionale non sarebbero state

disponibili fino al 2021 e che non ci si poteva aspettare un impatto significativo di queste campagne di vaccinazione di massa sulla pandemia SARS-CoV-2 a livello globale prima del 2022". Ci sbagliavamo. All'8 gennaio sono stati approvati tre vaccini in Europa e negli Stati Uniti (vedi sopra.) Negli studi di fase III, il tozinameran e l'mRNA-1273 hanno avuto un'efficacia di oltre il 94%, mentre il ChAdOx1 nCoV-19 ha avuto un'efficacia del 62-90%. I vaccini vengono somministrati in due dosi a tre (nRNA-1273), quattro (tozinameran) o fino a 12 settimane di distanza l'una dall'altra (ChAdOx1). Le persone vaccinate saranno protette dall'infezione da SARS-CoV-2 a partire da circa 7 giorni dopo la seconda iniezione; una certa protezione, soprattutto contro la COVID-19 grave, è fornita dalla prima iniezione.

Tabella 5.1. Vaccini SARS-CoV-2 approvati in Europa (EMA) e negli Stati Uniti (FDA)

Vaccino Produttore	Efficacia nel Trial	Conser- vazione	Amministrato- ne	Referenze
Tozinameran (precedentemente: BNT162b2) Comirnaty™ BioNTech & Pfizer	95%	-70°C	2 iniezioni a 3 settimane di distanza l'una dall'altra	Polacco 2020 Mulligan 2020 FDA EUA Documento di briefing della FDA Documento di briefing per gli sponsor Raccomandazione per l'uso
mRNA-1273 N.N.™ Moderna	94%	-20°C	2 iniezioni a 4 settimane di distanza l'una dall'altra	Polacco 2020 Jackson 2020 FDA EUA Documento di briefing della FDA Documento di briefing per gli sponsor Raccomandazione per l'uso
ChAdOx1 nCoV-19 (precedentemente: AZD1222) N.N.™ Università di Oxford e AstraZeneca	62-90%	2-8°C (frigorife- ro)	2 iniezioni fino a 12 settimane di distanza l'una dall'altra	Voysey 2020 Folegatti 2020 Decisione MHRA

Tutti e tre i vaccini sembrano avere un profilo di sicurezza favorevole (vedi sotto). Anche se gli effetti collaterali locali o sistemici sono frequenti - per lo più dolore nel sito di iniezione, affaticamento, cefalea, dolori muscolari, dolori articolari e talvolta febbre durante le prime 24-48 ore dopo la vaccinazione (Folegatti 2020, Voysey 2020, Jackson 2020, Mulligan 2020, Polack 2020, Baden 2020) - gli effetti collaterali più gravi sono stati nell'ordine di una sola cifra percentuale. Come regola generale, gli effetti collaterali sembrano essere più comuni dopo la seconda dose, e gli adulti più giovani sperimentano più effetti collaterali rispetto agli adulti più anziani. È importante notare che gli effetti collaterali gravi³ sono stati altrettanto rari nelle persone che hanno ricevuto il vaccino e in quelle che hanno ricevuto il placebo (Polack 2020, Baden 2020). I casi di anafilassi sono molto rari e possono verificarsi in 1 su 100.000 persone vaccinate (vedi paragrafo successivo). I destinatari del vaccino devono essere informati che gli effetti collaterali non indicano in genere che il vaccino non sia sicuro ma, al contrario, che il sistema immunitario sta montando una risposta di difesa contro la futura esposizione al SARS-CoV-2. Dovremo accettare la febbre e i dolori, in rari casi anche dolori ossei e muscolari o febbre che potrebbe durare 12 ore, come un segnale che il vaccino sta in realtà agendo (Wadman 2020). Lievi effetti collaterali? Non sono proprio effetti collaterali. *È il Vaccino al lavoro!*

L'8 dicembre 2020, entro 24 ore dall'inizio del programma di vaccinazione nel Regno Unito, sono stati segnalati probabili casi di anafilassi in due donne sulla quarantina, che erano affette da allergie alimentari e a farmaci e che portavano con sé un autoiniettore di epinefrina (Castells 2020). Una settimana dopo, una donna di 32 anni, operatrice sanitaria in Alaska, che non aveva allergie conosciute, ha presentato una reazione anafilattica entro 10 minuti dopo aver ricevuto la prima dose di vaccino. Da allora, diversi altri casi di anafilassi associati al vaccino mRNA di Pfizer sono stati segnalati in seguito alla vacci-

³ Per eventi avversi gravi si intendono eventi che richiedono il ricovero ospedaliero, che sono considerati pericolosi per la vita o che risultano in un'invalidità/incapacità persistente o significativa, un'altra malattia importante dal punto di vista medico, o nel decesso. I termini severo e grave NON sono sinonimi. Il termine generale severo è spesso usato per descrivere l'intensità (gravità) di un evento specifico; l'evento stesso, tuttavia, può avere un significato medico relativamente minore (come una cefalea di grado 3). NON è la stessa cosa di grave, che si basa sull'esito del paziente/evento ed è solitamente associato ad eventi che rappresentano una minaccia per la vita o la capacità di funzionare di un paziente. Un evento avverso severo (grado 3 o 4) non è necessariamente grave.

nazione di quasi 2 milioni di operatori sanitari. L'incidenza di anafilassi associata al vaccino mRNA SARS-CoV-2 di Pfizer sembra essere circa 10 volte superiore all'incidenza riportata per tutti i precedenti vaccini, a circa 1 su 100.000, rispetto a 1 su 1.000.000 (Castells 2020). Il CDC raccomanda che un trattamento medico appropriato per le reazioni allergiche gravi sia immediatamente disponibile nel caso in cui si verifichi una reazione anafilattica acuta in seguito alla somministrazione di un vaccino mRNA COVID-19 (CDC 20201231, CDC20210106). In particolare, le persone senza [controindicazioni alla vaccinazione](#) che ricevono un vaccino mRNA COVID-19 devono essere tenute in osservazione dopo la vaccinazione per i seguenti periodi di tempo:

- 30 minuti: Persone con un'anamnesi di reazione allergica immediata di qualsiasi gravità a un vaccino o a una terapia iniettabile, e persone con un'anamnesi di anafilassi dovuta a qualsiasi causa.
- 15 minuti: Tutte le altre persone

Informazioni dettagliate sul tozinameran, mRNA-1273 e ChAdOx1 nCoV-19 sono disponibili da pagina [11829](#).

Posologia

Come menzionato, i vaccini devono essere somministrati in due dosi a tre (mRNA-1273), quattro (tozinameran) o fino a 12 settimane di distanza l'una dall'altra (ChAdOx1). Nell'attuale situazione di scarsa disponibilità di vaccini, il Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) del Regno Unito raccomanda ora che la vaccinazione del maggior numero di persone possibile con la prima dose sia del vaccino Oxford/AstraZeneca che del vaccino BioNTech/Pfizer sia prioritaria rispetto all'offerta di una seconda dose (JCVI 2020), in quanto ciò offrirebbe i maggiori benefici per la salute pubblica a breve termine e salverebbe più vite umane. Per il vaccino BioNTech/Pfizer, la seconda dose di vaccino potrebbe essere offerta tra le 3 e le 12 settimane dopo la prima dose. Per il vaccino dell'Università di Oxford/AstraZeneca, la seconda dose potrebbe essere offerta da 4 a 12 settimane dopo la prima dose. Il Regno Unito ha inoltre appena aperto alla possibilità di un "mix" di vaccini (prima iniezione di un primo vaccino, la seconda di un altro) nei casi in cui la seconda dose dello stesso vaccino per una persona non sia disponibile presso un centro di vaccinazione. Analoghe raccomandazioni di un massimo di 41 giorni tra la prima e la seconda dose sono state emesse in Germania.

Distribuzione

L'accesso a un vaccino sicuro sarà ineguale, sia all'interno dei vari Paesi che tra di essi. All'interno dei Paesi, le autorità sanitarie hanno preparato piani di

priorità strategiche (Lipsitch 2020), offrendo prima i vaccini ad operatori sanitari e alle persone ad alto rischio di COVID-19 grave; poi, forse, a coloro che vivono in focolai epidemiologici; e, infine, al resto della popolazione - se sono intenzionati a farsi vaccinare (Schwartz 2020, Bingham 2020). Fra i vari Paesi, non c'è dubbio che chi produce i vaccini vaccinerà prima di quelli che non lo fanno, e che i Paesi che pagano di più vaccineranno prima. Il 24 agosto 2020, i Paesi ricchi avevano preordinato circa due miliardi di dosi di vaccino senza sapere quale potesse rivelarsi efficace (vedi una panoramica della situazione nello scorso agosto su Callaway 2020). Poiché non è eticamente accettabile che le persone a basso rischio nei Paesi ricchi ottengano il vaccino prima degli operatori sanitari nei Paesi a basso e medio reddito, GAVI, l'Alleanza dei Vaccini (un finanziatore di vaccini per i Paesi a basso reddito con sede a Ginevra), la Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI⁴) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno istituito il COVID-19 Vaccines Global Access (COVAX) Facility (Kupferschmidt20200728, Jeyanathan 2020). COVAX mira ad accelerare lo sviluppo e la produzione dei vaccini COVID-19 e a garantirne un accesso giusto ed equo per ogni paese del mondo, assicurando 2 miliardi di dosi di vaccino che dovrebbero essere sufficienti a proteggere sia le persone ad alto rischio e vulnerabili che gli operatori sanitari in prima linea. Un miliardo di dosi è già stato prenotato per 92 Paesi a basso e medio reddito (LMICS), che costituiscono la metà della popolazione mondiale. Tutti i paesi partecipanti, indipendentemente dal livello di reddito, avranno pari accesso a questi vaccini una volta disponibili. Per le nazioni a basso reddito che altrimenti non sarebbero in grado di permettersi questi vaccini, così come per un certo numero di paesi a più alto reddito che non hanno accordi bilaterali con i produttori, COVAX è letteralmente un'ancora di salvezza e l'unico modo praticabile in cui i loro cittadini potranno avere accesso ai vaccini COVID-19. Il Sudafrica e l'India hanno chiesto all'Organizzazione Mondiale del Commercio di sospendere temporaneamente i diritti di proprietà intellettuale in modo che i vaccini COVID-19 e le altre nuove tecnologie siano accessibili ai paesi poveri (Usher 2020).

⁴ La Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI), un'organizzazione internazionale non governativa finanziata dal Wellcome Trust, dalla Bill and Melinda Gates Foundation, dalla Commissione Europea e da otto paesi (Australia, Belgio, Canada, Etiopia, Germania, Giappone, Norvegia e Regno Unito), sostiene lo sviluppo di vaccini contro cinque agenti patogeni epidemici nella lista di priorità dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (Lurie 2020).

Impatto sulla pandemia

Il fatto che centinaia di milioni di persone riceveranno un vaccino contro il SARS-CoV-2 nei primi mesi del 2021 non porrà fine alla pandemia COVID-19 ([Editoriale 20201218](#)). Un'eccezione può essere costituita da Paesi come Israele che sono in grado di vaccinare più dell'1% della loro popolazione al giorno. Queste esperienze forniranno la risposta al Grande Quesito per il 2021: *Quando e come il vaccino avrà un impatto su un'epidemia locale?* Nelle prossime 10 settimane, sarà molto istruttivo aggiornare le tre curve della Figura 5.1.

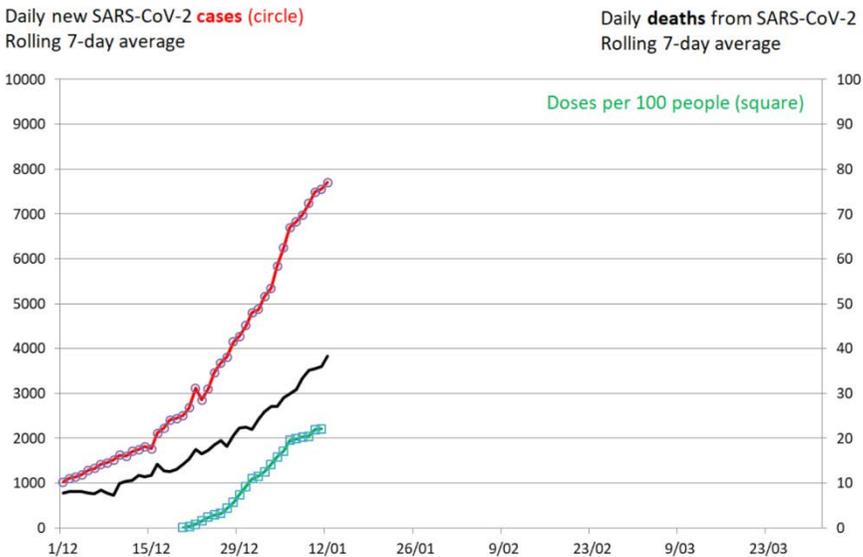


Fig. 5.1. Casi di SARS-CoV-2 in Israele. Impatto della vaccinazione di massa sulla pandemia. La media mobile di 7 giorni dei nuovi casi di SARS-CoV-2 è mostrata in cerchi rossi (asse verticale sinistro), la media mobile di 7 giorni dei decessi come una semplice linea nera (asse verticale destro). La percentuale di persone vaccinate è indicata in quadrati verdi. Si ricorda che il 27 dicembre il Paese è entrato in un terzo lockdown. L'evoluzione dei nuovi casi e dei decessi giornalieri sarà influenzata sia dalle misure di chiusura che dalla campagna di vaccinazione.

Mutazioni ed efficacia del vaccino

A livello globale circolano più varianti di SARS-CoV-2 ([CDC 2021 V](#), [CDC 2021 NCV](#), [Kupferschmidt 20201220](#), [Kupferschmidt 20201223](#)). Nell'autunno del 2020 sono emerse diverse nuove varianti, in particolare:

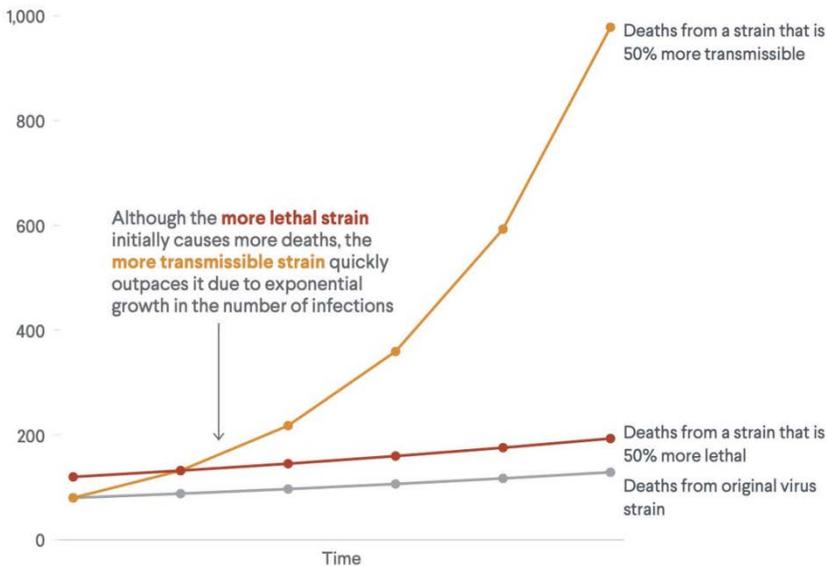
- In Inghilterra è emersa la nuova variante B117 (nota anche come B.1.1.7, 20B/501Y.V1, o VOC 202012/01; [ECDC 20201220a](#), [ECDC](#)

20201220b, [Lauring 2021](#)) con un numero insolitamente elevato di mutazioni. Questa variante è stata successivamente rilevata in numerosi altri paesi del mondo ([Callaway 2021](#)).

- In Sudafrica, un'altra variante del SARS-CoV-2 (nota come “lignaggio” 20C/501Y.V2 o B.1.351) è emersa indipendentemente dal “lignaggio” B117. Essa condivide alcune mutazioni con B117. Casi attribuiti a questa variante sono stati rilevati al di fuori del Sudafrica.

Tutte le varianti hanno mutazioni multiple nella proteina Spike che sono coinvolte nel legame del recettore ([Wong AHM 2017](#), [Kistler 2020](#)). Questa evoluzione virale è un processo normale (tutti i coronavirus subiscono un'evoluzione antigenica che erode l'immunità anticorpale neutralizzante ([Eguia 2020](#))) - ed è stata recentemente riprodotta *in vitro* ([Zahradnik 2020](#)).

Le conseguenze epidemiologiche di queste nuove varianti non sono attualmente prevedibili ([Tufekci 2020](#), [Felter 2021](#)). Non ci sono prove che causino malattie più gravi o un aumento del rischio di morte; tuttavia, sembrano avere un sostanziale vantaggio nella trasmissione (fino al +75%) ([Public Health England 2020](#), [Volz 2021](#), [Leung 2021](#)). L'aumento della trasmissione porterà a un maggior numero di infezioni da SARS-CoV-2 e potrebbe aumentare significativamente il numero di decessi nei prossimi mesi (Figura 5.2).



Notes: The line for the original strain assumes a fatality risk of 0.8% and that each infected person transmits the virus to 1.1 other people on average.

Source: Adam Kucharski, Associate Professor, London School of Hygiene and Tropical Medicine.

COUNCIL on
FOREIGN
RELATIONS

Figura 5.2. Un virus più infettivo potrebbe portare a molti più decessi. Scenario ipotetico semplificato che mostra il numero di nuovi decessi ogni sei giorni per tre diversi ceppi di virus, supponendo che ogni ceppo sia partito da 10.000 infezioni. Fonte: Adam Kucharski, Professore Associato, London School of Hygiene and Tropical Medicine.

I risultati preliminari suggeriscono che i vaccini mRNA esistenti manterranno l'efficacia contro le varianti che condividono la mutazione N501Y (Xie X 2020). Tuttavia, una mappa completa pubblicata di recente di tutte le mutazioni degli aminoacidi nel dominio di legame del recettore (RBD) Spike del SARS-CoV-2 mostra che il sito in cui le mutazioni tendono ad avere il maggiore effetto sul legame anticorpale e sulla neutralizzazione è E484 (Greasey 2020). Anche la mutazione E484K è presente in diversi lignaggi emergenti del SARS-CoV-2 (Tegally 2020, Voloch 2020). Un'intensa attività di ricerca sta attualmente studiando l'efficacia dei vaccini contro varianti virali con mutazioni multiple; i risultati sono attesi entro poche settimane. Se si dovesse confermare che le varianti del SARS-CoV-2 ad ampia diffusione provocano risposte anticorpali neutralizzanti insufficienti dopo la vaccinazione, potrebbe essere necessaria una riformulazione dei vaccini esistenti contro il SARS-CoV-2.

Prezzi

Nel dicembre 2020, un ministro belga ha twittato il prezzo che l'UE ha accettato di pagare per i vaccini COVID ([The Guardian](#)). Il vaccino dell'[Università di Oxford/AstraZeneca](#) è il più economico e Moderna è il più costoso:

1. Università di Oxford/AstraZeneca: €1,78 (£1,61)
2. Sanofi/GSK: €7,56
3. Johnson & Johnson: \$8,50 (£6,30)
4. CureVac: €10
5. BioNTech/Pfizer: €12
6. Moderna/NIAID: \$18

Inizialmente, AstraZeneca si era impegnata a fornire dosi al prezzo di costo almeno per tutto il periodo di durata della pandemia, e nei paesi più poveri per sempre. Tuttavia, secondo un articolo di giornale, un accordo tra AstraZeneca e un produttore brasiliano sembra specificare che il “periodo di pandemia” terminerà il 1° luglio 2021. Il periodo potrebbe essere prolungato, ma solo se “AstraZeneca, agendo in buona fede, riterrà che la pandemia SARS-COV-2 non sia finita” ([Financial Times](#), 8 ottobre 2020).

Domande

Dopo l'inizio delle vaccinazioni di massa, rimangono numerose domande senza risposta ([Polack 2020](#), [Rubin 2020](#)):

- Sorgeranno problemi di sicurezza inaspettati quando il numero di vaccinati arriverà a milioni e forse miliardi di persone?
- Emergeranno effetti collaterali con un follow-up più lungo?
- Che cosa succederà all'inevitabile gran numero di pazienti che salteranno la seconda dose?
- Per quanto tempo il vaccino rimarrà efficace? Saranno necessarie nuove vaccinazioni a intervalli regolari o l'immunità durerà per molti anni? ([Dan 2021](#))?
- I vaccini ridurranno anche la trasmissione del SARS-CoV-2 quando gli individui vaccinati (e protetti!) saranno infettati?
- E come comportarsi con le persone che non sono state rappresentate nei recenti studi di Fase III, come i bambini, le donne incinte e i pazienti immunocompromessi di vario tipo?

- Le nuove mutazioni del SARS-CoV-2 richiederanno “aggiornamenti” regolari del vaccino?

Vaccini

Tozinameran

Nel novembre 2020, l'azienda tedesca [BioNTech](#) e la newyorkese [Pfizer](#) hanno fatto la storia presentando i dati che indicavano che il loro vaccino tozinameran (nome commerciale: Comirnaty) aveva un'efficacia straordinaria di oltre il 90%. Il vaccino tozinameran è una formulazione di nanoparticelle lipidiche ([Pardi 2015](#)) e RNA modificato a livello dei nucleosidi ([Karikó 2008](#); vedi anche [Karikó 2005](#) + [Karikó 2012](#) + [Wired](#)) che codifica una proteina Spike SARS-CoV-2 a lunghezza totale stabilizzata in prefusione e ancorata alla membrana ([Wrapp 2020](#)). Il vaccino è stato approvato sulla base dei dati di uno studio di Fase III che ha dimostrato che due dosi da 30 µg somministrate a tre settimane di distanza conferiscono una protezione del 95% contro la COVID-19 in persone di 16 anni o più ([Polack 2020](#)). Su 170 casi confermati di COVID-19, 162 si sono verificati nel gruppo del placebo e 8 nel gruppo del vaccino. L'efficacia è stata costante per età, sesso, razza ed etnia. In particolare, l'efficacia osservata negli adulti di età superiore ai 65 anni è stata superiore al 94%. La sicurezza su una media di 2 mesi è stata simile a quella di altri vaccini virali.

I ricercatori coinvolti nello sviluppo del tozinameran avevano precedentemente pubblicato dati sulla sicurezza e l'immunogenicità di fase I ([Walsh 2020](#)). Due dosi da 30 µg avevano dimostrato di suscitare alti titoli anticorpali neutralizzanti di SARS-CoV-2 e robuste risposte cellulari CD8+ e Th1-type CD4+ T specifiche per l'antigene ([Sahin 2020](#), [Mulligan 2020](#)).

I dati sulle reazioni locali e sistemiche sono stati raccolti con diari elettronici dai partecipanti di un sottogruppo reattogenico di 8,183 partecipanti per 7 giorni dopo ogni vaccinazione. Gli eventi avversi locali e sistemici sono stati segnalati più spesso dai giovani destinatari del vaccino (dai 16 ai 55 anni di età) che da quelli più anziani (di età superiore ai 55 anni) e più spesso dopo la dose 2 che dopo la dose 1. Oltre al dolore nel sito di iniezione, gli eventi sistemici più comunemente riportati sono stati la stanchezza e la cefalea (vedi Tabelle 5.2 e 5.3). La maggior parte delle reazioni locali e sistemiche si verificano entro i primi 1 o 2 giorni dopo l'iniezione e si risolvono in pochi giorni. In alcuni pazienti, la linfadenopatia ascellare può indicare una robusta risposta immunitaria indotta dal vaccino; si risolve generalmente entro 10 giorni.

Rispetto a questi eventi normali, l'incidenza di eventi avversi *gravi* è stata simile sia per il tozinameran che per il placebo (rispettivamente 0,6% e 0,5%).

Il principale svantaggio del vaccino BioNTech/Pfizer è la sua sensibilità alla temperatura - deve essere conservato a -70° C (-94° F) mentre il vaccino Moderna/NIAID può essere conservato a -20 C (-4° F). In condizioni normali di refrigerazione, il vaccino BioNTech/Pfizer può essere conservato solo fino a 5 giorni e il vaccino Moderna/NIAID fino a 30 giorni. A questo proposito, il vaccino dell'Università di Oxford/AstraZeneca presenta un importante vantaggio: può essere trasportato ad una temperatura compresa tra 2 e 8° C (da 36° F a 46° F) per almeno sei mesi e può essere somministrato da medici, farmacisti o in altri ambienti sanitari preesistenti.

Un articolo di stampa racconta il retroscena dello sviluppo del vaccino Pfizer: <https://www.nytimes.com/2020/11/21/us/politics/coronavirus-vaccine.html>. Il 31 dicembre, l'OMS ha approvato il vaccino Comirnaty COVID-19 mRNA per utilizzo d'emergenza, rendendo il vaccino Pfizer/BioNTech il primo a ricevere la convalida ufficiale d'emergenza dall'OMS (OMS 20201231). I paesi che non hanno le capacità necessarie per valutare rigorosamente l'efficacia e la sicurezza dei vaccini possono ora avvalersi di questa validazione d'emergenza dell'OMS e iniziare a lanciare i loro programmi di vaccinazione.

Tabella 5.2 - Tozinameran (Comirnaty™): reazioni locali e sistemiche segnalate dopo la **seconda** iniezione di tozinameran o placebo (fascia d'età: 16-55 anni) (documento informativo FDA). Si veda anche la Figura 2 del documento di Polack et al.

	Tozinameran (Comirnaty™, In passato.: BNT162b2)	Placebo
Dolore nel punto di iniezione	78%	12%
Febbre	16%	0%
Astenia	59%	23%
Cefalea	52%	24%
Brividi	35%	4%
Mialgia	37%	8%
Artralgie	22%	5%

Tabella 5.3 - Tozinameran (Comirnaty™): **severe** reazioni locali e sistemiche riportate dopo la **seconda** iniezione di tozinameran o placebo (fascia d'età: 16-55 anni) (documento informativo FDA).

	Tozinameran (Comirnaty™, In passato.: BNT162b2)	Placebo
Dolore nel punto di iniezione	1,2%	0%
Febbre >38,9	1,2%	0,1%
Astenia	4,6%	0,7%
Cefalea	3,2%	0,7%
Brividi	2,1%	0%
Mialgia	2,2%	0,1%
Artralgia	1,0%	0,2%

mRNA-1273

Il mRNA-1273, sviluppato da Moderna, è un vaccino a base di RNA messaggero RNA (mRNA), incapsulato in nanoparticelle lipidiche, modificato a livello dei nucleosidi, che codifica la glicoproteina Spike (S) SARS-CoV-2 stabilizzata nella sua conformazione prefusionale. Il vaccino è stato approvato sulla base dei dati di uno studio di Fase III che ha dimostrato che 100 µg somministrati a quattro settimane di distanza conferivano una protezione del 94,5% contro la COVID-19 in persone di 16 anni o più (FDA EUA). Su 95 casi confermati di COVID-19, 90 si sono verificati nel gruppo del placebo e 5 nel gruppo del vaccino. Le analisi per sottogruppo dell'endpoint primario di efficacia hanno mostrato stime simili di efficacia tra gruppi di età, genere, gruppi razziali ed etnici, e partecipanti con comorbidità mediche associate ad un alto rischio di COVID-19 grave. Il vaccino potrebbe anche prevenire la COVID-19 grave e prevenire la COVID-19 dopo la prima dose, ma i dati disponibili per questi risultati non sono stati sufficienti per arrivare a conclusioni definitive.

I ricercatori coinvolti nello sviluppo di mRNA-1273 avevano precedentemente dimostrato che mRNA-1273 induceva potenti risposte anticorpali neutralizzanti al SARS-CoV-2 (Korber 2020, Widge 2020, Anderson 2020) così come risposte cellulari T CD8+, ed era protettivo contro l'infezione da SARS-CoV-2 nei topi (Corbett 2020) e nei primati non umani (Corbett 2020b). Nei primi studi clinici, ha indotto risposte immunitarie anti-SARS-CoV-2 in tutti i partecipanti e non sono stati identificati problemi di sicurezza che potessero limitare lo studio (Jackson 2020). Consultate anche questo articolo di stampa all'indirizzo

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/moderna-covid-19-vaccine.html>.

Effetti collaterali (eventi avversi):

1. Gli effetti collaterali sono stati più frequenti dopo la seconda dose. Dopo la seconda dose, effetti collaterali sistemici da moderati a severi, come stanchezza, cefalea, brividi, mialgia e artralgia, sono stati osservati in circa il 50% dei partecipanti nel gruppo mRNA-1273. La maggior parte degli eventi avversi sistemici identificati erano di grado 1 a grado 2 in gravità. Nel gruppo mRNA-1273, il grado 3 più comune di effetto collaterale sistemico identificato dopo la seconda iniezione comprendeva affaticamento, mialgia, cefalea e artralgia.
2. Questi effetti collaterali erano transitori, iniziando circa 15 ore dopo la vaccinazione e risolvendosi nella maggior parte dei partecipanti entro il secondo giorno, senza sequele (Baden 2020; vedi anche le tabelle 5.4 e 5.5).
3. Con l'eccezione di una reattogenicità più frequente, generalmente da lieve a moderata, nei partecipanti < 65 anni di età, il profilo di sicurezza dell'mRNA-1273 era generalmente simile per gruppi di età, genere, gruppi etnici e razziali, partecipanti con o senza comorbidità medica e partecipanti con o senza prove di una precedente infezione da SARS-CoV-2 al momento del reclutamento.
4. Diversi partecipanti hanno riferito di reazioni nel sito di iniezione dopo il settimo giorno, caratterizzate da eritema, indurimento e spesso prurito. La consultazione con un dermatopatologo ha suggerito che queste erano molto probabilmente reazioni di ipersensibilità cutanea ed era improbabile che rappresentassero un problema di sicurezza a lungo termine.
5. Il tasso di eventi avversi *gravi* (SAE) è stato basso e simile sia nel gruppo dei vaccinati che in quello del placebo (circa l'1%). I SAE più comuni nel gruppo dei vaccini che erano numericamente più numerosi del gruppo placebo erano l'infarto del miocardio (0,03%), la colecistite (0,02%) e la nefrolitiasi (0,02%), anche se il numero limitato di casi di questi eventi non suggerisca una relazione causale (FDA Briefing). I SAE più comuni nel braccio placebo che erano numericamente più numerosi del braccio del vaccino, a parte il COVID-19 (0,1%), erano polmonite (0,05%) ed embolia polmonare (0,03%). L'incidenza di eventi avversi gravi era simile nei gruppi del vaccino e del placebo.
6. Durante tutto il periodo di follow-up della sicurezza, ci sono stati tre episodi di paralisi facciale (paralisi di Bell) nel gruppo del vaccino e

uno nel gruppo del placebo. Le informazioni attualmente disponibili non sono sufficienti per determinare una relazione causale con il vaccino.

Tabella 5.4 - mRNA-1273: reazioni locali e sistemiche dopo la **seconda** iniezione di mRNA-1273 o placebo (18-64 anni) ([Briefing FDA](#)).

	mRNA-1273	Placebo
Dolore nel punto di iniezione	90%	19%
Linfoadenopatia	16%	4%
Febbre	17%	0%
Astenia	68%	25%
Cefalea	63%	26%
Brividi	48%	6%
Mialgia	61%	12%
Artralgia	45%	11%

Tabella 5.5 - mRNA-1273: **severe** reazioni locali e sistemiche dopo la **seconda** iniezione di mRNA-1273 o placebo (18-64 anni) ([FDA Briefing](#)).

	mRNA-1273	Placebo
Dolore nel punto di iniezione	4,6%	0,2%
Linfoadenopatia	0,4%	< 0,1%
Febbre	1,6%	< 0,1%
Astenia	10,6%	0,8%
Cefalea	5,0%	1,2%
Brividi	1,5%	0,1%
Mialgia	10,0%	0,4%
Artralgia	5,8%	0,3%

ChAdOx1 nCoV-19

ChAdOx1 nCoV-19 (o AZD1222), sviluppato dall'Università di Oxford/AstraZeneca, utilizza il vettore adenovirus ChAdOx1 di scimpanzè incapace di replicazione, che contiene la proteina Spike completa, non modificata, del SARS-CoV-2. Il 30 dicembre le autorità regolatorie del Regno Unito hanno approvato il vaccino ([GOV.UK 20201230](#)). Il vaccino è stato approvato in India pochi giorni dopo.

I ricercatori coinvolti nello sviluppo di ChAdOx1 nCoV-19 avevano precedentemente pubblicato i risultati di uno studio di Fase I/II che mostrava che nei vaccinati con vaccino ChAdOx1, le risposte delle cellule T avevano raggiunto il picco al 14° giorno, le risposte IgG anti-spike erano aumentate al 28° giorno e le risposte anticorpali neutralizzanti contro il SARS-CoV-2 erano state rilevate in più del 90% delle persone vaccinate. Eventi avversi come affaticamento, cefalea e dolore locale si sono verificati comunemente, ma non ci sono stati eventi avversi gravi (Folegatti 2020). Un'analisi del profilo delle citochine multiplex e dopo colorazione intracellulare delle citochine ha dimostrato che la vaccinazione con ChAdOx1 nCoV-19 induce una risposta di tipo prevalentemente Th1 (Ewer 2020). In uno studio di Fase II/III, il ChAdOx1 nCoV-19 è risultato essere meglio tollerato negli adulti più anziani che in quelli più giovani ed ha un'immunogenicità simile in tutte le fasce d'età dopo una dose iniziale (Ramasamy 2020, Andrew 2020). Infine, a dicembre, i risultati di quattro studi randomizzati hanno mostrato che il ChAdOx1 ha avuto un'efficacia del 62-90% (Voysey 2020, Knoll 2020). È importante notare che non sono stati segnalati ricoveri ospedalieri o casi gravi della COVID-19 nei partecipanti che hanno ricevuto il vaccino. ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) necessita solo di una normale refrigerazione a 2-8°C ed è molto più economico dei vaccini mRNA Comirnaty (BioNTech/Pfizer) e mRNA-1273 (Moderna).

A dicembre, AstraZeneca e Gamaleya hanno annunciato che avrebbero unito i loro vaccini per vedere se la combinazione fornisce una protezione più efficace di quella di entrambi i vaccini da soli. La Vigilia di Natale 2020 è stato registrato un primo [trial di Fase I](#).

In ottobre, il vaccino pandemico ideale è stato definito come accettabile per tutti, efficace nell'indurre una risposta immunitaria protettiva duratura, rapidamente incrementabile, stabile a temperatura ambiente, monodose e conveniente (Bingham 2020). ChAdOx1 nCoV-19 soddisfa questi requisiti. AstraZeneca chiederà presto all'Organizzazione Mondiale della Sanità una approvazione di emergenza per un accelerare il cammino verso la disponibilità di vaccini COVID-19 nei paesi a basso reddito.

Piattaforme per vaccini

vaccini contro l'mRNA

I vaccini mRNA recentemente approvati - tozinameran (Comirnaty™, BioNTech/Pfizer) e mRNA-1273 (Moderna/NIAID) - utilizzano un sistema carrier di nanoparticelle a base lipidica che facilita la somministrazione *in vivo* e previene la rapida degradazione enzimatica dell'mRNA. Questo sistema di carrier è ulteriormente stabilizzato da un coniugato lipidico di polietilenglicole (PEG)

2000. Il PEG 2000 prolunga il tempo di dimezzamento (half-life) del vaccino fornendo uno strato idrofilo alla nanoparticella lipidica.

Un vaccino mRNA è paragonabile al codice software che istruisce le cellule umane (il “sistema operativo”) a produrre il proprio vaccino SARS-CoV-2. Una volta introdotta in una cellula, la molecola mRNA viene letta da un ribosoma e tradotta in proteine spike SARS-CoV-2 (vedi Figura 5.3) che, una volta rilasciate nell’organismo, vengono riconosciute dal sistema immunitario come diverse e innescano una risposta immunitaria (Walsh 2020). Un altro vaccino mRNA attualmente in fase III è il CvnCoV di CureVac (NCT04652102).

I vaccini mRNA hanno il potenziale per essere veramente trasformativi (Abbasi 2020). BioNTech, Moderna, CureVac e GSK possiedono quasi la metà delle domande di brevetto per vaccini mRNA (Martin 2020).

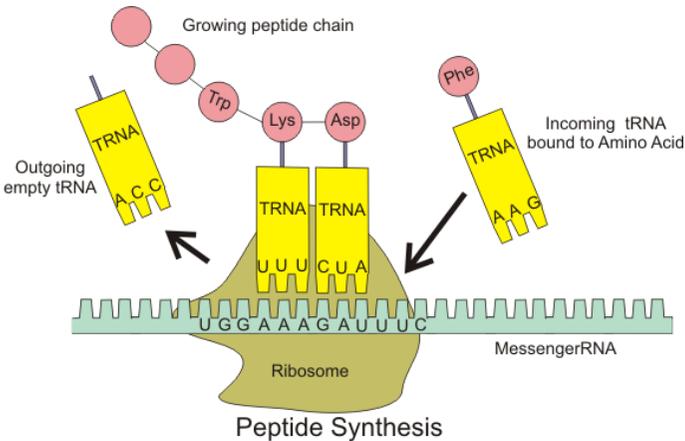


Figura 5.3. I ribosomi assemblano molecole di proteine la cui sequenza è controllata dalla sequenza di molecole di RNA messaggero. La catena peptidica crescente (in alto a sinistra) formerà la proteina Spike del SARS-CoV-2. TRNA: trasferimento di RNA.

Vettori non competenti per la replicazione.

Un altro approccio è quello di utilizzare vettori virali ricombinanti in cui viene espresso un antigene del virus patogeno. Tali vaccini sono tipicamente basati su un altro virus che è stato modificato per esprimere la proteina Spike ed è stato disattivato dalla replicazione *in vivo* attraverso la cancellazione di parti del suo genoma (Krammer 2020). La maggior parte di questi vaccini sono basati su vettori adenovirus (AdV). I vettori di solito mostrano una buona

stimolazione delle risposte delle cellule B e T; tuttavia, una immunità anti-AdV preesistente potrebbe neutralizzare parzialmente l'immunogenicità di un candidato vaccino (Zhu FC 2020b). Prima del 2020, il vaccino Ebola era l'unico vaccino approvato basato su questo principio (Henao-Restrepo 2017).

I vaccini vettoriali non competenti per la replicazione (approvati o in fase avanzata di sviluppo di Fase III) sono in fase di sviluppo/distribuzione da parte di

- Università di Oxford / AstraZeneca: ChAdOx1 nCoV-19, noto anche come AZD1222 - van Doremalen 2020, Folegatti 2020, pagina 186
- Janssen: Vettore basato su AdV26 - Ad26.COV2.S, Mercado 2020; pagina 194
- CanSino: AdV5 - Convidecia, Zhu FC 2020a, Zhu FC 2020b: pagina 193
- Istituto di ricerca Gamaleya: Ad5/Ad26 - Sputnik V, Logunov 2020; pagina 192

Altre piattaforme di vaccini

Il modo più tradizionale per produrre vaccini è l'uso di **virus interi**, che sono *attenuati* o *inattivati*. Tra gli esempi attualmente autorizzati vi sono i vaccini contro il morbillo e la febbre gialla (virus attenuato) e l'influenza e la poliomielite (virus inattivati). Due vaccini inattivati hanno protetto le scimmie Rhesus dal SARS-CoV-2. I vaccini sono stati ben tollerati in fase pre-clinica e non è stata riscontrata alcuna immunopatologia di tipo 2 nei polmoni (vedi sotto: risposte immunitarie patologiche) (Gao Q 2020, Wang H 2020). I vaccini inattivati (in fase III avanzata di sviluppo) sono stati sviluppati da

- Sinopharm + Beijing Institute of Biological Products: BBIBP-CorV; pagina 191
- Sinovac Biotech: CoronaVac - Zhang Y 2020, Gao 2020; pagina 191
- Bharat Biotech: Covaxin - Ella 2020; pagina 192

Una panoramica delle altre piattaforme utilizzate per lo sviluppo del vaccino SARS-CoV-2 sono disponibili in Krammer2020 (le lettere tra parentesi si riferiscono alla Figura 3 della recensione):

- vaccini proteici ricombinanti basati sulla proteina Spike (e), sulla RBD (f) o su particelle simili al virus (g); esempi autorizzati sono i vaccini contro l'epatite B e il papilloma virus umano.
- vaccini vettoriali competenti per la replicazione (i)

- vaccini vettoriali virali inattivati che presentano la proteina Spike sulla loro superficie (j)
- Vaccini a base di DNA (k)

Candidati al vaccino nelle prove di Fase III

L'8 gennaio 2021, 63 candidati al vaccino contro il SARS-CoV-2 erano in sviluppo clinico e 172 in sviluppo preclinico. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) mantiene un documento di lavoro aggiornato due volte alla settimana che include la maggior parte dei vaccini in sviluppo (WHO [Landscape 2020](#); visitato l'8 gennaio).

Tabella 1. Vaccini nei trial di Fase III*

Candidato Vaccino <i>Sviluppatori</i>	Piattaforma per vaccini	Tipo di candidato vaccino	Dosi	Posologia
BBIBP-CorV <i>Sinopharm + Istituto di prodotti biologici di Pechino</i>	Virus inattivato	Vaccino SARS-CoV-2 inattivato (cellule Vero)	2	Giorno 0 + 21
CoronaVac <i>Sinovac Biotech (Zhang Y 2020, Gao 2020)</i>	Virus inattivato	Vaccino SARS-CoV-2 (inattivato)	2	Giorno 0 + 14
Covaxin <i>Bharat Biotech</i>	Virus inattivato	Vaccino con virione completo inattivato SARS-CoV-2 (BBV152)	2	Giorno 0 + 14
Sputnik V <i>Istituto di ricerca Gamaleya (Logunov 2020, Bucci 2020)</i>	Vettore virale (non replicante)	Basato su Adenovirus (rAd26-S+rAd5-S)	2	Giorno 0 + 21
Ad26.COV2.S <i>Janssen Pharmaceutical (Mercado 2020)</i>	Vettore virale (non replicante)	Ad26.COV2.S	1-2	Giorno 0 o Giorno 0 +56
CvnCoV <i>CureVac (NCT04652102)</i>	Vaccino a base di RNA	CVnCoV	2	Giorno 0 + 28
Convidecia <i>CanSino Biological Inc./Istituto di Biotecnologia di Pechino (Zhu FC 2020a, Zhu FC 2020b)</i>	Vettore virale (non replicante)	Nuovo vaccino coronavirus ricombinante (vettore Adenovirus di tipo 5; in precedenza: CTII-nCoV)	1	Giorno 0

NVX-CoV2373 <i>Novavax</i> (Keech 2020)	Sottounità proteica	SARS-CoV-2 rS/Matrix M1-Adjuvant (vaccino ricombinante di nanoparticelle glicoproteiche complete SARS CoV-2, con coadiuvante Matrix M)	2	Giorno 0 + 21
N. N. <i>Sinopharm + Istituto di prodotti biologici di Wuhan</i> (Xia S 2020)	Virus inattivato	Vaccino SARS-CoV-2 inattivato (cellule Vero)	2	Giorno 0 + 21
ZF2001 <i>Anhui Zhifei Longcom + Accademia delle Scienze cinese</i> (NCT04646590)	Subunità proteiche	Vaccino ricombinante SARS-CoV-2 (cellula CHO)	2-3	Giorno 0 + 28 o Giorno 0 + 28 + 56
CoVLP <i>Medicago</i> (Reparto 2020 , NCT04636697)	Particelle simil-virali	Particelle simili al Coronavirus COVID-19 (CoVLP)	2	Giorno 0 + 21
SCB-2019 <i>Trifoglio Biofarmaci</i> (Comunicato stampa , NCT04672395)	Subunità proteiche	SCB-2019 + AS03 o CpG 1018 adiuvante più Alum adiuvante (originato come vaccino della subunità Trimeric della proteina Spike)	2	Giorno 0 + 21

* Fonte: OMS Landscape 2020

BBIBP-CorV (Cina)

Il BBIBP-CorV è un vaccino virale inattivato sviluppato da Sinopharm e dall'Istituto di Prodotti Biologici di Pechino. Il 30 dicembre, la Sinopharm ha [annunciato](#) che il vaccino aveva un'efficacia di quasi l'80%. Il giorno dopo, le autorità sanitarie cinesi hanno approvato il vaccino per uso generale nella popolazione (31 dicembre 2020: [The Guardian](#), [The New York Times](#)). Al di fuori della Cina, il vaccino è stato approvato negli [Emirati Arabi Uniti](#) e in [Bahrain](#).

CoronaVac (Cina)

CoronaVac™ è un vaccino virale inattivato sviluppato da Sinovac Biotech. Nei macachi, il vaccino ha fornito una protezione parziale o completa dopo inoculo con SARS-CoV-2 ([Gao 2020](#)). Nello studio di Fase I/II, il CoronaVac è stato ben tollerato e moderatamente immunogenico in adulti sani di età compresa

tra i 18 e i 59 anni. La maggior parte delle reazioni avverse sono state lievi e il sintomo più comune è stato il dolore da iniezione (Zhang Y 2020). Nel luglio 2021, il governo cinese ha approvato il CoronaVac per l'uso d'emergenza; si presume che il vaccino sia stato offerto a persone che svolgono lavori ad alto rischio, ad esempio, operatori sanitari e altro personale del servizio pubblico. In Brasile, il CoronaVac è stato sviluppato in collaborazione con l'Istituto Butantan. Il 12 gennaio il governo di San Paolo del Brasile ha annunciato che l'efficacia complessiva del vaccino Sinovac è del 50,38%. I dati sono stati ottenuti con test effettuati su 12.508 volontari del Paese, tutti professionisti della salute. Secondo un rapporto del New York Times (7 gennaio), il Sinovac ha già venduto oltre 300 milioni di dosi, per lo più a Paesi a basso e medio reddito, pari a circa la metà della produzione totale.

Covaxin (India)

Il covaxin (precedentemente noto come BBV152), sviluppato da Bharat Biotech (Bharat Biotech, Hyderabad) in collaborazione con il Consiglio Indiano della Ricerca Medica e l'Istituto Nazionale di Virologia, è un vaccino inattivato contro il SARS-CoV-2. Nello studio di Fase I/II, sono state osservate robuste risposte umorali e cellulose mediate nei vaccinati con BBV152 Algel-IMDG (Ella 2020). Il dolore nel sito di iniezione si è risolto spontaneamente. Il tasso di incidenza globale di eventi avversi locali e sistemici in questo studio è stato del 10%-20%, che è inferiore ai tassi per altri candidati alla piattaforma vaccinale SARS-CoV-2 e paragonabile ai tassi per altri candidati vaccini inattivati SARS-CoV-2. Il 3 gennaio, il Drugs Controller General of India (DCGI) ha approvato l'uso d'emergenza del Covaxin, rendendolo il primo vaccino indiano contro la pandemia. A quel tempo, 22.500 dei 25.800 partecipanti ad uno studio di Fase III erano stati vaccinati (CTRI/2020/11/028976). Bharat ha concordato una partnership con Ocugen (Pennsylvania) per sviluppare il Covaxin per il mercato statunitense (comunicato stampa di Ocugen).

Sputnik V (Russia)

Lo Sputnik V (precedentemente noto come Gam-COVID-Vac), sviluppato dal Gamaleya Research Institute, è una combinazione di due adenovirus, Ad5 e Ad26, ognuno dei quali contiene un antigene S del nuovo coronavirus. In un comunicato stampa del 14 dicembre, Gamaleya ha annunciato un'efficacia di oltre il 90% del loro vaccino dopo aver analizzato 22.714 volontari che avevano ricevuto la prima dose di vaccino o placebo. Il candidato vaccino Gamaleya potrebbe anche prevenire forme gravi di COVID-19 - si sono osservati 20 casi gravi di infezione da coronavirus tra i casi confermati nel gruppo del placebo

e nessun caso grave nel gruppo del vaccino. Questi risultati devono essere confermati.

Gam-COVID-Vac soffre ancora di un grave handicap - non ci sono dati sostanziali pubblicati fino ad oggi. I piccoli trial della Fase I/II hanno incluso solo 38 persone. Anche nel loro recente comunicato stampa, i ricercatori di Gamaleya non hanno fornito informazioni sui risultati per fascia d'età e non hanno fornito dati sulla sicurezza. In un [tweet di fine dicembre](#), Gamaleya ha annunciato un'efficacia di oltre il 90% nelle persone sopra i 60 anni. Le capacità di comunicazione "da brividi" di Gamaleya - una [prematura e falsa approvazione presidenziale](#), i risultati della Fase I/II, i comunicati stampa e i tweet - richiederebbero chiaramente un minimo di support (coaching.)

A dicembre, Gamaleya e AstraZeneca hanno annunciato la decisione di unire i loro vaccini per vedere se la loro combinazione fornisce una protezione più elevata di quella dei vaccini presi singolarmente. La Vigilia di Natale 2020 è stato registrato un [trial di Fase I](#).

Vaccino dell'Istituto Wuhan (Cina)

Oltre al BBIBP-CorV (dell'Istituto di Prodotti Biologici di *Pechino*), Sinopharm ha anche iniziato a testare un vaccino virale inattivato sviluppato dall'Istituto di Prodotti Biologici di *Wuhan*. Un'analisi preliminare di 2 studi randomizzati controllati con placebo (96 e 224 adulti sani) ha dimostrato che il vaccino induceva la produzione di anticorpi ([Xia S 2020](#)). Con il successo del BBIBP-CorV, il futuro del candidato Wuhan è incerto. Nessun dato clinico disponibile.

Convidecia (Cina)

Convidecia (ex CTII-nCoV), sviluppato da CanSino Biologics in collaborazione con l'Istituto di Biologia dell'Accademia Cinese delle Scienze Mediche Militari, si basa su un adenovirus chiamato Ad5. I risultati di un *safety trial* di Fase I con Convidecia sono stati pubblicati a maggio ([Zhu FC 2020a](#)). A luglio, gli studi di Fase II hanno dimostrato che il vaccino induce risposte anticorpali neutralizzanti significative al SARS-CoV-2 ([Zhu FC 2020b](#)) e che oltre il 90% dei partecipanti ha mostrato risposte immunitarie cellulari o umorali al 28° giorno dopo la vaccinazione ([Zhu 2020](#)). Gli autori hanno trovato che le persone anziane avevano una risposta immunitaria significativamente più bassa, ma una maggiore tollerabilità. L'immunità preesistente al vettore Ad5 e l'aumento dell'età potrebbero in parte ostacolare le risposte immunitarie specifiche alla vaccinazione, in particolare per le risposte immunitarie umorali. Eventi avversi come febbre, stanchezza, mal di testa, o dolore locale nel sito di iniezione erano paragonabili allo studio ChAdOx1 di cui sopra. Il 25 giugno, l'esercito

cinese [ha approvato](#) il vaccino per un anno come “farmaco particolarmente necessario”. A novembre, l’amministratore delegato di CanSino Biologics [ha dichiarato](#) in un’intervista che circa 40.000-50.000 persone hanno ricevuto il Convidecia. Da agosto sono in corso trials di Fase III in Russia, Pakistan, Messico e Cile.

CvnCoV (Germania)

Nel dicembre 2020, [CureVac ha](#) lanciato una sperimentazione di Fase III del suo candidato vaccino CvnCoV che recluterà 36.500 volontari (NCT04652102). I primi dati di efficacia sono previsti per l’estate 2021. In un [comunicato stampa del novembre 2020](#), la società ha affermato che CVnCOV potrebbe essere stabile per almeno tre mesi a +5°C (+41°F) e fino a 24 ore a temperatura ambiente. Questo potrebbe dare al vaccino un vantaggio rispetto ad altri vaccini mRNA come il tozinameran o l’mRNA-1273. Sarà interessante seguire la collaborazione CureVac con Tesla per la creazione di “microfabbriche” di mRNA dispiegate in tutto il mondo al fine di produrre miliardi di dosi di vaccino. Nessun dato clinico è disponibile.

Ad26.COV2.S (Belgio/USA)

Ad26.COV2.S, sviluppato da Janssen Pharmaceutical Companies di Johnson & Johnson, è un vaccino per COVID-19 basato su vettore adenovirus ricombinante di tipo 26 (Ad26) non competente per la replicazione che codifica una Spike immunogena di SARS-CoV-2 stabilizzata in prefusione (Bos 2020). La sua capacità di ottenere un’immunità protettiva contro l’infezione da SARS-CoV-2 è stata dimostrata in un modello di challenge virale in primati non umani (Mercado 2020). L’Ad26.COV2.S ha indotto risposte anticorpali neutralizzanti robuste e ha fornito una protezione completa nel challenge con SARS-CoV-2 in cinque macachi Rhesus su sei e una protezione quasi completa in un macaco su sei. Un trial di Fase III che studia un regime a 1 dose è iniziato nel settembre 2020. A novembre, Johnson & Johnson ha annunciato il lancio di una seconda sperimentazione di Fase III per testare un regime a due dosi. Nessun dato clinico disponibile.

NVX-CoV2373 (USA)

NVX-CoV2373, sviluppato da Novavax, è un vaccino ricombinante a nanoparticelle (rSARS-CoV-2) composto da glicoproteine trimeriche complete SARS-CoV-2 e coadiuvante Matrix-M1 (Keech 2020). In uno studio di Fase I/II, il vaccino ha indotto livelli di anticorpi neutralizzanti che sono strettamente correlati con le IgG anti-spike. Dopo la seconda vaccinazione, le risposte anticorpali

neutralizzanti hanno superato i valori osservati nei pazienti sintomatici ambulatoriali con COVID-19 ed erano dell'ordine di grandezza visto nel siero convalescente di pazienti ospedalizzati con COVID-19. Gli studi di fase III sono in corso in Gran Bretagna e negli Stati Uniti. A settembre, la Novavax ha firmato un accordo con l'Istituto Sierico dell'India per produrre un minimo di un miliardo di dosi del suo NVX-CoV2373, raddoppiando così la sua potenziale capacità di produzione del vaccino COVID-19 a due miliardi di dosi all'anno. Nessun dato clinico disponibile.

CoVLP (Canada)

CoVLP, sviluppato da Medicago, è un candidato vaccino COVID-19 composto da glicoproteine ricombinanti Spike (S) espresse come particelle simili al virus (VLP). Uno studio di fase I ha dimostrato che, se combinato con un adiuvante prodotto da GSK, il vaccino ha prodotto livelli promettenti di anticorpi. Uno studio di Fase II/III che indaga su due dosi a 21 giorni di distanza l'una dall'altra è iniziato nel novembre 2020 ([NCT04636697](#)). Lo studio mira ad arruolare più di 30.000 partecipanti. Nessun dato clinico disponibile.

ZF2001 (Cina)

ZF2001 è un candidato vaccino ricombinante a subunità prodotto dalla società cinese Anhui Zhifei Longcom e dall'Accademia delle Scienze cinese. Il vaccino è composto dal settore di legame del recettore della proteina Spike e da un coadiuvante. Gli studi di Fase III recluteranno 29.000 volontari adulti ([NCT04646590](#)). Gli studi globali dovrebbero iniziare in Uzbekistan, seguiti da studi in Indonesia, Pakistan ed Ecuador. L'azienda ha annunciato una capacità produttiva annuale fino a 300 milioni di dosi. Nessun dato clinico disponibile.

SCB-2019 (Cina)

SCB-2019, sviluppato da Clover Biopharmaceuticals, Cina, è un candidato vaccino ricombinante a subunità somministrato con l'adiuvante AS03. Clover ha prodotto un candidato vaccino per subunità S trimerica che assomiglia allo Spike virale trimerico nativo. Uno studio di fase II/III che indaga su due dosi a 21 giorni di distanza l'una dall'altra doveva iniziare nel dicembre 2020 ([NCT04672395](#)). Lo studio mira a reclutare più di 34.000 partecipanti. Nessun dato clinico disponibile.

Principi fondamentali di immunizzazione

La pandemia SARS-CoV-2 e lo sforzo di ricerca senza precedenti per sviluppare vaccini multipli su diverse piattaforme è il momento perfetto per coinvol-

gere gli immunologi nella progettazione della prossima generazione di potenti immunogeni (Pollard 2020, Dagotto 2020).

La guarigione dalle infezioni spesso induce un'immunità a lungo termine e a volte per tutta la vita contro l'agente patogeno causale. Dopo la risoluzione dell'infezione, la memoria immunologica protegge contro la reinfezione ed è mediata da anticorpi specifici e da cellule T.

Al contrario, le immunizzazioni conferiscono immunità senza esposizione ad agenti patogeni virulenti. L'immunizzazione può essere passiva o attiva. Nell'immunizzazione passiva gli anticorpi protettivi sono trasferiti da un donatore ad un ricevente, mentre l'immunizzazione attiva induce una risposta immunitaria protettiva nel ricevente.

Immunizzazione passiva contro il SARS-CoV-2

L'immunizzazione passiva contro il SARS-CoV-2 può essere ottenuta con plasma convalescente o con anticorpi monoclonali neutralizzanti.

Plasma convalescente

Il trattamento con plasma umano convalescente (CP) si basa sul presupposto che gli anticorpi protettivi contro l'agente patogeno causale sono presenti nel sangue delle persone che hanno superato una malattia infettiva. Ad esempio, il CP è stato utilizzato per curare alcune malattie infettive come la febbre emorragica argentina (Casadevall 2004). Il CP è stato utilizzato anche per curare i pazienti affetti da SARS nell'epidemia del 2002/2003, ma non in studi clinici controllati; una successiva metanalisi ha concluso che il trattamento era probabilmente sicuro e forse efficace (Mair-Jenkins 2015).

IL CP potrebbe diventare un'opzione per la prevenzione e il trattamento della malattia COVID-19 quando ci sono un numero sufficiente di persone che si sono ristabilite e possono donare siero contenente immunoglobuline (Casadevall 2020). Gli anticorpi che si trovano nel CP sono molto stabili. L'inattivazione del patogeno (con l'uso di psoralene e luce UV) non compromette la stabilità e la capacità di neutralizzazione degli anticorpi specifici del SARS-CoV-2, che si mantiene al 100% anche quando il plasma viene congelato a -30°C dopo l'inattivazione del patogeno o conservato come plasma liquido per un massimo di 9 giorni (Tonn 2020). Tuttavia, in uno studio controllato randomizzato aperto recentemente pubblicato (il più grande ad oggi con i risultati) 464 pazienti sono stati assegnati a due dosi di 200 ml di CP oppure solo allo standard di cura. Il risultato è stato deludente: la progressione verso la malattia grave a 28 giorni dal reclutamento si è verificata in 44 (19%) partecipanti nel braccio CP e 41 (18%) nel braccio di controllo (Agarwal 2020).

Il problema principale del CP è la quantità e la qualità dei titoli anticorpali. Nel plasma di 149 pazienti raccolti in media 39 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, i titoli neutralizzanti erano estremamente variabili. La maggior parte del plasma non conteneva alti livelli di attività neutralizzante (Robbiani 2020). Sembra esserci una correlazione tra la capacità di neutralizzazione del siero e la gravità della malattia, suggerendo che la raccolta di CP dovrebbe essere limitata ai pazienti con sintomi più gravi (Chen 2020). Un'altra conseguenza non intenzionale della terapia con CP può essere che i riceventi non svilupperanno la propria immunità, mettendoli a rischio di reinfezione.

Inoltre, alla luce della possibilità di un meccanismo del potenziamento dipendente da anticorpi (ADE), la sicurezza resta una considerazione importante negli studi sul CP in corso. Uno studio sui macachi ha rilevato che il trasferimento passivo di immunoglobuline anti-SARS-CoV-2 da scimmie immunizzate a riceventi naïve ha portato a lesioni polmonari acute dopo l'infezione. Il meccanismo proposto era una deviazione dell'attivazione dei macrofagi dalla guarigione delle ferite verso un'attività pro-infiammatoria (Liu 2019). Una patologia polmonare accentuata dopo il trasferimento di anticorpi è stata osservata anche in un modello di MERS nel coniglio (Houser 2017). In una descrizione di caso, la somministrazione di plasma convalescente a pazienti MERS ha aumentato la possibilità di lesioni polmonari acute (Chun 2016).

Lo sviluppo futuro del plasma convalescente anti-SARS-CoV-2 dovrebbe tenere in conto: 1) i potenziali danni dovuti a componenti non immuni del plasma convalescente (specialmente i rischi protrombotici); 2) che solo il plasma donato con titoli rilevabili di anticorpi neutralizzanti sia somministrato ai partecipanti allo studio; 3) garantire disegni in doppio cieco con controlli placebo come gold standard per gli studi futuri; 4) precludere il plasma non immune come intervento di controllo, a causa dei potenziali danni e della disponibilità di alternative a basso rischio come la normale soluzione fisiologica (Pathak 2020).

All'inizio di gennaio, uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, su plasma convalescente con alti titoli IgG contro il SARS-CoV-2 (n=160) ha rilevato che una malattia respiratoria grave si è sviluppata in 13 degli 80 pazienti (16%) che hanno ricevuto plasma convalescente e 25 degli 80 pazienti (31%) che hanno ricevuto placebo (Libster 2021). Per ulteriori informazioni sul CP consultare il capitolo sul *trattamento*, pagina 320.

Anticorpi monoclonali

I successi nello sviluppo di terapie a base di anticorpi monoclonali per il cancro e i disturbi immunitari ha creato una ricchezza di competenze e capacità di produzione (Biopharma 2020) e gli anticorpi monoclonali neutralizzanti

sono ora un'opzione terapeutica plausibile contro le malattie infettive (Marston 2018). Gli anticorpi monoclonali contro il virus della rabbia e contro il virus sinciziale respiratorio (RSV) sono stati approvati per il trattamento dei pazienti e altri anticorpi monoclonali sono in fase avanzata di sperimentazione clinica (Walker 2018). Sono stati osservati sia effetti protettivi che patogeni (Wang Q 2016, Chen X 2020). Il settore degli anticorpi anti-COVID-19 comprende aziende come Amgen, AstraZeneca, Vir, Regeneron, Lilly e Adagio (Biopharma 2020). Tuttavia, il ruolo futuro degli anticorpi monoclonali come soluzione ponte prima della disponibilità generale di vaccini e di farmaci antivirali efficaci non è ben chiaro. Questi farmaci sono complessi e costosi da produrre, escludendo quindi le popolazioni dei paesi poveri (Ledford 2020, Ledford 2020b) e si è temuto che potessero dividere il mondo in chi ha e chi non ha, come molti altri farmaci in passato (Cohen 2020). Fortunatamente, queste paure potrebbero non concretizzarsi. Non appena saranno disponibili i primi farmaci antivirali veramente efficaci - come per l'HSV nel 1981, l'HIV nel 1996 e l'HCV nel 2013 - non ci sarà più bisogno di anticorpi monoclonali.

Nel 2020, gli anticorpi monoclonali umani neutralizzanti il SARS-CoV-2 sono stati intensamente studiati (Robbiani 2020, Wec 2020, Ju B 2020, Cohen 2020) ed è stato dimostrato che REGN-CoV-2, un cocktail di due anticorpi, potrebbe precludere la comparsa di virus mutanti (Baum 2020) e diminuire le sequele patologiche indotte dal virus nei macachi Rhesus (Baum 2020b). A novembre, la FDA ha rilasciato un'autorizzazione d'emergenza per l'uso di bamlanivimab (vedi pagina 316) e successivamente per il cocktail di anticorpi casirivimab (REGN10933)/imdevimab (REGN10987) (vedi pagina 316) da somministrare insieme per il trattamento della COVID-19 da lieve a moderata in pazienti di età pari o superiore a 12 anni (di peso pari ad almeno 40 kg) che sono ad alto rischio di progredire verso la COVID-19 grave (65 anni o più o alcune condizioni mediche croniche.) Questi anticorpi non sono autorizzati per i pazienti che sono ricoverati in ospedale a causa della COVID-19 o che richiedono una terapia con ossigeno a causa della COVID-19. Per maggiori dettagli sugli anticorpi monoclonali, consultare il capitolo sul *trattamento*, pagina 316.

Problemi da affrontare durante lo sviluppo del vaccino

Anche se raramente, i vaccini possono a volte intensificare le malattie anziché essere protettivi (Kim 1969, Openshaw 2001). Alcuni candidati vaccini contro il SARS-CoV-1 o MERS-CoV hanno provocato effetti immunopatologici che intensificavano la malattia in alcuni modelli preclinici. Fortunatamente, almeno a breve termine, i risultati degli studi di Fase III non hanno mostrato evidenza di un peggioramento delle malattie respiratorie dopo l'infezione (Polack 2020, Voysey 2020, Baden 2020). Le infezioni potenziate da anticorpi

possono essere considerate improbabili perché le malattie da coronavirus nell'uomo non hanno gli attributi clinici, epidemiologici, biologici o patologici della malattia ADE esemplificata dai virus della dengue (DENV) (Halstead 2020). A differenza della DENV, i coronavirus del SARS e MERS infettano prevalentemente l'epitelio respiratorio, non i macrofagi.

L'immunizzazione con il virus vaccino ricombinante modificato Ankara (rMVA) che esprime la proteina superficiale S (spike) del SARS-CoV provoca l'epatite nei furetti.

I furetti sono suscettibili alle infezioni da SARS-CoV e SARS-CoV-2 (Kim YI 2020). Weingartl et al. hanno immunizzato i furetti con il virus vaccinia modificato ricombinante Ankara (rMVA), che ha codificato la proteina SARS-CoV S (Weingartl 2004). Dopo l'infezione con il virus, negli animali immunizzati sono stati rilevati elevati titoli di anticorpi neutralizzanti. Tuttavia, i furetti immunizzati con rMVA-S hanno sviluppato un'epatite grave non riscontrata negli animali di controllo (Weingartl 2004).

Risposte infiammatorie di tipo 2 nei polmoni dei topi immunizzati

Bolles et al. (Bolles 2011) hanno immunizzato dei topi con SARS-CoV inattivato con o senza coadiuvante. Il vaccino ha protetto animali giovani e anziani dalla morbilità e dalla mortalità dopo l'infezione con alte dosi di virus. Se i topi sono stati infettati da un ceppo virale eterologo, gli animali immunizzati hanno sviluppato infiltrati infiammatori ed eosinofilia polmonare più marcati rispetto ai non immunizzati (Bolles 2011). Questi risultati sono stati successivamente confermati da un altro gruppo di lavoro (Tseng CT 2012). Infiltrati polmonari eosinofili sono stati osservati nei topi anche dopo l'immunizzazione con un baculovirus ricombinante (proteina S) o particelle simil-coronavirus (VLP) che hanno espresso la proteina SARS-CoV S. È importante notare che questi sono risultati istopatologici; i topi immunizzati avevano ancora titoli virali ridotti dopo l'infezione (Tseng CT 2012, Lokugamage2008). Tuttavia, i risultati sono preoccupanti. Sono simili alle alterazioni istopatologiche osservate negli anni '60 nei bambini che si sono ammalati dopo l'immunizzazione con un vaccino contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) (Castilow 2007). Alterazioni patologiche nei polmoni e persino polmonite dopo l'infezione da SARS-CoV sono stati osservati nei topi anche con altri candidati vaccini contro il SARS-CoV (Yasui 2008).

Risultati simili sono stati riportati per i candidati vaccini per il MERS-CoV. Un vaccino MERS-CoV inattivato ha indotto anticorpi neutralizzanti nei topi. Tuttavia, dopo l'infezione, i topi immunizzati hanno sviluppato una patologia polmonare di tipo 2 con un aumento degli infiltrati eosinofili e un aumento

delle concentrazioni di IL-5 e IL-13 (Agrawal 2016). Studi recenti suggeriscono che lo sviluppo dell'immunopatologia di tipo 2 può essere influenzato dalla scelta di coadiuvanti appropriati, ad esempio si dovrebbero evitare i ligandi TLR (Recettori Toll-simili) per i virus inattivati, o la proteina S ricombinante (Iwata-Yoshikawa 2014, Honda-Okubo 2015).

Nel complesso, questi risultati sono una chiara indicazione che durante lo sviluppo preclinico dei vaccini contro il SARS-CoV-2, si deve effettuare una ricerca approfondita per individuare alterazioni immunopatologiche nei polmoni degli animali immunizzati. È incoraggiante che in molti degli studi preclinici pubblicati fino ad oggi sui candidati vaccini contro il SARS-CoV-2 vi sia una esplicita indicazione che tali alterazioni sono state ricercate e non trovate.

Immunopatologia di tipo 2 nei polmoni dei primati immunizzati

In uno studio recente dei macachi cinesi sono stati vaccinati con un virus vaccinia Ankara (MVA) modificato che codifica la glicoproteina SARS-CoV S completa (ADS-MVA) e quindi inoculati con SARS-CoV dopo otto settimane (Liu 2019). La vaccinazione ha indotto alti livelli di anticorpi e ridotto la carica virale. Tuttavia, le scimmie vaccinate mostravano diffusi danni alveolari (DAD) (Liu 2019). Questi risultati sono simili a quelli di uno studio precedente in cui i macachi sono stati immunizzati con il SARS-CoV inattivata. Tre scimmie sono risultate protette dopo l'inoculo, mentre un macaco mostrava una patologia polmonare coerente con un meccanismo del potenziamento dipendente da anticorpi (ADE) (Wang Q 2016). Gli autori sospettano che solo gli anticorpi contro alcuni epitopi del SARS-CoV S inducano l'immunopatologia. Negli studi di vaccinazione contro il SARS-CoV-2 sulle scimmie pubblicati in precedenza non è stata osservata alcuna patologia polmonare (Gao Q 2020, Wang H 2020, van Doremalen 2020).

Domande per il futuro

Nonostante la rapida e massiccia diffusione di vaccini altamente efficaci, alcune importanti domande rimangono senza risposta.

Correlati immunologici di protezione

La comprensione delle risposte immunitarie contro il SARS-CoV-2 sta crescendo rapidamente (Vabret 2020); sembra chiaro che gli anticorpi neutralizzanti contro la proteina S possano mediare la protezione. Le cellule T specifiche per il SARS-CoV-2 possono essere presenti anche in persone senza anticorpi rilevabili contro il SARS-CoV-2 (Braun 2020, Grifoni 2020, Sekine 2020).

Studi preclinici sul SARS (Li CK 2008) e MERS (Zhao J 2017) suggeriscono che le cellule T CD4+ (Zhao J 2016) e CD8+ (Channappanavar 2014) specifiche del virus possono essere protettive anche in assenza di anticorpi sierologicamente rilevabili (Tang F 2011). Un aspetto che deve ancora essere chiarito è il motivo che rende gli anziani più suscettibili all'infezione e particolarmente a rischio di malattie gravi o letali. A causa dell'immunosenescenza, gli anziani sono notoriamente difficili da immunizzare, richiedendo di solito dosi più elevate o particolari schemi di immunizzazione per generare una risposta immunitaria protettiva.

Longevità della memoria immunologica contro il SARS-CoV-2

Idealmente, un vaccino dovrebbe indurre un'immunità a lungo termine. Nel contesto della pandemia di SARS-CoV-2, dobbiamo ricordarci che le infezioni da comuni coronavirus del raffreddore generano solo un'immunità di breve durata. Esperimenti che risalgono agli anni '80 hanno dimostrato che appena un anno dopo l'inoculazione con il coronavirus 229E, la maggior parte dei soggetti studiati potevano essere nuovamente infettati. Essi presentavano sintomi più lievi rispetto ai soggetti non inoculati, per cui è stata osservata una certa protezione nonostante la nuova infezione (Callow 1990).

Anche l'esperienza dell'epidemia di SARS-CoV (-1) del 2002-2004 suggerisce che le risposte immunitarie al SARS-CoV-2 potrebbero essere di breve durata. Sei anni dopo essersi ammalati di SARS, gli anticorpi contro il SARS-CoV non erano più rilevabili in 21/23 pazienti (Tang F 2011). Al contrario, le cellule T specifiche del SARS-CoV erano ancora rilevabili, il che suggerisce la possibilità che le cellule T di memoria contro i coronavirus possano durare più a lungo rispetto alla memoria sierologica (Tang F 2011). Risultati simili sono stati descritti per la risposta immunitaria dopo la malattia da MERS (Zhao J 2017); tuttavia, non vi è attualmente alcuna conoscenza certa sulla longevità delle cellule T di memoria contro il SARS-CoV 2. Ci sono state segnalazioni di nuove infezioni da SARS-CoV-2 dopo essere guariti dalla prima infezione (To KK 2020).

Dopo quasi un anno di ricerche, il quadro della memoria immunologica contro il SARS-CoV-2 sta diventando più chiaro. Le cinetiche della risposta anticorpale neutralizzante al SARS-CoV-2 sono tipica di un'infezione virale acuta in cui viene rilevato un picco della risposta 3-4 settimane dopo l'infezione, che poi diminuisce nel tempo (Seow 2020). Oltre il 90% degli individui infetti con COVID-19 da lieve a moderata sembra sviluppare robuste risposte anticorpali IgG contro la proteina spike virale e i titoli sono relativamente stabili per mesi. Titoli anti-legame spike sono correlati con la neutralizzazione del SARS-CoV-2 (Gudbjartsson 2020, Wajnberg 2020, Alter 2020). I pazienti con un

quadro clinico peggiore possono avere un titolo anticorpale neutralizzante più elevato (Wang X 2020).

Tuttavia, gli individui asintomatici hanno una risposta immunitaria più debole all'infezione da SARS-CoV-2 rispetto ai pazienti con COVID-19 grave (Long QX 2020) e l'immunità umorale contro il SARS-CoV-2 potrebbe non essere duratura in questo grande gruppo che compone la maggior parte delle persone infette (Ibarrondo 2020, Weis 2020). Un gruppo di ricerca ha mostrato che negli individui che sviluppano una bassa risposta anticorpale neutralizzante (ID50 100-300), i titoli anticorpali possono tornare alla linea di base in un periodo relativamente breve, mentre quelli che sviluppano una risposta anticorpale neutralizzante robusta mantengono titoli > 1.000 nonostante il calo iniziale (Seow 2020).

Dopo il primo anno della pandemia di SARS-CoV-2, ci rendiamo conto che, sebbene milioni di persone siano state contagiate nella primavera del 2020, non si osserva un'epidemia di reinfezioni di dimensioni considerevoli. Questa osservazione suggerisce che l'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe conferire una solida immunità. Recentemente, Shane Crotty, Alessandro Sette, Daniela Weiskopf, Jennifer Dan e colleghi hanno analizzato più compartimenti della memoria immunitaria per il SARS-CoV-2 in 188 casi di COVID-19, di cui 43 casi a > 6 mesi dall'infezione. Il risultato: Le cellule B di memoria Spike-specifiche erano più abbondanti dopo 6 mesi che a 1 mese dall'insorgenza dei sintomi. Le cellule T CD4+ CD4+ specifiche per il SARS-CoV-2 e le cellule T CD8+ diminuivano con una emivita di 3-5 mesi (Dan 2020). Questi risultati suggeriscono che dopo l'infezione da SARS-CoV-2 (o dopo la vaccinazione), la grande maggioranza delle persone potrebbe essere protetta da forme gravi di COVID-19 per anni.

Risposte immunitarie preesistenti contro il SARS-CoV-2

I linfociti T CD4+ e CD8+ specifici per il SARS-CoV-2 possono essere rilevati in circa il 20-100% dei volontari sani non esposti (Braun 2020, Grifoni 2020, Mateus 2020, Bacher 2020). Si è ipotizzato che questi linfociti T cross-reattivi potrebbero essere protettivi contro il SARS-CoV-2 o influenzare il decorso della malattia. È noto, infatti, che i linfociti T cross-reattivi possono influenzare sia positivamente che negativamente il decorso delle infezioni virali (Ngono 2018). Anticorpi che neutralizzano il SARS-CoV-2 sono stati anche rilevati in volontari sani non infetti e non esposti (Ng KW 2020).

Potremmo però non poter contare su una protezione senza una esposizione al virus. In uno studio preprint recentemente pubblicato dalla Rockefeller University, gli autori hanno misurato l'attività neutralizzante contro il SARS-

CoV-2 nei sieri pre-pandemici di pazienti con una precedente infezione stagionale da coronavirus confermata dalla PCR. Mentre l'attività neutralizzante contro i coronavirus stagionali è stata rilevata in quasi tutti i sieri, l'attività neutralizzante cross-reattiva contro il SARS-CoV-2 non era rilevabile (Posten2020). Gli autori concludono che, sebbene sia possibile che vi siano rari casi di individui in possesso di anticorpi da una precedente infezione stagionale da HCoV che potrebbero essere in grado di legarsi al SARS-CoV-2 S, i loro dati sembrano smentire in generale un possibile ruolo dell'immunità umorale protettiva preesistente contro il SARS-CoV-2.

Recentemente, un concetto provocatorio è stato introdotto da Alexander Scheffold e colleghi. Gli autori propongono l'età immunologica come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di COVID-19 grave (Bacher 2020). Il loro ragionamento:

1. Gli individui non esposti ospitano cellule T della memoria specifica del SARS-CoV-2 con reattività crociata marginale per i coronavirus del raffreddore ed altri virus non correlati.
2. La bassa avidità delle cellule T di memoria preesistente ha un impatto negativo sulla risposta delle cellule T contro i neo-antigeni come il SARS-CoV-2, il che potrebbe predisporre a sviluppare reazioni immunitarie inappropriate, soprattutto negli anziani.

Per saperne di più su questo argomento, consultare la prossima 7^a edizione di COVID Reference.

Prospettive

Questo rapido sviluppo dei vaccini contro il SARS-CoV-2 è il risultato di un massiccio sforzo globale, che include la parallelizzazione delle fasi di sviluppo e produzione che sono state tradizionalmente effettuate in modo sequenziale (Lurie 2020), le conoscenze generate dai tentativi di sviluppare vaccini contro il SARS-CoV-1 e MERS-CoV, e tecniche innovative (Hekele 2013) che non erano disponibili fino a poco tempo fa. La velocità di sviluppo del vaccino SARS-CoV-2 è stata mozzafiato. L'11 gennaio 2020 i ricercatori cinesi hanno pubblicato su Internet la sequenza del genoma del SARS-CoV-2. Circa 2 mesi dopo, il 16 marzo, un vaccino a base di mRNA è entrato in uno studio clinico di Fase I (Arnold 2020). I lavori precedenti avevano identificato la proteina S del SARS-CoV e MERS-CoV come un bersaglio vaccinale adatto. La proteina S si lega al suo recettore cellulare, ACE2, per infettare le cellule umane. Con il sequenziamento del genoma del SARS-CoV-2, l'elevata omologia tra le proteine S dei 3 virus era nota e poco dopo è stata confermata l'interazione del SARS-CoV-2

con ACE (Hoffmann 2020). Una struttura target rilevante per le risposte immunitarie è stata identificata a tempo di record.

In meno di un anno abbiamo caratterizzato una nuova malattia, messo in sequenza un nuovo genoma virale, sviluppato la diagnostica, prodotto protocolli di trattamento e stabilito l'efficacia di farmaci e vaccini in studi controllati randomizzati (Editoriale 20201121). Più persone saranno in grado di farsi vaccinare più rapidamente che mai in precedenza. Se riusciremo a raggiungere una sorta di "normalità" pre-COVID-19 entro il 2022, sarà un'impresa storica ricordata dalle future generazioni.

Nessuno dovrebbe dimenticare che i vaccini sono i prodotti della medicina più potenti di tutti i tempi per prevenire la morbilità e la mortalità. Negli ultimi due secoli, nessun altro intervento medico ha salvato così tante vite umane. Senza i vaccini, molti degli attivisti antivaccino di oggi (Burki 2020) non sarebbero nati (e forse né tu né io) per mancanza di antenati - uno o più di uno di loro sarebbe morto a causa di una malattia infettiva prima di raggiungere l'età dell'accoppiamento. I vaccini addestrano il sistema immunitario del corpo umano a riconoscere e combattere gli agenti patogeni e, alla successiva esposizione all'agente patogeno, il sistema immunitario è pronto a combattere l'invasore. La procedura di vaccinazione è semplice: introdurre alcune molecole dell'agente patogeno nell'organismo - l'equivalente di massa di alcuni grani di sale fine - e innescare una risposta immunitaria. I vaccini sono una "medicina elegante" - prevengono piuttosto che curare una malattia.

Alla fine di questo primo anno "COVID", la virologia, la chimica biologica e l'immunologia sono i campi acclamati della medicina. La virologia esplora la struttura e il funzionamento del coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) e, insieme alla chimica biologica, prepara il terreno per il futuro sviluppo di farmaci. Nel frattempo, l'immunologia esplora l'interfaccia virus-umano e descrive come il corpo umano risponde all'infezione e sviluppa una memoria dopo il primo incontro con il SARS-CoV-2: esamina perché la maggior parte delle persone guarisce dall'infezione mentre alcuni muoiono e altri rimangono disabili; e contribuisce alla comprensione dei meccanismi biologici che portano alla malattia e alla morte. Perché gli anziani muoiono di COVID-19 mentre i giovani no? Perché le persone con ipertensione, diabete o obesità sono maggiormente a rischio di COVID-19 grave? L'immunologia cerca anche di chiarire il mistero delle persone superdiffusori, quelle poche persone gravemente infette da SARS-CoV-2 che si pensa siano responsabili della stragrande maggioranza delle trasmissioni. Infine, l'immunologia svilupperà l'arma antivirale più potente: i vaccini.

Per un bel po' di tempo, la pandemia da SARS-CoV-2 continuerà a rappresentare una sfida colossale per i sistemi sanitari e le società. Questo è anche il

momento della “Grande Prova”. Coordinando le risorse globali e le strutture sovranazionali per reagire rapidamente, la scienza sta attualmente creando le infrastrutture necessarie per combattere qualsiasi altra nuova e potenzialmente più letale malattia virale che emergerà in futuro. Il SARS-CoV-2 non è certamente l'ultimo nuovo agente patogeno che l'umanità dovrà affrontare nel 21^{mo} secolo e altri virus enzootici passeranno dai loro serbatoi animali all'uomo. Dopo questa pandemia, si spera che saremo meglio preparati per le sfide future, con nuove piattaforme di vaccini che possono essere rapidamente adattate alle nuove malattie virali emergenti. C'è anche un colpo di scena finale negli eventi inaspettati del 2020: la pandemia SARS-CoV-2 sta aprendo una nuova era di sviluppo dei vaccini. In 10 anni possiamo aspettarci di avere una vasta gamma di vaccini nuovi e innovativi (Dolgin 2021) che non avremo mai osato sognare prima.

Referenze

- Abbasi J. **COVID-19 and mRNA Vaccines-First Large Test for a New Approach**. JAMA. 2020 Sep 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32880613>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16866>
- Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. **Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial)**. BMJ. 2020 Oct 22;371:m3939. PubMed: <https://pubmed.gov/33093056>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3939>
- Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. **Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus**. Hum Vaccin Immunother. 2016 Sep;12(9):2351-6. PubMed: <https://pubmed.gov/27269431>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1177688>
- Alter G, Seder R: **The Power of Antibody-Based Surveillance**. N Engl J Med 2020, published 1 September. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2028079>.
- Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, et al. **Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults**. N Engl J Med, December 17 2020; 383:2427-2438. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>
- Andrew MK, McElhaney JE. **Age and frailty in COVID-19 vaccine development**. Lancet 2020, published 18 November. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32481-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32481-8)
- Arnold C. **How computational immunology changed the face of COVID-19 vaccine development**. Nat Med. 2020 Jul 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32669667>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41591-020-00027-9>
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. **Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine**. N Engl J Med 2020, published 30 December. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
- Ball P. **The lightning-fast quest for COVID vaccines — and what it means for other diseases**. Nature 2020, published 18 December. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03626-1>
- Bar-Zeev N, Moss WJ. **Encouraging results from phase 1/2 COVID-19 vaccine trials**. Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):448-449. PubMed: <https://pubmed.gov/32702300>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31611-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31611-1)

- Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. **REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters.** Science 2020b, published 9 October. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe2402>
- Baum A, Fulton BO, Wloga E, et al. **Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies.** Science. 2020 Aug 21;369(6506):1014-1018. PubMed: <https://pubmed.gov/32540904>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd0831>
- Behr MA, Divangahi M, Schurr E. **Lessons from BCG for SARS-CoV-2 vaccine candidates.** J Infect Dis. 2020 Nov 30;jiaa637. PubMed: <https://pubmed.gov/33252679>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa637>
- Bingham K. **Plan now to speed vaccine supply for future pandemics.** Nature. 2020 Oct;586(7828):171. PubMed: <https://pubmed.gov/33024331>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02798-0>
- Bingham K. **Plan now to speed vaccine supply for future pandemics.** Nature. 2020 Oct;586(7828):171. PubMed: <https://pubmed.gov/33024331>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02798-0>
- Biopharma. **Hunting for antibodies to combat COVID-19.** Biopharma dealmakers 2020, published 1 September. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d43747-020-01115-y>
- Bolles M, Deming D, Long K, et al. **A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge.** J Virol. 2011 Dec;85(23):12201-15. PubMed: <https://pubmed.gov/21937658>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.06048-11>
- Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, et al. **Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses.** NPJ Vaccines. 2020 Sep 28;5:91. PubMed: <https://pubmed.gov/33083026>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00243-x>
- Braun J, Loyal L, Frentsch, M, et al. **Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors.** medRxiv 22 April 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20061440> (accessed 2 June 2020)
- Burki T. **The online anti-vaccine movement in the age of COVID-19.** Lancet Digit Health. 2020 Oct;2(10):e504-e505. PubMed: <https://pubmed.gov/32984795>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30227-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30227-2)
- Callaway E. **Could new COVID variants undermine vaccines? Labs scramble to find out.** Nature 2021, published 8 January. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00031-0>
- Callaway E. **Dozens to be deliberately infected with coronavirus in UK ‘human challenge’ trials.** Nature 2020, published 20 October. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02821-4>
- Callaway E. **Dozens to be deliberately infected with coronavirus in UK ‘human challenge’ trials.** Nature 2020, published 20 October. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02821-4>
- Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA **The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man.** Epidemiol Infect. 1990 Oct;105(2):435-46. <https://pubmed.gov/2170159>. Full-text: <https://pmlegacy.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2170159>
- Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. **Passive antibody therapy for infectious diseases.** Nat Rev Microbiol. 2004 Sep;2(9):695-703. PubMed: <https://pubmed.gov/15372080>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nrmicro974>
- Castells MC, Phillips EJ. **Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines.** N Engl J Med 2020, published 30 December. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2035343>

- Castilow EM, Olson MR, Varga SM. **Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine-enhanced disease.** *Immunol Res.* 2007;39(1-3):225-39. PubMed: <https://pubmed.gov/17917067>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s12026-007-0071-6>
- CDC 20201231. **Interim considerations: preparing for the potential management of anaphylaxis after COVID-19 vaccination. Vaccines & Immunizations 2020, last reviewed: December 31, 2020.** Full-text: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/anaphylaxis-management.html> – Accessed 3 January 2021.
- CDC 2021 NCV. **New COVID-19 Variants.** Centers for Disease Control 2021, updated 3 January. Full-text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html> – Accessed 12 January 2021.
- CDC 2021 V. **Emerging SARS-CoV-2 Variants.** Centers for Disease Control 2021, updated 3 January. Full-text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html> – Accessed 11 January 2021.
- CDC 20210106. **Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 6 January 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1>
- Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. **Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection.** *J Virol.* 2014 Oct;88(19):11034-44. PubMed: <https://pubmed.gov/25056892>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.01505-14>
- Chen J, Subbarao K. **The Immunobiology of SARS*.** *Annu Rev Immunol.* 2007;25:443-72. PubMed: <https://pubmed.gov/17243893>. Full-text: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141706>
- Chen X, Pan Z, Yue S, et al. **Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19.** *Sig Transduct Target Ther* 5, 180 (2020). Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00301-9>
- Chun S, Chung CR, Ha YE, et al. **Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome.** *Ann Lab Med.* 2016 Jul;36(4):393-5. PubMed: <https://pubmed.gov/27139619>. Full-text: <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.4.393>
- Cohen J. **Designer antibodies could battle COVID-19 before vaccines arrive.** *Science* 2020, published 4 August. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/08/designer-antibodies-could-battle-covid-19-vaccines-arrive>
- Cookson C. **UK to test vaccines on volunteers deliberately infected with Covid-19.** *Financial Times* 2020, published 23 September. Full-text: <https://www.ft.com/content/b782f666-6847-4487-986c-56d3f5e46c0b>
- Corbett KS, Edwards DK, Leist SR et al. **SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness.** *Nature* 2020, published 5 August. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>
- Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al. **Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates.** *N Engl J Med* 2020b, published 28 July. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>
- Dagotto G, Yu J, Barouch DH. **Approaches and Challenges in SARS-CoV-2 Vaccine Development.** *Cell Host Microbe* 2020, published 10 August. Full-text: [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(20\)30455-8](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(20)30455-8)
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. **Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection.** *Science* 2021, published 6 January. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abf4063> – See also the press article by Mandavilli A. **Immunity to the Coronavirus May Last Years, New Data Hint.** *The New York Times* 2020, published 17 November. Full-text: <https://www.nytimes.com/2020/11/17/health/coronavirus-immunity.html>.
- Deming ME, Michael NL, Robb M, et al. **Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines – The Role for Controlled Human Infection Models.** *NEJM* July 1, 2020. Full-text:

<https://doi.org/10.1056/NEJMp2020076>. Full-text:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2020076>

Dolgin E. **How COVID unlocked the power of RNA vaccines.** Nature 2021, published 12 January. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00019-w>

ECDC 20201220a. **Threat Assessment Brief: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom.** European Centre for Disease Prevention and Control 2020, published 20 December. Full-text: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom>

ECDC 20201220b. **Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom.** European Centre for Disease Prevention and Control 2020, published 20 December. Full-text: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>

Editorial 20201121. **COVID-19 vaccines: no time for complacency.** Lancet 2020, published 21 November. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32472-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32472-7)

Editorial 20201218. **COVID-19 vaccines: the pandemic will not end overnight.** The Lancet Microbe December 18, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30226-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30226-3)

Eguia R, Crawford KHD, Stevens-Ayers T, et al. **A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity.** bioRxiv 2020, posted 18 December. Full-text: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.17.423313v1>

Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, et al. **A Phase 1: Safety and Immunogenicity Trial of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine-BBV152.** medRxiv 2020, posted 15 December. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.11.20210419>

Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, et al. **T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial.** Nat Med December 18, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01194-5>

Felter C. **How Dangerous Are New COVID-19 Strains?** Council on Foreign Relation 2021, published 7 January. Full-text: <https://www.cfr.org/in-brief/how-dangerous-are-new-covid-19-strains>

Gao Q, Bao L, Mao H, et al. **Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2.** Science. 2020 Jul 3;369(6499):77-81. PubMed: <https://pubmed.gov/32376603>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>

GOV.UK 20201230. **Regulatory approval of COVID-19 Vaccine AstraZeneca.** <https://www.gov.uk> 2020, published 30 December. Full-texts: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca>

Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, et al. **Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies.** bioRxiv 2021, posted 4 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021>

Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. **Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.** Cell. 2020 May 20;S0092-8674(20)30610-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32473127>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>

Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. **Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland.** N Engl J Med 2020, published 1 September. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116>

Halstead SB, Katzelnick L. **COVID-19 vaccines: Should We Fear ADE?** J Infect Dis. 2020 Nov 13;222(12):1946-1950. PubMed: <https://pubmed.gov/32785649>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa518>

- Heaton PM. **The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse.** *N Engl J Med.* 2020 Jul 14;NEJMe2025111. PubMed: <https://pubmed.gov/32663910>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2025111>
- Hekele A, Bertholet S, Archer J, et al. **Rapidly produced SAM((R)) vaccine against H7N9 influenza is immunogenic in mice.** *Emerg Microbes Infect.* 2013 Aug;2(8):e52. PubMed: <https://pubmed.gov/26038486>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/emi.2013.54>
- Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. **Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!).** *Lancet.* 2017 Feb 4;389(10068):505-518. PubMed: <https://pubmed.gov/28017403>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6)
- Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KWR, Pollard AJ. **What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2.** *Lancet Infect Dis* 2020, published 27 October. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng BH, Tseng CT, Petrovsky N. **Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology.** *J Virol.* 2015 Mar;89(6):2995-3007. PubMed: <https://pubmed.gov/25520500>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.02980-14>
- Houser KV, Broadbent AJ, Gretebeck L, et al. **Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody.** *PLoS Pathog.* 2017 Aug 17;13(8):e1006565. PubMed: <https://pubmed.gov/28817732>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006565>
- Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. **Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Sep 10;383(11):1085-1087. PubMed: <https://pubmed.gov/32706954>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025179>
- Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, et al. **Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine.** *J Virol.* 2014 Aug;88(15):8597-614. PubMed: <https://pubmed.gov/24850731>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00983-14>
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. **An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report.** *N Engl J Med.* 2020 Jul 14;NEJMoa2022483. PubMed: <https://pubmed.gov/32663912>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
- Jamrozik E, Selgelid MJ. **COVID-19 human challenge studies: ethical issues.** *Lancet Infect Dis.* 2020 May 29;S1473-3099(20)30438-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32479747>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30438-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30438-2)
- JCVI. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. JCVI issues advice on the AstraZeneca COVID-19 vaccine. JCVI 2020, published 30 December 2020. Full-text: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-advice-on-the-astrazeneca-covid-19-vaccine>
- Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, et al. **Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies.** *Nat Rev Immunol* 2020, published 4 September. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>
- Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. **Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection.** *Nature.* 2020 Aug;584(7819):115-119. PubMed: <https://pubmed.gov/32454513>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>

- Kahn JP, Henry LM, Mastroianni C, et al. **Opinion: For now, it's unethical to use human challenge studies for SARS-CoV-2 vaccine development.** PNAS October 29, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2021189117>
- Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. **Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA.** Immunity. 2005 Aug;23(2):165-75. PubMed: <https://pubmed.gov/16111635>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008>
- Karikó K, Muramatsu H, Keller JM, Weissman D. **Increased erythropoiesis in mice injected with submicrogram quantities of pseudouridine-containing mRNA encoding erythropoietin.** Mol Ther. 2012 May;20(5):948-53. PubMed: <https://pubmed.gov/22334017>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/mt.2012.7>
- Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, et al. **Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability.** Mol Ther. 2008 Nov;16(11):1833-40. PubMed: <https://pubmed.gov/18797453>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/mt.2008.200>
- Keech C, Albert G, Cho I, et al. **Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine.** N Engl J Med 2020; 383:2320-2332. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>
- Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, Parrott RH. **Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine.** Am J Epidemiol. 1969 Apr;89(4):422-34. PubMed: PubMed: <https://pubmed.gov/4305198>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955>
- Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets.** Cell Host Microbe. 2020 Apr 5. pii: S1931-3128(20)30187-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32259477>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>
- Kistler KE, Bedford T. **Evidence for adaptive evolution in the receptor-binding domain of seasonal coronaviruses.** bioRxiv 2020, posted 30 October. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.30.352914>
- Knoll MD, Wonodi C. **Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy.** Lancet. 2020 Dec 8;S0140-6736(20)32623-4. PubMed: <https://pubmed.gov/33306990>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4)
- Krammer F. **SARS-CoV-2 vaccines in development.** Nature. 2020 Oct;586(7830):516-527. PubMed: <https://pubmed.gov/32967006>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
- Kupferschmidt 20200728. **'Vaccine nationalism' threatens global plan to distribute COVID-19 shots fairly.** Science 2020, 28 July. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/vaccine-nationalism-threatens-global-plan-distribute-covid-19-shots-fairly>
- Kupferschmidt 20201220. **Mutant coronavirus in the United Kingdom sets off alarms, but its importance remains unclear.** Nature 2020, published 20 December. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/mutant-coronavirus-united-kingdom-sets-alarms-its-importance-remains-unclear>
- Kupferschmidt 20201223. **U.K. variant puts spotlight on immunocompromised patients' role in the COVID-19 pandemic.** Nature 2020, published 23 December. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/uk-variant-puts-spotlight-immunocompromised-patients-role-covid-19-pandemic>
- Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, et al. **Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines.** Vaccine. 2020 Jun 26;38(31):4783-4791. PubMed: <https://pubmed.gov/32507409>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.064>
- Lauring AS, Hodcroft EB. **Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?** JAMA 2021, published 6 January. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>

- Ledford H. **Antibody therapies could be a bridge to a coronavirus vaccine – but will the world benefit?** Nature 2020, published 11 August. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02360-y>
- Ledford H. **The race to make COVID antibody therapies cheaper and more potent.** Nature 2020b, published 23 October. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02965-3>
- Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. **Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020.** Euro Surveill. 2021 Jan;26(1). PubMed: <https://pubmed.gov/33413740>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106>
- Li CK, Wu H, Yan H, et al. **T cell responses to whole SARS coronavirus in humans.** J Immunol. 2008 Oct 15;181(8):5490-500. PubMed: <https://pubmed.gov/18832706>. Full-text: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5490>
- Libster R, Marc PG, Wappner D, et al. **Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults.** N Engl J Med 2021, published 6 January. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>
- Lipsitch M, Dean NE. **Understanding COVID-19 vaccine efficacy.** Science. 2020 Oct 21:eabe5938. PubMed: <https://pubmed.gov/33087460>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe5938>
- Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. **Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection.** JCI Insight. 2019 Feb 21;4(4). pii: 123158. PubMed: <https://pubmed.gov/30830861>. Full-text: <https://doi.org/123158>
- Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, et al. **Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV.** Vaccine. 2008 Feb 6;26(6):797-808. PubMed: <https://pubmed.gov/18191004>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.092>
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. **Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections.** Nat Med. 2020 Aug;26(8):1200-1204. PubMed: <https://pubmed.gov/32555424>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. **Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed.** N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):1969-1973. PubMed: <https://pubmed.gov/32227757>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2005630>
- Machemer T. **A Brief History of Human Challenge Trials.** Smithsonian Magazine 2020, published 16 December. Full-text: <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/brief-history-human-challenge-trials-180976556/>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: <https://pubmed.gov/25030060>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Marston HD, Paules CI, Fauci AS. **Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History.** N Engl J Med. 2018 Apr 19;378(16):1469-1472. PubMed: <https://pubmed.gov/29513615>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1802256>
- Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. **Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans.** Science. 2020 Oct 2;370(6512):89-94. PubMed: <https://pubmed.gov/32753554>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd3871>
- McPartlin SO, Morrison J, Rohrig A, Weijer C. **Covid-19 vaccines: Should we allow human challenge studies to infect healthy volunteers with SARS-CoV-2?** BMJ. 2020 Nov 9;371:m4258. PubMed: <https://pubmed.gov/33168564>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4258>
- Ng K, Faulkner N, Cornish G, et al. **Pre-existing and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans.** bioRxiv 2020, posted 15 May. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.095414>

- Ngono AE, Shresta S. **Immune Response to Dengue and Zika**. *Annu Rev Immunol*. 2018 Apr 26;36:279-308. PubMed: <https://pubmed.gov/29345964>. Full-text: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053142>
- Oliver S, Gargano J, Marin M, et al. **The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 13 December 2020. Full-text: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6950e2>
- Oliver S, Gargano J, Marin M, et al. **The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;69:1653-1656. Full-text: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm695152e1>
- Openshaw PJ, Culley FJ, Olszewska W. **Immunopathogenesis of vaccine-enhanced RSV disease**. *Vaccine*. 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S27-31. PubMed: <https://pubmed.gov/11587806>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00301-2](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00301-2)
- Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, et al. **Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes**. *J Control Release*. 2015 Nov 10;217:345-51. PubMed: <https://pubmed.gov/26264835>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.007>
- Pathak EB. **Convalescent plasma is ineffective for covid-19**. *BMJ*. 2020 Oct 22;371:m4072. PubMed: <https://pubmed.gov/33093025>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4072>
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. **Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine**. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;NEJMoa2034577. PubMed: <https://pubmed.gov/33301246>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- Pollard AJ, Bijker EM. **A guide to vaccinology: from basic principles to new developments**. *Nat Rev Immunol* (2020). Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
- Posten D, Weisblum Y, Wise H, et al. **Absence of SARS-CoV-2 neutralizing activity in pre-pandemic sera from individuals with recent seasonal coronavirus infection**. *medRxiv* 2020, published 11 October. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.08.20209650>
- Public Health England. **Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01**. UK Government 2021, updated 8 January. Full-text: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201> – accessed 12 January 2021.
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. **Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial**. *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):1979-1993. PubMed: <https://pubmed.gov/33220855>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1)
- Regeneron. **REGN-COV-2 Antibody Cocktail Program Updates, September 29, 2020**. <https://investor.regeneron.com/static-files/a596a85e-e72d-4529-8eb5-d52d87a99070>
- Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. **Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals**. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):437-442. PubMed: <https://pubmed.gov/32555388>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>
- Rubin EJ, Longo DL. **SARS-CoV-2 Vaccination - An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention**. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;NEJMe2034717. PubMed: <https://pubmed.gov/33301245>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2034717>
- Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. **BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans**. *medRxiv* 2020, posted 11 December. Full-text: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.09.20245175v1>
- Schwartz JL. **Evaluating and Deploying Covid-19 Vaccines — The Importance of Transparency, Scientific Integrity, and Public Trust**. *N Engl J Med* 2020; 383:1703-1705. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2026393>
- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. **Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19**. *Cell*. 2020 Oct 1;183(1):158-168.e14.

- PubMed: <https://pubmed.gov/32979941>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
- Seow J, Graham C, Merrick B, et al. **Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans.** *Nat Microbiol* (2020). Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00813-8>
- Slaoui M, Hepburn M. **Developing Safe and Effective Covid Vaccines — Operation Warp Speed’s Strategy and Approach.** *N Engl J Med* 2020, published 26 August. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2027405>
- Tang F, Quan Y, Xin ZT, et al. **Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study.** *J Immunol.* 2011 Jun 15;186(12):7264-8. PubMed: <https://pubmed.gov/21576510>. Full-text: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903490>
- Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. **Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa.** medRxiv 2020, posted 22 December. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>
- To KK, Hung IF, Ip JD, et al. **COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing.** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 25;ciaa1275. PubMed: <https://pubmed.gov/32840608>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>
- Tonn T, Corman VM, Johnsen M, et al. **Stability and neutralising capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma.** *Lancet Microbe* 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30037-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30037-9)
- Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. **Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus.** *PLoS One.* 2012;7(4):e35421. PubMed: <https://pubmed.gov/22536382>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>
- Tufekci Z. **The Mutated Virus Is a Ticking Time Bomb.** *The Atlantic* 2020, published 31 December. Full-text: <https://www.theatlantic.com/science/archive/2020/12/virus-mutation-catastrophe/617531>
- Usher DA. **South Africa and India push for COVID-19 patents ban.** *Lancet* 2020, published 5 December. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32581-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32581-2)
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. **Immunology of COVID-19: current state of the science.** *Immunity* 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. **ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques.** *Nature.* 2020 Jul 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32731258>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y>
- Voloch CM, da Silva R, de Almeida LGP, et al. **Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil.** medRxiv 2020, posted 26 December. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.23.20248598>
- Volz E, Mishra W, Chand M, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data.** medRxiv 2021, posted 4 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. **Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK.** *Lancet.* 2020 Dec 8;S0140-6736(20)32661-1. PubMed: <https://pubmed.gov/33306989>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- Wadman M. **Fever, aches from Pfizer, Moderna jabs aren’t dangerous but may be intense for some.** *Science* 2020, published 18 November. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/fever-aches-pfizer-moderna-jabs-aren-t-dangerous-may-be-intense-some>

- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. **Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months.** Science 2020, published 28 October. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>
- Walker LM, Burton DR. **Passive immunotherapy of viral infections: ‘super-antibodies’ enter the fray.** Nat Rev Immunol. 2018 May;18(5):297-308. PubMed: <https://pubmed.gov/29379211>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.148>
- Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. **Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates.** N Engl J Med. 2020 Dec 17;383(25):2439-2450. PubMed: <https://pubmed.gov/33053279>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>
- Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. **Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2.** Cell. 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9. PubMed: <https://pubmed.gov/32778225>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
- Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. **Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates.** ACS Infect Dis. 2016 May 13;2(5):361-76. PubMed: <https://pubmed.gov/27627203>. Full-text: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006>
- Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Neutralizing antibody responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in coronavirus disease 2019 inpatients and convalescent patients. Clin Infect Dis 2020, published 4 June. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa721>
- Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 Disease Produced in Plants. medRxiv 2020, posted 6 November. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226282>
- Wec AZ, Wrapp D, Herbert AS, et al. **Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies.** Science. 2020 Aug 7;369(6504):731-736. PubMed: <https://pubmed.gov/32540900>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc7424>
- Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. **Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets.** J Virol. 2004 Nov;78(22):12672-6. PubMed: <https://pubmed.gov/15507655>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004>
- Weis S, Scherag A, Baier M, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in an entirely PCR-sampled and quarantined community after a COVID-19 outbreak - the CoNAN study.** medRxiv 2020, posted 17 July. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20154112>
- WHO 20200409. **WHO target product profiles for COVID-19 vaccines.** WHO 2020, published 9 April, accessed 2 September, 2020. Full-text: <https://www.who.int/who-documents-detail/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
- WHO 20200506. **Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies.** WHO 2020, published 6 May. Full-text: <https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/>
- WHO 20201231. **WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access.** WHO 2020, published 31 December. Full-text: <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
- WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, Krause PR, Fleming TR, et al. **Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines - Why We Still Need Them.** N Engl J Med. 2020 Dec 2. PubMed: <https://pubmed.gov/33264543>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2033538>
- WHO Landscape. **Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines.** Accessed 20 October 2020. Full-text: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

- Widge AT, Roupshael NG, Jackson LA, et al. **Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination.** *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;NEJMc2032195. PubMed: <https://pubmed.gov/33270381>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2032195>
- Wong AHM, Tomlinson ACA, Zhou D, et al. **Receptor-binding loops in alphacoronavirus adaptation and evolution.** *Nat Commun.* 2017 Nov 23;8(1):1735. PubMed: <https://pubmed.gov/29170370>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01706-x>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. **Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the pre-fusion conformation.** *Science.* 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263. PubMed: <https://pubmed.gov/32075877>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. **Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials.** *JAMA.* 2020 Sep 8;324(10):951-960. PubMed: <https://pubmed.gov/32789505>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>
- Xie X, Zou J, Fonte-Garfias CR, et al. **Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera.** *bioRxiv* 2021, posted 7 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.425740>
- Yasui F, Kai C, Kitabatake M, et al. **Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV.** *J Immunol.* 2008 Nov 1;181(9):6337-48. PubMed: <https://pubmed.gov/18941225>. Full-text: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6337>
- Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M, et al. **SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor.** *bioRxiv* 2021, posted 8 January. Full-text: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.06.425392v2>
- Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. **Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Nov 17:S1473-3099(20)30843-4. PubMed: <https://pubmed.gov/33217362>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
- Zhao J, Alshukairi AN, Baharoon SA, et al. **Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses.** *Sci Immunol.* 2017 Aug 4;2(14):eaan5393. PubMed: <https://pubmed.gov/28778905>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aan5393>
- Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, et al. **Airway Memory CD4(+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses.** *Immunity.* 2016 Jun 21;44(6):1379-91. PubMed: <https://pubmed.gov/27287409>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.05.006>
- Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. **Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.** *Lancet.* 2020b Aug 15;396(10249):479-488. PubMed: <https://pubmed.gov/32702299>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
- Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. **Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial.** *Lancet.* 2020a Jun 13;395(10240):1845-1854. PubMed: <https://pubmed.gov/32450106>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

6. Esami e procedure diagnostiche

Christian Hoffmann

Diagnosi

L'identificazione rapida e l'isolamento degli individui infetti è fondamentale. La diagnosi viene effettuata utilizzando caratteristiche cliniche, di laboratorio e radiologiche. Poiché i sintomi e i risultati radiologici di COVID-19 non sono specifici, l'infezione da SARS-CoV-2 deve essere confermata dalla reazione a catena della polimerasi a base di acido nucleico (PCR), amplificando una specifica sequenza genetica nel virus. Pochi giorni dopo la pubblicazione dei primi casi, è stato presentato un workflow diagnostico convalidato per SARS-CoV-2 (Corman 2020), a dimostrazione dell'enorme capacità di risposta raggiunta attraverso il coordinamento dei laboratori accademici e pubblici nelle reti di ricerca nazionali ed europee.

Esiste una guida provvisoria per i test diagnostici per il COVID-19 nei casi di sospetto umano, pubblicata dall'OMS a marzo e aggiornata l'11 settembre 2020 (OMS 20200911). Recentemente sono state inoltre pubblicate diverse revisioni complete e aggiornate riguardanti tecniche di laboratorio per la diagnosi del SARS-CoV-2 (Kilic 2020, Loeffelholz 2020).

Secondo l'OMS, la decisione di effettuare il test “dovrebbe essere basata su fattori sia clinici che epidemiologici”, al fine di supportare la gestione clinica dei pazienti e le misure di controllo delle infezioni. Nei pazienti sintomatici, un test PCR dovrebbe essere eseguito immediatamente, soprattutto per i professionisti medici con sintomi. In particolare, questo vale per le case di cura e altre strutture a lungo termine dove possono verificarsi grandi epidemie con elevata mortalità tra i residenti. In questi contesti, ogni giorno conta: sia i residenti che gli operatori sanitari devono essere sottoposti immediatamente a test. Nelle analisi di regressione tra 88 case di cura con un caso documentato prima che si verificasse il test a livello di struttura, ogni giorno in più tra l'identificazione del primo caso e il completamento del test a livello di struttura è stato associato all'identificazione di 1,3 casi aggiuntivi (Hatfield 2020). Tuttavia, il valore predittivo dei test varia notevolmente a seconda del tempo di esposizione e dell'insorgenza dei sintomi. Il tasso di falsi negativi è più basso 3 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, o circa 8 giorni dopo l'esposizione (vedi sotto).

In ambienti con risorse limitate, tuttavia, i pazienti dovrebbero essere sottoposti a test solo se un test positivo porta ad un'azione obbligatoria. Non ha

necessariamente senso tentare di accertare la prevalenza dell'infezione da PCR. Ad esempio, in una famiglia che è stata messa in quarantena dopo che l'infezione è stata confermata in un membro, non tutti i contatti domestici devono essere testati, soprattutto i giovani con sintomi lievi.

Per molti paesi e regioni, ci sono raccomandazioni costantemente aggiornate da parte di autorità e istituzioni su chi deve essere testato da chi e quando: queste raccomandazioni sono in continuo cambiamento e devono essere adattate alla situazione epidemiologica locale. Più bassi sono i tassi di infezione e maggiori sono le capacità di analisi, più pazienti potranno essere sottoposti al test.

Raccolta di campioni

Apparato respiratorio

Il SARS-CoV-2 può essere rilevata in una vasta gamma di diversi tessuti e fluidi corporei. In uno studio su 1.070 campioni raccolti da 205 pazienti con COVID-19 (Wang X 2020), i campioni di liquido di lavaggio broncoalveolare hanno mostrato le più alte percentuali di positivi (14 su 15; 93%), seguiti dall'espettorato (72 su 104; 72%), tamponi nasali (5 su 8; 63%), biopsia a pennello per fibrobronchoscopia (6 su 13; 46%), tamponi faringei (126 su 398; 32%), feci (44 su 153; 29%) e sangue (3 su 307; 1%).

Anche se le secrezioni respiratorie possono avere una composizione molto variabile, i campioni respiratori rimangono il tipo di campione scelto per la diagnostica. La replicazione virale del SARS-CoV-2 è molto elevata nei tessuti del tratto respiratorio superiore, diversamente da SARS-CoV (Wolfel 2020). Secondo l'OMS, il materiale respiratorio per la PCR dovrebbe essere raccolto da campioni delle vie respiratorie superiori (tampone nasofaringeo e orofaringeo o lavaggio) in pazienti ambulatoriali (OMS 2020). È preferibile raccogliere campioni da tamponi sia rinofaringei che orofaringei che possono essere combinati nella stessa provetta. Oltre ai tamponi rinofaringei, i campioni possono essere prelevati dall'espettorato (se producibile), dall'aspirato endotracheale o dal lavaggio broncoalveolare. È probabile che i campioni delle vie respiratorie inferiori siano più sensibili dei tamponi rinofaringei. Soprattutto nei pazienti gravemente malati, spesso c'è più virus nel tratto respiratorio inferiore che in quello superiore (Huang 2020). Tuttavia, c'è sempre un alto rischio di "aerosolizzazione" e quindi il rischio che i membri del personale si infettino.

Uno studio prospettico in due ospedali regionali di Hong Kong ha esaminato 563 campioni seriali raccolti durante il periodo di dispersione virale di 50 pazienti: 150 di saliva della gola profonda (DTS), 309 tamponi nasofaringei (NP)

e tamponi per la gola in pool e 104 per l'epettorato (istruzioni per la saliva della gola profonda: prima pulire la gola facendo i gargarismi con la propria saliva, e poi sputare il DTS in un flacone sterile). La saliva della gola profonda ha prodotto la più bassa concentrazione di RNA virale e una minore percentuale di RT-PCR positiva rispetto ai campioni respiratori convenzionali. Nemmeno i tamponi buccali funzionano bene. In 11 bambini positivi tramite tamponi nasofaringei, 2 hanno dato esiti negativi tramite tamponi buccali. C'è stata una tendenza generale dei campioni buccali di contenere minori carichi virali di SARS-CoV-2 rispetto ai campioni rinofaringei (Kam 2020).

Tamponi nasofaringei - problemi pratici

È importante eseguire correttamente il processo del tampone. Sia il tampone nasofaringeo che quello orofaringeo hanno una serie di possibilità di errore che possono portare a falsi negativi. Inoltre, è necessario adottare misure di protezione per non mettere in pericolo l'esaminatore. Ogni tampone comporta un alto rischio di infezione! Sono necessarie protezioni per le vie respiratorie, occhiali protettivi, camice e guanti. È necessario esercitarsi a indossare e togliere correttamente gli indumenti protettivi! Molti errori si verificano anche solo togliendo la maschera protettiva. La raccolta di campioni da tamponi nasofaringei e gola può causare disagio ai pazienti e mettere a rischio gli operatori sanitari. Se non viene eseguita correttamente o in pazienti con anatomia complessa e delicata, vi è il rischio di eventi avversi come la perdita di liquido cerebrospinale (Sullivan 2020). C'è un video molto utile sulla protezione, la preparazione, l'attrezzatura, la manipolazione, la rimozione dei dispositivi di protezione individuale, ecc. (Marty 2020).

Per lo striscio, il paziente dovrebbe sedersi su una sedia e mettere la testa leggermente indietro. L'esaminatore dovrebbe stare in piedi in posizione leggermente sfalsata per evitare eventuali gocce di tosse. Dite al paziente che potrebbe essere scomodo per un breve periodo di tempo. Si dovrebbero usare tamponi adatti al rilevamento di virus e con il fusto in plastica più flessibile possibile. I bastoncini di legno possono disattivare i virus e comportare un elevato rischio di lesioni. Il tampone dovrebbe essere tenuto tra il pollice e l'indice, come una matita, in modo che l'estremità non tocchi nulla. La parete posteriore del rinofaringe è spesso raggiunta dopo 5-7 cm, indicata da una leggera resistenza. I tamponi nasali a media turbolenza possono essere meno sensibili (Pinninti 2020). Il contatto con i denti e la lingua dovrebbe essere evitato quando si prende un tampone per la gola; il tampone dovrebbe essere rimosso dalla parete posteriore, direttamente accanto all'ugola. Attenzione al riflesso faringeo! Su Internet sono disponibili numerosi video pratici per la corretta esecuzione del processo di prelievo del tampone.

Al fine di ridurre al minimo il rischio di esposizione per gli operatori sanitari e l'esaurimento dei dispositivi di protezione individuale, abbiamo stabilito delle istruzioni per il tampone per i pazienti che sono in grado di farlo (cioè, la maggior parte di loro!) a casa. Dopo un'adeguata istruzione, possono eseguire i tamponi da soli. Un corriere con le provette viene inviato direttamente a casa del paziente e il corriere posiziona le provette alla porta. Il contatto diretto tra il paziente e il corriere deve essere evitato. Le provette con i tamponi non devono essere toccate dal corriere (o metterle direttamente in un sacchetto o raccoglierle con un sacchetto rovesciato) e devono essere riportate direttamente a casa (nessuna spedizione!). Ciò richiede un'istruzione preventiva e precisa, ma di solito è abbastanza fattibile. La raccolta non supervisionata di tamponi a domicilio è paragonabile alla raccolta di tamponi nasofaringei da parte di un medico (McCulloch 2020). In uno dei più grandi studi condotti finora, a un totale di 530 pazienti con infezione delle vie respiratorie superiori sono state fornite istruzioni e gli è stato chiesto di raccogliere campioni di lingua, nasale e turbinato medio (Tu 2020). Un campione nasofaringeo è stato poi raccolto dal paziente da un operatore sanitario. Quando questo campione NP è stato utilizzato come comparatore, la sensibilità stimata dei campioni di lingua, nasale e turbinato medio raccolti dai pazienti è stata rispettivamente dell'89,8%, 94,0% e 96,2%.

I tamponi possono essere conservati asciutti o in una piccola quantità di soluzione di NaCl; se necessario, questo deve essere chiarito preventivamente con il laboratorio. L'esame PCR rapido è importante, va effettuato preferibilmente lo stesso giorno, se possibile, lo stesso giorno. Il calore e la conservazione possono portare a risultati falsi negativi (Pan 2020).

I campioni delle vie respiratorie inferiori possono includere l'espettorato (se prodotto) e/o l'aspirato endotracheale o il lavaggio broncoalveolare in pazienti con malattie respiratorie più gravi. Tuttavia, deve essere considerato un elevato rischio di aerosolizzazione (attenersi rigorosamente alle procedure di prevenzione e controllo delle infezioni). Ulteriori campioni clinici possono essere raccolti essendo il virus COVID-19 stato rilevato nel sangue e nelle feci (vedi sotto).

A differenza di molti virus respiratori, SARS-CoV-2 è presente nella saliva e diversi studi hanno dimostrato che i campioni di saliva orofaringei posteriori (gola profonda) sono fattibili e più accettabili per i pazienti e gli operatori sanitari (To 2020, Yu 2020, Wyllie 2020, Yokota 2020). In un ampio studio su campioni di saliva "migliorati" (fiuto forte, tosse provocata e raccolta di saliva/secrezioni) di 216 pazienti con sintomi ritenuti coerenti con COVID-19, si è riscontrato un accordo positivo al 100% (38/38 campioni positivi) e negativo al 99,4% (177/178 campioni negativi).

Spargimento fecale

Sebbene non siano ancora stati segnalati casi di trasmissione per via fecale-orale, è anche dimostrato che il SARS-CoV-2 si sta replicando attivamente nel tratto gastrointestinale. Diversi studi hanno mostrato la presenza prolungata di RNA virale del SARS-CoV-2 in campioni fecali (Chen 2020, Wu 2020). Combinando i risultati di 26 studi, una rapida revisione ha rivelato che il 54% dei pazienti testati per l'RNA fecale erano positivi. La durata della dispersione virale fecale variava da 1 a 33 giorni dopo un tampone rinofaringeo negativo (Gupta 2020). In un'altra metanalisi di 17 studi, il tasso di rilevazione in pool di SARS-CoV-2 RNA fecale era del 44% e 34% per paziente e numero di campioni, rispettivamente. I pazienti che presentavano sintomi gastrointestinali (77% vs. 58%) o con una malattia più grave (68% vs. 35%) tendevano ad avere un tasso di rilevamento più elevato.

Questi studi hanno sollevato dubbi sul fatto che i pazienti con tamponi faringei negativi siano veramente privi di virus o se sia necessario un campionamento di ulteriori siti corporei. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati rimane poco chiara e c'è uno studio che non ha rilevato virus infettivi da campioni di feci, nonostante le elevate concentrazioni di RNA del virus (Wolfel 2020). Pertanto, la presenza di acido nucleico da solo non può essere utilizzata per definire la dispersione virale o il potenziale di infezione (Atkinson 2020). Per molte malattie virali, tra cui il SARS-CoV o la MERS-CoV, è noto che l'RNA virale può essere rilevato molto tempo dopo la scomparsa del virus infettivo.

Esemplari diversi da quelli respiratori e gastrointestinali: sangue, urine, latte materno

- Sangue - nei pazienti con malattia lieve o moderata, SARS-CoV-2 è relativamente raramente rilevato nel sangue (Wang W 2020, Wolfel 2020). In uno studio di screening su 7.425 donazioni di sangue a Wuhan, dei campioni di plasma sono risultati positivi all'RNA virale di 2 donatori asintomatici (Chang 2020). Un altro studio dalla Corea ha trovato sette donatori di sangue asintomatici che sono stati successivamente identificati come COVID-19 casi confermati. Nessuno dei 9 riceventi di piastrine o di trasfusioni di globuli rossi è risultato positivo al SARS-CoV-2 RNA. La trasmissione per trasfusione del SARS-CoV-2 è stata considerata improbabile (Kwon 2020). Come per le feci, non è chiaro se l'RNA rilevabile nel sangue significhi infettività. In uno studio su 167 pazienti ospedalizzati, SARS-CoV-2 è stato trovato in 64 pazienti ricoverati, 3 su 106 pazienti sierici negativi alla PCR e 15 di 61 pazienti positivi sono morti (Hagman 2020). Tut-

tavia, il significato clinico del SARS-CoV-2 “RNAemia” deve essere definito.

- Urina - Nessuno dei 72 campioni di urina è risultato positivo (Wang X 2020).
- Latte materno - in un case report, SARSCoV2 RNA è stato rilevato in campioni di latte materno di una madre infetta per 4 giorni consecutivi. L'individuazione di RNA virale nel latte ha coinciso con sintomi COVID19 lievi e con un test diagnostico positivo a SARS-CoV-2 del neonato (Groß 2020). Tuttavia, questo sembra essere raro. Su 64 campioni di latte materno di 18 donne infette, l'RNA SARS-CoV-2 è stato rilevato in un solo campione di latte; la coltura virale per quel campione era negativa. Questi dati suggeriscono che l'RNA SARS-CoV-2 non rappresenta un virus replicabile e che il latte materno potrebbe non essere una fonte di infezione per il latitante (Camere 2020). Sono stati segnalati anche casi di trasmissione di anticorpi nel latte materno (Dong 2020).
- Fluido vaginale - tutti i campioni di 10 donne con COVID-19 sono risultati negativi (Saito 2020).
- Sperma - Assenza di virus nei campioni raccolti da 12 pazienti in fase di recupero (Canzone 2020).
- Lacrime e secrezioni congiuntivali - su 40 pazienti (10 con congiuntivite) che sono risultati positivi alla RT-PCR di tamponi nasofaringei e orofaringei, il tampone congiuntivale PCR è risultato positivo per 3 pazienti, tra cui uno con congiuntivite (Atum 2020). In un altro studio, non è stata riscontrata alcuna SARS-CoV-2 nelle lacrime (Meduri 2020).

PCR

Decine di test rRT-PCR interni e commerciali sono disponibili in tutto il mondo, poiché i laboratori di tutto il mondo hanno personalizzato i loro test PCR per il SARS-CoV-2, utilizzando diversi primer che mirano a diverse sezioni della sequenza genetica del virus. Recentemente è stata pubblicata una rassegna di diversi test e dispositivi diagnostici (Loeffelholz 2020). Un protocollo per i test PCR in tempo reale (RT)-PCR per il rilevamento del SARS-CoV-2 per due target RdRp (IP2 e IP4) è descritto su https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2.

I nuovi saggi RT-PCR in tempo reale che mirano alla RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp)/elicasi, spike e geni nucleocapsidici del SARS-CoV-2 possono aiutare a migliorare la diagnosi di laboratorio di COVID-19. Rispetto al

test RdRp-P2 riportato, utilizzato nella maggior parte dei laboratori europei, questi test non reagiscono in modo incrociato con il SARS-CoV in coltura cellulare e possono essere più sensibili e specifici (Chan JF 2020).

I limiti di rilevazione dei kit commerciali possono essere sostanzialmente diversi. Tuttavia, la maggior parte degli studi comparativi ha dimostrato un'elevata sensibilità e la loro idoneità allo screening in tutto il mondo:

- In un confronto tra 11 diversi sistemi di test RT-PCR utilizzati in sette laboratori in Germania nel marzo 2020, la maggior parte dei test RT-PCR ha rilevato circa 5 copie di RNA per reazione (Münchhoff 2020). Una sensibilità ridotta è stata notata per il protocollo originale di conferma del gene Charité RdRp, che potrebbe aver influito sulla conferma di alcuni casi nelle prime settimane della pandemia. Il set di primer/provocazioni CDC N1 era sensibile e robusto per il rilevamento del SARS-CoV-2 in estratti di acido nucleico da materiale respiratorio, feci e siero di pazienti affetti da COVID-19.
- Limiti analitici di rilevazione per sette saggi SARS-CoV-2 che utilizzano diluizioni seriali di materiale paziente in pool quantificato con PCR digitale a goccia. I limiti di rilevazione variavano da ≤ 10 a 74 copie/ml per gli analizzatori di laboratorio commerciali ad alta produttività (Roche cobas, Abbott m2000, e Hologic Panther Fusion) e da 167 a 511 copie/ml per gli strumenti sample-to-answer (DiaSorin Simplexa, GenMark ePlex) e gli strumenti point-of-care (Abbott ID NOW) (Fung 2020).
- In totale sono stati analizzati 239 campioni (168 contenevano il SARS-CoV-2) con cinque metodi di prova (Procop 2020). I saggi privi di una fase di estrazione dell'acido nucleico hanno prodotto più reazioni falso-negative rispetto ai saggi che includevano questa fase. I tassi di falsi negativi sono stati dello 0% per il CDC 2019 nCoV Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel, del 3,5% per il TIB MOLBIOL Assay (Roche), del 2,4% per Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid), dell'11,9% per Simplexa COVID-19 Direct Kit (DiaSorin), e del 16,7% per l'ID NOW COVID-19 (Abbott). La maggior parte dei falsi negativi sono stati visti in pazienti con basse cariche virali.

PCR qualitativa

Una PCR qualitativa (“positiva o negativa”) è di solito sufficiente nella diagnostica di routine. La quantificazione dell'RNA virale è attualmente (ancora) solo di interesse accademico.

I falsi risultati positivi sono molto rari. Tuttavia, si verificano. Anche se la specificità analitica di questi test è di solito al 100%, la specificità clinica è minore, a causa della contaminazione (un problema significativo per le pro-

cedure NAT) e/o dell'errore umano nella manipolazione dei campioni o dei dati (molto difficile da eliminare completamente). Come visto con la sierologia (vedi sotto), questi risultati falsi positivi possono avere effetti sostanziali quando la prevalenza è bassa (Andrew Cohen, comunicazione personale).

La maggior parte dei test PCR sono progettati per rilevare due o più regioni specifiche del gene target. Raramente, un risultato non conclusivo può verificarsi quando viene rilevato solo uno dei target (< 1%). Esistono algoritmi quantitativi per valutare e interpretare i risultati non conclusivi della PCR, combinando dati di laboratorio, clinici ed epidemiologici (Yang S 2020).

Un altro problema di qualsiasi PCR qualitativa è rappresentato dai falsi risultati negativi che possono avere molte cause (revisione: Woloshin 2020). Le sbavature errate sono particolarmente comuni, ma si verificano anche errori di laboratorio. In una revisione di 7 studi con un totale di 1.330 campioni respiratori, gli autori hanno stimato il tasso di falsi negativi della RT-PCR di giorno dopo l'infezione. Nei 4 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi, il tasso è sceso dal 100% al 67%. Il giorno dell'insorgenza dei sintomi (5° giorno), il tasso è stato del 38%, scendendo al 20% (8° giorno) per poi ricominciare ad aumentare dal 21% (9° giorno) al 66% (21° giorno). Se il sospetto clinico è elevato, l'infezione non deve essere esclusa sulla base della sola RT-PCR. Il tasso di falsi negativi è più basso 3 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, o circa 8 giorni dopo l'esposizione (Kucirka 2020). La Figura 1 illustra la PCR e il rilevamento degli anticorpi durante l'infezione da SARS-CoV-2.

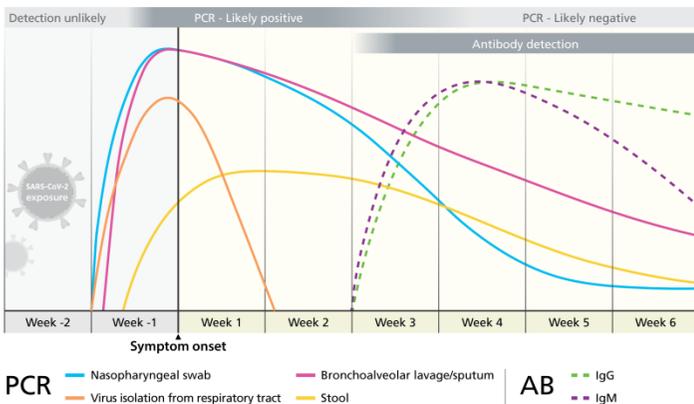


Figura 1. Timeline dei marcatori diagnostici per il rilevamento del SARS-CoV-2. AB = Anticorpo.

È necessario ripetere il test in caso di PCR negativa? Diversi studi si oppongono a questa strategia, trovando tassi molto bassi di conversione da negativo a positivo con test ripetuti (Lepak 2020). Su 20.912 pazienti, uno studio ha analizzato la frequenza della discordanza del test RT-PCR SARS-CoV-2 tra gli individui che inizialmente risultavano negativi al test con tampone rino-faringeo e che sono stati ritestati per motivi clinici entro 7 giorni. La frequenza di positività successiva all'interno di questa finestra è stata solo del 3,5% e simile in tutte le istituzioni (Long 2020). Sembra che se la prima PCR è negativa, una seconda PCR produce solo un piccolo numero di risultati positivi.

Diversi studi hanno dimostrato che anche i pazienti asintomatici hanno risultati positivi alla PCR e possono trasmettere il virus (Bai 2020, Cereda 2020, Rothe 2020). I valori soglia del ciclo di RT-PCR per il SARS-CoV-2 (“carica virale”) nei pazienti asintomatici sono simili a quelli dei pazienti sintomatici (Lee S 2020, Lavezzo 2020).

Nei pazienti sintomatici, la dispersione virale può iniziare 2 o 3 giorni prima della comparsa dei primi sintomi. Analizzando un totale di 414 tamponi per la gola in 94 pazienti, la più alta carica virale in tamponi per la gola è stata trovata al momento dell'insorgenza dei sintomi. L'infezione è iniziata 2,3 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi (95% di IC, 0,8-3,0 giorni) e ha raggiunto un picco di 0,7 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi (He 2020). Si stima che l'infettività sia diminuita rapidamente entro 7 giorni.

In una coorte di 113 pazienti sintomatici, la durata mediana del rilevamento del SARS-CoV-2 RNA è stata di 17 giorni (interquartili 13-22 giorni), misurata dall'inizio della malattia. In alcuni pazienti, la PCR è stata positiva anche più a lungo: il sesso maschile e un decorso grave (ventilazione meccanica invasiva) sono stati fattori di rischio indipendenti per la perdita prolungata (Xu K 2020). È da notare che i pazienti immunocompromessi possono mantenere il virus infettivo per un periodo di tempo più lungo di quello precedentemente riconosciuto. In alcuni di questi pazienti, la dispersione del SARS-CoV-2 infettiva è stata osservata fino a 3-5 mesi o anche più a lungo (Avanzato 2020, Choi 2020).

Diverse segnalazioni di pazienti hanno ripetutamente guadagnato molto interesse da parte dei media, mostrando risultati positivi dopo ripetute PCR negative e guarigione clinica (Lan 2020, Xiao AT 2020, Yuan 2020). Questi studi hanno sollevato la questione della riattivazione o della reinfezione di COVID-19 (vedi sotto, capitolo *Presentazione clinica*, 247). Tuttavia, sembra probabile che i risultati siano molto più probabili a causa di problemi metodologici (Li 2020). A bassi livelli di virus, soprattutto durante gli ultimi giorni di infezione, la carica virale può fluttuare e a volte essere rilevabile, a volte no (Wolfel 2020). La riattivazione, e anche una rapida reinfezione sarebbe molto insolita

per i coronavirus. In uno studio su campioni di tampone nasale/orofaringei di 176 pazienti recuperati senza febbre e con 2 risultati RT-PCR negativi per SARS-CoV-2 RNA a 24 ore di distanza l'uno dall'altro, 32 dei 176 campioni (18%) sono risultati positivi per il totale di SARS-CoV-2 RNA. Tutti avevano basse cariche virali e solo uno dei 32 campioni (3,1%) aveva un RNA replicante per il SARS-CoV-2 RNA (Liotti 2020).

Quantificazione della carica virale

Diversi studi hanno valutato la carica virale del SARS-CoV-2 in diversi campioni. In un piccolo studio prospettico, la carica virale in tamponi nasali e gola ottenuti da 17 pazienti sintomatici è stata analizzata in relazione al giorno di insorgenza di eventuali sintomi (Zou 2020). Da notare che la carica virale rilevata nei pazienti asintomatici era simile a quella dei pazienti sintomatici, il che suggerisce il potenziale di trasmissione dei pazienti asintomatici o minimamente sintomatici.

In un altro studio su 82 individui infetti, le cariche virali nei campioni di tampone per la gola e nell'espettorato hanno raggiunto un picco di circa 5-6 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, da circa 79.900 copie/ml in gola a 752.000 copie per ml di espettorato (Pan 2020). In uno studio su campioni di saliva orofaringea, a differenza del SARS, i pazienti con COVID-19 avevano la più alta carica virale vicino alla presentazione, il che potrebbe spiegare la rapida diffusione di questa epidemia (Al 2020). La carica virale mediana nella saliva orofaringea posteriore o in altri campioni respiratori alla presentazione era di 5,2 log₁₀ copie per mL (IQR 4.1-7.0) in questo studio. Su un totale di 323 campioni di 76 pazienti, la carica virale media nell'espettorato (17,429 copie/test) è stata significativamente più elevata rispetto ai tamponi della gola (2552 copie) e ai tamponi nasali (651 copie). La carica virale era più elevata nelle fasi iniziali e progressive rispetto alla fase di recupero (Yu 2020). Secondo uno studio pubblicato di recente, la dispersione virale può iniziare già 2-3 giorni prima della comparsa dei primi sintomi e il profilo di infettività può assomigliare più a quello dell'influenza che a quello della SARS (He 2020).

Cariche virali più elevate potrebbero essere associate a gravi esiti clinici. In un'ampia coorte (n = 1145) di pazienti ospedalizzati e sintomatici di New York, sono state misurate le cariche virali. In un modello di adattamento dei pericoli proporzionale di Cox per diversi fattori di confusione, c'è stata una significativa associazione indipendente tra la carica virale e la mortalità (rapporto di pericolo 1,07, 95% CI 1,03-1,11, p = 0,0014), con un aumento del 7% di pericolo per ogni copia/mL trasformata in tronco (Pujadas 2020). Tuttavia, sono necessari studi prospettici per valutare il ruolo della carica virale del SARS-CoV-2 come marker per valutare la gravità della malattia e la prognosi.

Dobbiamo misurare la carica virale? Probabilmente sì. Può essere utile nella pratica clinica. Un risultato positivo della RT-qPCR può non significare necessariamente che la persona sia ancora infettiva o che abbia ancora una malattia significativa. L'RNA potrebbe provenire da virus non vitali e/o la quantità di virus vivo potrebbe essere troppo bassa per la trasmissione.

Valori di soglia del ciclo (Ct)

RT-qPCR fornisce la quantificazione trascrivendo prima l'RNA inverso nel DNA, e poi eseguendo qPCR dove un segnale di fluorescenza aumenta proporzionalmente alla quantità di acido nucleico amplificato. Il test è positivo se la fluorescenza raggiunge una determinata soglia entro un certo numero di cicli di PCR (valore Ct, inversamente correlato alla carica virale). Molti saggi qPCR utilizzano un cut-off Ct di 40, consentendo di rilevare pochissime molecole di RNA di partenza. Alcuni esperti (Tom 2020) suggeriscono di utilizzare questo valore Ct o di calcolare la carica virale che può aiutare ad affinare il processo decisionale (isolamento più breve, ecc.). Purtroppo, c'è ancora un'ampia eterogeneità e incoerenza delle curve standard calcolate da studi che forniscono valori Ct da campioni di diluizione seriali e le cariche virali stimate. Secondo altri esperti, sono necessarie precauzioni nell'interpretazione dei valori Ct dei risultati di SARS-CoV-2 RT-PCR mostrati nelle pubblicazioni COVID-19 per evitare malintesi della cinetica della carica virale per il confronto tra i diversi studi (Han 2020). È necessaria cautela quando si considerano i valori Ct come un indicatore surrogato della "quantità" in un saggio PCR qualitativo ("carica virale"). I risultati non sono trasferibili tra i diversi saggi, i diversi target genici e i diversi tipi di campioni (Poon 2020).

Tuttavia, alcuni studi clinici chiave sono elencati qui:

- In 678 pazienti con COVID-19, la mortalità in ospedale è stata del 35,0% con una "elevata carica virale" (Ct < 25; n = 220), del 17,6% con una "media carica virale" (Ct 25-30; n = 216), e del 6,2% con una "bassa carica virale" (Ct > 30; n = 242). L'alta carica virale è stata associata indipendentemente con la mortalità (odds ratio corretto 6,05; 95% CI: 2,92-12,52) e l'intubazione (aOR 2,73; 95% CI: 1,68-4,44) in modelli multivariati (Magleby 2020).
- Un campionamento prospettico seriale di 70 pazienti ha rivelato valori Ct clinicamente rilevanti, vale a dire un Ct di 24 ("alta carica virale"), e > 40 ("negativo"), si è verificato 9 e 36 giorni dopo l'insorgenza del sintomo (Lesho 2020).
- Su 93 membri della famiglia (compresi i casi indice) che sono risultati positivi al test SARS-CoV-2 con tampone NP, i valori Ct erano più bassi subito

dopo l'esordio del sintomo ed erano significativamente correlati al tempo trascorso dall'esordio; entro 7 giorni dall'esordio del sintomo, il valore Ct mediano era di 26,5, rispetto a un valore Ct mediano di 35,0 a 21 giorni dall'esordio (Salvatore 2020).

- La coltura del virus è stata tentata su 324 campioni (su 253 casi) che sono risultati positivi al SARS-CoV-2 mediante RT-PCR. I valori Ct sono fortemente correlati con il virus coltivabile. La probabilità di coltura del virus è scesa all'8% nei campioni con Ct > 35 e al 6% (95% CI: 0,9-31,2%) 10 giorni dopo l'inizio (Singanayagam 2020).
- Uno studio trasversale ha determinato campioni positivi alla PCR per la loro capacità di infettare le linee cellulari. Di 90 campioni, solo il 29% ha dimostrato una crescita virale. Non c'è stata crescita nei campioni con un Ct > 24 o durata dei sintomi > 8 giorni (Bullard 2020).

Sistemi di prova diversi da quelli convenzionali RT-PCR

L'accesso alla diagnosi rapida è la chiave per il controllo della pandemia di SARS-CoV-2. In futuro, i test presso i punti di cura potrebbero alleggerire la pressione sui laboratori centralizzati e aumentare la capacità complessiva dei test. Oltre alla PCR, altri metodi di amplificazione/rilevamento potenzialmente validi, come il CRISPR (che mira a cluster regolarmente intervallati da brevi ripetizioni palindromiche), le tecnologie di amplificazione dell'acido nucleico isotermico (ad esempio, l'amplificazione isotermica mediata da loop di trascrizione inversa RT-LAMP) e i saggi di microarray molecolari sono in fase di sviluppo o sono in fase di commercializzazione. Secondo l'OMS dell'11 settembre, la convalida delle prestazioni analitiche e cliniche di questi saggi, la dimostrazione della loro potenziale utilità operativa, la rapida condivisione dei dati, così come la revisione normativa di emergenza dei test producibili e performanti "sono incoraggiati ad aumentare l'accesso ai test SARS-CoV-2" (OMS 20200911).

Test al punto di cura

I test nei punti di cura sono dispositivi di facile utilizzo per facilitare i test al di fuori delle impostazioni di laboratorio (Guglielmi 2020, Jung 2020). Sono attesi con pazienza. Ma saranno dei veri e propri cambiamenti? Il 6 maggio la FDA ha concesso l'autorizzazione all'uso d'emergenza per un test fluorescente SARS-CoV-2 basato su CRISPR commercializzato da Sherlock Biosciences. Questo semplice test SARS-CoV-2 combina l'estrazione semplificata dell'RNA virale con l'amplificazione isotermica e la rilevazione mediata da CRISPR. I risultati sono disponibili entro un'ora con un equipaggiamento minimo. Primi

risultati (n = 202 campioni positivi/200 negativi): sensibilità 93,1%, specificità 98,5% (Joung 2020). Tuttavia, il suo utilizzo rimane ancora limitato ai laboratori certificati per eseguire test di alta complessità. Ci sono altri rapporti di un test all-in-one doppio CRISPR-Cas12a (Ding 2020) che permette di incubare tutti i componenti in un unico vaso per il rilevamento dell'acido nucleico a base di CRISPR, consentendo una diagnostica molecolare semplice e all-in-one senza la necessità di operazioni manuali separate e complesse.

Il 6 maggio la FDA ha inoltre autorizzato (EUA) il saggio immunologico in fluorescenza dell'antigene di Sofia 2 SARS di Quidel. Questo test deve essere letto su un analizzatore dedicato e rileva la proteina nucleocapside SARS-CoV-2 da tamponi nasofaringei in 15 min. Secondo il produttore, il test ha dimostrato una sensibilità clinica accettabile e ha rilevato 47/59 infezioni (80%). In un altro studio, il cosiddetto test CovidNudge ha avuto una sensibilità del 94% e una specificità del 100% rispetto alla RT-PCR standard di laboratorio (Gibani 2020). In altri studi, la sensibilità era molto più bassa. Il test dell'antigene BIO CREDIT COVID-19 è risultato 10.000 volte meno sensibile dell'RT-PCR e ha rilevato tra l'11,1% e il 45,7% dei campioni RT-PCR-positivi dei pazienti affetti da COVID-19 (Mak 2020).

Oltre ai test sull'antigene, sono stati recentemente rilasciati diversi test di amplificazione rapida dell'acido nucleico (Collier 2020). Il saggio Abbott ID NOW COVID-19 (utilizzando l'amplificazione isoterma dell'acido nucleico del target virale RdRp) è in grado di produrre risultati positivi in soli 5 minuti. In uno studio, i risultati sono stati confrontati con RT-PCR Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 utilizzando tamponi nasofaringei (Basu 2020). Indipendentemente dal metodo di raccolta e dal tipo di campione, il test rapido ha avuto risultati negativi in un terzo dei campioni risultati positivi alla PCR quando si sono usati tamponi nasofaringei in mezzi di trasporto virale e nel 45% quando si sono usati tamponi nasali asciutti. Tali test "Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification" (RT-LAMP) potrebbero essere utilizzati al di fuori di un laboratorio centrale su vari tipi di campioni biologici. Possono essere completati da individui senza formazione o attrezzature speciali e possono fornire una nuova strategia diagnostica per combattere la diffusione del SARS-CoV-2 al punto di rischio (Lamb 2020).

Data la bassa (o ancora non dimostrata) sensibilità, questi test possono servire principalmente come strumento ausiliario precoce per identificare molto rapidamente gli individui infetti, cioè nell'unità di emergenza. Questi test aiutano ad evitare la chiusura dei letti, permettono di dimettere le persone in case di cura e accelerano l'accesso alle procedure ospedaliere. Alcuni esperti sono ancora più ottimisti: l'uso frequente di test economici, semplici e rapidi è essenziale, anche se la loro sensibilità analitica è di gran lunga inferiore a

quella dei test di riferimento. La questione chiave non è quanto bene le molecole possano essere rilevate in un singolo campione - ma quanto efficacemente le infezioni possano essere rilevate in una popolazione attraverso l'uso ripetuto di un determinato test come parte di una strategia di test globale - la sensibilità del regime di test (Mina 2020).

Diagnosi nell'impostazione di una carenza di kit di test PCR

Non c'è dubbio che l'obiettivo generale deve essere quello di individuare il maggior numero possibile di infezioni. Tuttavia, in molti Paesi, una carenza di kit di prova di fornitura non soddisfa le esigenze di una popolazione infetta in crescita. Soprattutto nelle impostazioni a bassa prevalenza, il pooling dei campioni è un'opzione per ridurre i costi e velocizzare i risultati. In questo approccio, piccoli volumi di campioni provenienti da più pazienti vengono combinati in un unico test, con conseguente notevole risparmio di reagenti. Diversi studi hanno dimostrato che è possibile mettere in comune 5-10 campioni, senza compromettere i risultati (Ben-Ami 2020, Schmidt 2020). Tuttavia, il pooling non è così banale (Mallapaty 2020). Ci sono diversi avvertimenti ed è necessaria un'indagine attenta e rigorosa per assicurare che il pooling dei campioni non influisca sulla sensibilità analitica del saggio (revisione: Clark 2020).

Alcuni studi hanno indagato se la diagnosi in periodi e paesi ad alta prevalenza può essere fatta senza la rilevazione della PCR, se necessario. Un ampio studio retrospettivo con controllo di Singapore ha valutato gli indicatori per l'infezione da SARS-CoV-2, utilizzando fattori di rischio di esposizione, variabili demografiche, risultati clinici e risultati di test clinici (Sun 2020). Anche in assenza di fattori di rischio di esposizione e/o di evidenza radiologica della polmonite, i risultati clinici e i test possono identificare soggetti ad alto rischio di COVID-19. Leucociti bassi, linfociti bassi, temperatura corporea più elevata, frequenza respiratoria più elevata, sintomi gastrointestinali e ridotta produzione di espettorato sono stati fortemente associati a un test SARS-CoV-2 positivo. Tuttavia, questi modelli di previsione preliminare sono sensibili al contesto epidemiologico locale e alla fase dell'epidemia globale. Essi hanno senso solo durante i periodi di alta incidenza. In altre parole: se vedo un paziente durante il picco di un'epidemia che si presenta con febbre, tosse, mancanza di respiro e linfopenia, posso essere quasi sicuro che questo paziente soffre di COVID-19. Durante le fasi in cui l'incidenza è più bassa, questi modelli non hanno senso. Non c'è dubbio che il test dell'acido nucleico serve come metodo standard per la conferma dell'infezione. Ogni volta che la PCR è disponibile, la PCR deve essere eseguita.

Sierologia (test anticorpale)

Il rilevamento delle infezioni virali del passato attraverso la ricerca degli anticorpi che una persona infetta ha prodotto sarà uno degli obiettivi più importanti nella lotta contro la pandemia COVID-19. Il test degli anticorpi è multiuso: questi test sierologici sono di fondamentale importanza per determinare la sieroprevalenza, la precedente esposizione e identificare i donatori umani altamente reattivi per la generazione di siero convalescente come terapeutico. Essi sosterranno la ricerca di contatti e lo screening degli operatori sanitari per identificare coloro che sono già immuni. Quante persone sono state realmente infettate, in quanti il virus è sfuggito alla diagnosi di PCR, e per quali ragioni, quanti pazienti sono asintomatici e qual è il tasso di mortalità reale in una popolazione definita? Solo con test sierologici completi (e studi epidemiologici ben pianificati) saremo in grado di rispondere a queste domande e di ridurre l'onnipresente numero non dichiarato nei calcoli attuali. Diverse indagini sono già in corso in una grande varietà di località in tutto il mondo.

Nelle ultime settimane è diventato chiaro che i test sierologici possono essere utili anche come strumento diagnostico complementare per COVID-19. La sieroconversione di anticorpi specifici IgM e IgG è stata osservata già il 4° giorno dopo l'insorgenza dei sintomi. Gli anticorpi possono essere rilevati nella fase intermedia e nelle fasi successive della malattia (Guo L 2020, Xiao DAT 2020). Se una persona con un COVID-19 altamente sospettoso rimane negativa al test PCR e se i sintomi sono in corso per almeno diversi giorni, gli anticorpi possono essere utili e migliorare la sensibilità diagnostica.

Tuttavia, il test degli anticorpi non è banale. L'eterogeneità molecolare dei sottotipi SARS-CoV-2, le prestazioni imperfette dei test disponibili e la reattività incrociata con i CoV stagionali devono essere considerate (recensioni: Cheng 2020, Krammer 2020). Secondo un'analisi Cochrane su 57 pubblicazioni con 15.976 campioni, la sensibilità dei test anticorpali è troppo bassa nella prima settimana dall'insorgenza dei sintomi per avere un ruolo primario nella diagnosi di COVID-19. Tuttavia, questi test possono ancora avere un ruolo complementare ad altri test in individui che si presentano in seguito, quando i test RT-PCR sono negativi o non vengono eseguiti (Deeks 2020). È probabile che i test anticorpali abbiano un ruolo utile nel rilevare una precedente infezione da SARS-CoV-2 se utilizzati 15 o più giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. I dati oltre i 35 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi sono scarsi. Secondo gli autori, gli studi sull'accuratezza dei test COVID-19 richiedono un notevole miglioramento. Gli studi devono riportare i dati sulla sensibilità a seconda del tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi. Una panoramica pratica delle

insidie dei test anticorpali e di come comunicare il rischio e l'incertezza è fornita da [Watson 2020](#).

Test

La sensibilità media e la specificità dei test anticorpali approvati dalla FDA sono rispettivamente dell'84,9% e del 98,6%. Data la prevalenza variabile di COVID-19 (1%-15%) in diverse parti, statisticamente il valore predittivo positivo sarà compreso tra il 30% e il 50% nelle aree a bassa prevalenza ([Mathur 2020](#)). Recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica di 40 studi sulla sensibilità e la specificità ([Lisboa-Bastos2020](#)), stratificati con il metodo dei test sierologici (test immunoassorbenti legati agli enzimi - ELISA), immunodosaggi a flusso laterale (LFIA), o immunodosaggi in chemiluminescenza - CLIA). La sensibilità combinata degli ELISA che misurano le IgG o le IgM è stata dell'84,3% (intervallo di confidenza del 95% dal 75,6% al 90,9%), delle LFIA è stata del 66,0% (dal 49,3% al 79,3%) e delle CLIA è stata del 97,8% (dal 46,2% al 100%). Secondo gli autori, sono urgentemente necessari studi clinici di qualità superiore che valutino l'accuratezza diagnostica dei test sierologici per il COVID-19.

Krammer 2020 fornisce una bella panoramica delle diverse piattaforme, compresi i saggi vincolanti come i saggi di immunoassorbimento legati agli enzimi (ELISA), i saggi di flusso laterale o i saggi basati su Western blot. Inoltre, i saggi funzionali che testano la neutralizzazione del virus, l'inibizione degli enzimi o i saggi battericidi possono anche informare sulle risposte immunitarie mediate dagli anticorpi. Sono discussi anche molti avvertimenti e domande aperte riguardo al test degli anticorpi.

Il test anticorpale di solito si concentra sugli antigeni (proteine). Nel caso del SARS-CoV-2, vengono utilizzati diversi kit ELISA basati sulla proteina ricombinante nucleocapside e sulla proteina spike ([Loeffelholz 2020](#)). La proteina spike SARS-CoV-2 sembra essere l'obiettivo migliore. Tuttavia, è meno ovvio quale parte della proteina spike utilizzare, ciò dipende dall'unicità della proteina spike. Più è unica, più basse sono le probabilità di cross-reattività con altri coronavirus - falsi positivi derivanti dall'immunità ad altri coronavirus. La reattività crociata con altri coronavirus può essere impegnativa. I cosiddetti test di conferma (di solito test di neutralizzazione) possono essere usati per ridurre i test di falsi positivi. Tuttavia, il rilevamento e la quantificazione degli anticorpi neutralizzanti sono relativamente poco efficaci e limitati ai laboratori di ricerca attrezzati per il livello di biosicurezza 3. Per evitare test di neutralizzazione che richiedono un patogeno vivo e un laboratorio di biosicurezza di livello 3, diversi studi hanno proposto test basati sul blocco anticorpo-mediato dell'interazione tra la proteina del recettore ACE2 e il dominio

legante del recettore. I test hanno raggiunto una specificità del 99,93% e una sensibilità del 95-100% (Tan 2020).

Anche con una specificità molto elevata del 99% e oltre, tuttavia, soprattutto nelle aree a bassa prevalenza, il valore informativo dei test anticorpali è limitato e si può ipotizzare un alto tasso di falsi positivi. Un esempio: Con una specificità del 99%, ci si aspetta che un test su 100 sia positivo. In un'impostazione ad alta prevalenza, questo è meno rilevante. Tuttavia, se una persona viene sottoposta a test in un'impostazione a bassa prevalenza, la probabilità che un test positivo sia realmente positivo (il valore predittivo positivo, cioè il numero di test realmente positivi diviso per il numero di tutti i test positivi) è bassa. In una popolazione con una data prevalenza dell'1%, il valore predittivo sarebbe solo del 50%! Le stime attuali dell'Islanda, una popolazione ben definita ma non selezionata, hanno mostrato ancora un tasso relativamente costante di circa lo 0,8% nel marzo 2020 (Gudbjartsson 2020). Anche nei Paesi apparentemente più colpiti, i tassi di infezione sono solo leggermente più elevati. Lo screening generale degli anticorpi in queste popolazioni produrrà quindi un tasso abbastanza elevato di falsi positivi. Quando si valuta lo stato immunitario anti-SARS-CoV-2 in individui con bassa probabilità di pre-test, può essere meglio confermare i risultati positivi di singole misurazioni con test sierologici o funzionali alternativi (Behrens 2020).

Alcuni studi chiave con valutazioni testa a testa di diversi immunodosaggi

- Abbott, EUROIMMUN e l'Elecsys (Roche): il saggio di Abbott ha dimostrato il minor numero di risultati falsi negativi > 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e il minor numero di risultati falsi positivi. Mentre il saggio Roche ha rilevato più risultati positivi in precedenza dopo l'insorgenza dei sintomi, nessuno dei saggi ha dimostrato una sensibilità clinica sufficientemente elevata prima del 14° giorno dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi di infezione acuta (Tang 2020).
- Abbott, LIAISON (DiaSorin), Elecsys (Roche), Siemens, più un romanzo in-house 384-well (Oxford) ELISA in 976 (!) campioni di sangue pre-pandemici e 536 (!) campioni di sangue con infezione confermata da SARS-CoV-2. Tutti i test hanno avuto un'alta sensibilità (92,7-99,1%) e specificità (98,7-99,9%). Il test più sensibile valutato è stato l'ELISA interno. Il saggio Siemens e l'immunodosaggio di Oxford hanno raggiunto il 98% di sensibilità/specificità senza ulteriori ottimizzazioni. Tuttavia, un limite è stato il numero ridotto di casi pauci-sintomatici e asintomatici analizzati (NAEG 2020).
- Abbott, Epitope Diagnostics, EUROIMMUN, e Ortho Clinical Diagnostics: tutti e quattro i test immunologici sono stati eseguiti in modo simile per

quanto riguarda la sensibilità nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 e, ad eccezione del test Epitope, anche in individui con forme più lievi dell'infezione (Theel 2020). Gli immunodosaggi Abbott e Ortho Clinical hanno fornito la più alta specificità complessiva, di oltre il 99%.

- Sei test anticorpali SARS-CoV-2, ovvero Beckman Coulter, EUROIMMUN (IgG, IgA), Roche e Siemens (Centaur, Vista) sono stati valutati per la specificità (n = 184), la sensibilità (n = 154) e la sierconversione in una coorte definita con correlati clinici e risultati di SARS-CoV-2 molecolari. La specificità del test è risultata pari o superiore al 99% per tutti i test, ad eccezione di Euroimmun IgA (95%). La sensibilità a più di 21 giorni dall'inizio del sintomo è stata dell'84%, 95%, 72%, 98%, 67% e 96% per Beckman Coulter, Centaur, Vista, Roche, Vista, Roche, Euroimmun IgA e Euroimmun IgG, rispettivamente. Questi risultati hanno sollevato alcune preoccupazioni sul fatto che gli studi di sieroprevalenza possono variare in modo significativo in base al saggio sierologico utilizzato (Zilla 2020).

Indicazione nella pratica clinica

Ma al di fuori degli studi clinici, chi dovrebbe essere testato ora? I test non hanno in realtà alcun senso per i pazienti con una precedente e comprovata malattia COVID-19. Tuttavia, si può comunque fare se, ad esempio, si vuole convalidare un test. Oltre a coloro che si occupano di assistenza sanitaria o che lavorano in altre professioni ad alto rischio di trasmissione, tali test possono essere utili anche per identificare retrospettivamente possibili persone di contatto. Tuttavia, misuriamo gli anticorpi solo quando il risultato del test potrebbe avere delle conseguenze. I pazienti dovrebbero essere informati del basso valore predittivo positivo, specialmente in quelli che non hanno alcuna evidenza di malattia o esposizione a COVID-19. In questi pazienti, il test degli anticorpi non è raccomandato. Al di fuori dei punti caldi epidemiologici, in paesi a bassa prevalenza come la Germania, praticamente tutti sono ancora sieronegativi. Se positivo, il valore predittivo è troppo basso.

La cinetica degli anticorpi

Le risposte sierologiche ai coronavirus sono solo transitorie. Una brillante revisione sistematica dell'immunità anticorpo-mediata ai coronavirus (cinetica, correlazioni di protezione e associazione con la gravità) è stata recentemente pubblicata (Huang AT 2020).

Gli anticorpi contro altri coronavirus umani stagionali possono scomparire anche dopo pochi mesi. I dati preliminari suggeriscono che il profilo degli anticorpi contro il SARS-CoV-2 è simile al SARS-CoV (Xiao DAT 2020). Per il SARS-CoV, gli anticorpi non sono stati rilevati entro i primi 7 giorni di malat-

tia, ma il titolo IgG è aumentato drasticamente il giorno 15, raggiungendo un picco il giorno 60, ed è rimasto alto fino al giorno 180 da quando è diminuito gradualmente fino al giorno 720. Le IgM sono state rilevate il 15° giorno e hanno raggiunto rapidamente un picco, per poi diminuire gradualmente fino a non essere rilevabili il 180° giorno (Mo 2006). Come per altri virus, gli anticorpi IgM si presentano un po' prima degli anticorpi IgG, che sono più specifici. Gli anticorpi IgA sono relativamente sensibili ma meno specifici (Okba 2020).

Il primo studio più ampio sulla risposta umorale dell'ospite contro il SARS-CoV-2 ha dimostrato che questi test possono aiutare la diagnosi di COVID-19, compresi i casi subclinici (Guo 2020). In questo studio, la risposta IgA, IgM e IgG utilizzando un saggio basato su ELISA sulla proteina nucleocapside virale ricombinante è stata analizzata in 208 campioni di plasma di 82 casi confermati e 58 casi probabili (Guo 2020). La durata mediana della rilevazione degli anticorpi IgM e IgA è stata di 5 giorni (IQR 3-6), mentre le IgG sono state rilevate il 14° giorno (IQR 10-18) dopo l'insorgenza dei sintomi, con una percentuale positiva dell'85%, 93% e 78% rispettivamente. L'efficienza di rilevazione con l'ELISA IgM è stata superiore a quella della PCR dopo 5,5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. In un altro studio su 173 pazienti, i tassi di sierconversione (tempo mediano) per IgM e IgG sono stati rispettivamente dell'83% (12 giorni) e del 65% (14 giorni). Un titolo di anticorpi più elevato è stato indipendentemente associato a una malattia grave (Zhao 2020). In altri studi, tuttavia, il livello di anticorpi non era chiaramente correlato con i risultati clinici (Ren 2020).

In alcuni pazienti, le IgG sono trovate anche più velocemente delle IgM. In uno studio sui modelli di sierconversione degli anticorpi IgM e IgG, il tempo di sierconversione dell'anticorpo IgG era minore di quello dell'IgM. L'anticorpo IgG ha raggiunto la massima concentrazione il giorno 30, mentre l'anticorpo IgM ha raggiunto il picco il giorno 18, ma poi ha iniziato a diminuire (Qu J 2020). Il più grande studio fino ad oggi ha riportato risposte anticorpali acute in 285 pazienti (per lo più non gravi COVID-19). Entro 19 giorni dall'insorgenza dei sintomi, il 100% dei pazienti è risultato positivo alle IgG antivirali. La sierconversione per IgG e IgM si è verificata simultaneamente o in sequenza. Entrambi i titoli di IgG e IgM sono risultati positivi entro 6 giorni dalla sierconversione. Il giorno mediano di sierconversione per entrambe le IgG e IgM è stato di 13 giorni dopo l'insorgenza del sintomo. Non è stata riscontrata alcuna associazione tra i livelli di IgG di plateau e le caratteristiche cliniche (Long 2020). In una coorte di 30,082 individui infetti con sintomi COVID-19 da lievi a moderati, sottoposti a screening presso il Mount Sinai Health System di New York City per determinare la robustezza e la longevità

della risposta anticorpale anti-SARS-CoV-2, i titoli anticorpali neutralizzanti contro la proteina del picco SARS-CoV-2 persistevano per almeno 5 mesi dopo l'infezione. Gli autori prevedono di seguire questa coorte per un periodo di tempo più lungo (Wajnberg 2020).

Tuttavia, vi sono prove che gli individui asintomatici sviluppano risposte anticorpali meno forti. Inoltre, gli anticorpi scompaiono dal sangue. Rispetto ai pazienti sintomatici, 37 pazienti asintomatici avevano livelli di IgG specifici per il virus più bassi nella fase acuta (Long Q 2020). I livelli di IgG e gli anticorpi neutralizzanti hanno iniziato a diminuire entro 2-3 mesi dall'infezione. Da notare che il 40% è diventato sieronegativo (13% del gruppo sintomatico) per le IgG nella fase di convalescenza precoce. Su 19 operatori sanitari che avevano anticorpi anti-SARS-CoV-2 rilevati al basale, solo 8 (42%) avevano anticorpi che persistevano al di sopra della soglia di sieropositività a 60 giorni, mentre 11 (58%) sono diventati sieronegativi (Patel 2020). Una diminuzione del livello di anticorpi anti-RBD è stata osservata anche in 15 donatori di plasma convalescente (Perreault 2020).

Presi insieme, il test degli anticorpi non è solo uno strumento epidemiologico. Può anche aiutare nella diagnosi. Nei prossimi mesi si vedrà come la risposta anticorpale umana al SARS-CoV-2 si evolve nel tempo e come questa risposta e i titoli sono correlati all'immunità. È anche ipotizzabile che in alcuni pazienti (ad esempio quelli con immunodeficienza) la risposta anticorpale rimanga ridotta.

Radiologia

Tomografia computerizzata del torace

La tomografia computerizzata (TC) può svolgere un ruolo sia nella diagnosi che nella valutazione dell'estensione della malattia e nel follow-up. La TAC toracica ha una sensibilità relativamente alta per la diagnosi di COVID-19 (Ai 2020, Fang 2020). Tuttavia, circa la metà dei pazienti può avere una TAC normale durante i primi 1-2 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi (Bernheim 2020). D'altra parte, è diventato chiaro molto presto che una parte considerevole dei pazienti subclinici (scansioni fatte prima dell'insorgenza dei sintomi) può già avere risultati patologici della TC (Chan2020, Shi 2020). In alcuni di questi pazienti che mostravano risultati di TC patologici evidenti per la polmonite, la PCR in tamponi rinofaringei era ancora negativa (Xu 2020). D'altra parte, la metà dei pazienti che in seguito sviluppano una polmonite morfologicamente visibile possono ancora avere una TAC normale nei primi 1-2 giorni dopo la comparsa dei sintomi (Bernheim 2020).

Tuttavia, non si dovrebbe sopravvalutare il valore della TAC toracica. La raccomandazione di alcuni ricercatori cinesi di includerla come parte integrante della diagnosi di COVID-19 ha portato a dure critiche, soprattutto da parte degli esperti dei paesi occidentali. Gli studi cinesi hanno mostrato errori e carenze significative. In considerazione dell'elevato sforzo e anche a causa del rischio di infezione per il personale, molti esperti rifiutano rigorosamente lo screening generale di TAC nei pazienti affetti da SARS-CoV-2 o nei casi sospetti (Hope 2020, Raptis 2020). Secondo la raccomandazione della British Radiology Society, che ha tentato di incorporare la TC negli algoritmi diagnostici per la diagnostica COVID-19, il valore della TC rimane poco chiaro - anche se una PCR è negativa o non disponibile (Nair 2020, Rodrigues 2020). Una TAC toracica dovrebbe essere eseguita solo se si considerano complicazioni o diagnosi differenziali (Raptis 2020).

In studi in cieco, radiologi provenienti dalla Cina e dagli Stati Uniti hanno cercato di differenziare la polmonite COVID-19 da altre polmoniti virali. La specificità era abbastanza alta, la sensibilità è stata più bassa (Bai 2020). Una recente metanalisi ha trovato un'alta sensibilità ma una bassa specificità (Kim 2020). La sensibilità della TC è stata influenzata dalla distribuzione della gravità della malattia, dalla percentuale di pazienti con comorbidità e dalla percentuale di pazienti asintomatici. Nelle aree a bassa prevalenza, la TC toracica ha avuto un basso valore predittivo positivo (1,5-30,7%).

Se patologiche, le immagini mostrano di solito un coinvolgimento bilaterale, con opacità multiple a chiazze o vetro smerigliato (GGO) con distribuzione subpleurale in lobi bilaterali multipli. Le lesioni possono presentare sovrapposizioni significative con quelle del SARS e del MERS (Hosseiny 2020). Secondo una revisione di 45 studi che comprendono 4410 (!) pazienti, le opacità vetrose macinate (GGO), sia isolate (50%) che coesistenti con consolidamenti (44%) nella distribuzione bilaterale e subpleurale, sono state i risultati più diffusi della TAC toracica (Ojha 4410). Un'altra revisione sistematica dei risultati di imaging in 919 pazienti ha trovato GGO multilobari bilaterali con una distribuzione periferica o posteriore, principalmente nei lobi inferiori e meno frequentemente all'interno del lobo medio destro come caratteristica più comune (Salehi 2020). In questa revisione, in un numero minore di casi, soprattutto nella popolazione anziana, è stata riscontrata una presentazione iniziale atipica di immagini di opacità consolidative sovrapposte al GGO. ispessimento settico, bronchiectasia, ispessimento pleurico e coinvolgimento subpleurico sono stati meno comuni, soprattutto nelle fasi successive della malattia. Il versamento pleurico, il versamento pericardico, la linfadenopatia, la cavitazione, il segno dell'alone CT e il pneumotorace non erano comuni (Salehi 2020).

L'evoluzione della malattia alla TAC non è ben compresa. Tuttavia, con un tempo più lungo dopo l'insorgenza dei sintomi, i risultati della TC sono più frequenti, tra cui il consolidamento, la malattia bilaterale e periferica, il maggiore coinvolgimento polmonare totale, le opacità lineari, il modello "crazy-paving" e il segno "alone inverso" (Bernheim 2020). Alcuni esperti hanno proposto che la diagnostica per immagini possa essere suddivisa in quattro fasi diverse (Li M 2020). Nella fase iniziale, emergono molteplici piccole ombre frammentarie e cambiamenti interstiziali. Nella fase progressiva, le lesioni aumentano e si allargano, sviluppandosi in GGO multipli e infiltrandosi nel consolidamento di entrambi i polmoni. Nella fase grave, si osservano massicci consolidamenti polmonari e "polmoni bianchi", ma il versamento pleurico è raro. Nella fase dissipativa, i GGO e i consolidamenti polmonari sono stati completamente assorbiti e le lesioni hanno cominciato a trasformarsi in fibrosi.

In uno studio longitudinale che analizzava 366 TAC seriali in 90 pazienti con polmonite COVID-19, l'entità delle anomalie polmonari è progredita rapidamente e ha raggiunto il suo picco nei giorni di malattia 6-11 (Wang Y 2020). Il modello predominante di anomalie dopo l'insorgenza dei sintomi in questo studio era l'opacità del vetro smerigliato (45-62%). Con il progredire della polmonite, le aree di lesioni si allargano e si sviluppano in consolidazioni diffuse in entrambi i polmoni nel giro di pochi giorni (Guan 2020).

La maggior parte dei pazienti dimessi aveva un residuo di malattia alla TAC finale (Wang Y 2020). Sono necessari studi con un follow-up più lungo per valutare i danni polmonari a lungo termine o permanenti, compresa la fibrosi, come si è visto con le infezioni da SARS e MERS. Si prevede che la fibrosi polmonare sia il fattore principale che porta alla disfunzione polmonare e al declino della qualità della vita nei sopravvissuti di COVID-19 dopo il recupero. Sono necessarie ulteriori ricerche sulla correlazione dei risultati della TC con la gravità e la progressione clinica, sul valore predittivo della TC di base o dei cambiamenti temporali per l'esito della malattia e sulle sequele di lesioni polmonari acute indotte da COVID-19 (Lee 2020).

Da notare che la TAC toracica non è raccomandata in tutti i pazienti di COVID-19, specialmente in quelli che stanno abbastanza bene da poter essere mandati a casa o in quelli con tempi sintomatici brevi (< 2 giorni). Nel caso di COVID-19, un gran numero di pazienti con infezione o sospetta infezione si reca in ospedale. Di conseguenza, il carico di lavoro del reparto di radiologia aumenta notevolmente. Poiché la via di trasmissione di SARS-CoV-2 è attraverso le goccioline respiratorie e la trasmissione a stretto contatto, la TAC non necessaria dovrebbe essere evitata. Una panoramica della prevenzione e del controllo dell'epidemia di COVID-19 nel reparto di radiologia è fornita da An et al.

Ultrasuoni, PET e altre tecniche

Alcuni esperti hanno ipotizzato che l'ecografia polmonare (LUS) possa essere utile, in quanto può consentire l'esecuzione concomitante dell'esame clinico e dell'imaging polmonare al capezzale da parte dello stesso medico (Buonsenso 2020, Soldati 2020). I potenziali vantaggi della LUS includono la portabilità, la valutazione al capezzale, la sicurezza e la possibilità di ripetere l'esame durante il follow-up. L'esperienza maturata soprattutto in Italia con l'ecografia polmonare come strumento al capezzale ha migliorato la valutazione del coinvolgimento polmonare, e può anche ridurre l'uso di radiografie al torace e TAC. Un sistema di punteggio è utilizzato per regione e modello ecografico (Vetrugno 2020). Tuttavia, il ruolo diagnostico e prognostico di LUS in COVID-19 è incerto.

Non è ancora chiaro se vi sia una potenziale utilità clinica di altre tecniche di imaging come la PET/CT 18F-FDG nella diagnosi differenziale di casi complessi (Deng 2020, Qin 2020).

Nei pazienti con sintomi neurologici, la risonanza magnetica cerebrale viene spesso eseguita. In 27 pazienti, il riscontro di imaging più comune è stato quello di anomalie del segnale corticale su immagini FLAIR (37%), accompagnate da una restrizione della diffusione corticale o da un miglioramento leptomeningeo (Kandemirli 2020). Tuttavia, il complesso decorso clinico che comprende comorbidità, lunghe degenze in terapia intensiva con regimi multifarmacologici e disturbi respiratori con episodi di ipossia possono tutti agire come fattori di confusione e sarà difficile stabilire una chiara relazione di causa-effetto tra l'infezione da COVID-19 e i risultati della risonanza magnetica.

Referenze

- Andreano E, Piccini G, Licastro D, et al. **SARS-CoV-2 escape *in vitro* from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma.** bioRxiv. 2020 Dec 28:2020.12.28.424451. PubMed: <https://pubmed.gov/33398278>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.28.424451>
- Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. **Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer.** Cell. 2020 Dec 23;183(7):1901-1912.e9. PubMed: <https://pubmed.gov/33248470>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>
- Bal A, Destras G, Gaymard A, et al. **Two-step strategy for the identification of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 and other variants with spike deletion H69-V70, France, August to December 2020.** bioRxiv 2021, posted 11 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.11.10.20228528>
- Baric RS. **Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant.** NEJM December 16, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2032888>
- Barnes CO, West AP Jr, Huey-Tubman KE, et al. **Structures of Human Antibodies Bound to SARS-CoV-2 Spike Reveal Common Epitopes and Recurrent Features of Antibodies.**

- Cell. 2020 Aug 20;182(4):828–842.e16. PubMed: <https://pubmed.gov/32645326>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.025>
- Bartsch M, Bohr F, von Bredow R, et al. **Can We Stop a Super Coronavirus?** Der Spiegel 2021, published 19 January. Full-text: <https://www.spiegel.de/international/world/can-germany-stop-the-new-supervirus-a-e9ffc207-0015-4330-8361-b306f6053e15>
- Borges V, Sousa C, Menezes L, et al. Tracking SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (lineage B117) dissemination in Portugal: insights from nationwide RT-PCR Spike gene drop out data. Virological.org 2021, published 19 January. Full-text: <https://virological.org/t/tracking-sars-cov-2-voc-202012-01-lineage-b-1-1-7-dissemination-in-portugal-insights-from-nationwide-rt-pcr-spike-gene-drop-out-data/600>
- Borges V, Sousa C, Menezes L, et al. **Tracking SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (lineage B117) dissemination in Portugal: insights from nationwide RT-PCR Spike gene drop out data.** Virological.org 2021, published 19 January. Full-text: <https://virological.org/t/tracking-sars-cov-2-voc-202012-01-lineage-b-1-1-7-dissemination-in-portugal-insights-from-nationwide-rt-pcr-spike-gene-drop-out-data/600>
- Brunning A. **How are RNA vaccines made?** Periodic Graphics 2021, published 3 January. Link: <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/vaccines/Periodic-Graphics-RNA-vaccines-made/99/i1>
- Buss LF, Prete Jr A, Abraham CMM, et al. **Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic.** Science 2020b, published 8 December. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe9728>
- Buss LF, Prete Jr CA, Abraham CMM, et al. **COVID-19 herd immunity in the Brazilian Amazon.** medRxiv 2020, posted 21 September. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20194787>
- Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T. **Bats: important reservoir hosts of emerging viruses.** Clin Microbiol Rev. 2006 Jul;19(3):531-45. PubMed: <https://pubmed.gov/16847084>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/CMR.00017-06>
- Callaway E 20210108. **Could new COVID variants undermine vaccines? Labs scramble to find out.** Nature 2021, published 8 January. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00031-0>
- Callaway E 20210121. **Fast-spreading COVID variant can elude immune responses.** Nature News 21 January 2021. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00121-z>
- CDC 2021 NCV. **New COVID-19 Variants.** Centers for Disease Control 2021 – accessed 23 January 2021. Full-text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html>
- CDC 2021 V. **Emerging SARS-CoV-2 Variants.** Centers for Disease Control 2021 – accessed 23 January 2021. Full-text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>
- Cele S, Gazy I, Jackson L, et al. **Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma.** medRxiv 2021, published 26 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250224>
- Cerutti G, Guo Y, Zhou T, et al. **Potent SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies Directed Against Spike N-Terminal Domain Target a Single Supersite.** bioRxiv 2021, posted 11 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.10.426120>
- Chan KK, Tan TJC, Narayanan KK, Procko E. **An engineered decoy receptor for SARS-CoV-2 broadly binds protein S sequence variants.** bioRxiv. 2020 Dec 21:2020.10.18.344622. PubMed: <https://pubmed.gov/33398275>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.18.344622>
- Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. **SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques.** Science. 2020 May 20:eabc4776. PubMed: <https://pubmed.gov/32434946>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc4776>
- Chi X, Yan R, Zhang J, et al. **A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2.** Science. 2020 Aug 7;369(6504):650–655. PubMed: <https://pubmed.gov/32571838>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc6952>

- Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. **Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host.** N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2291-2293. PubMed: <https://pubmed.gov/33176080>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364>
- Corum J, Zimmer C. **Inside the B117 Coronavirus Variant.** The New York Times 2021, published 18 January. Full-text: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/coronavirus-mutations-B117-variant.html>
- COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortiumcontact@cogconsortium.uk. **An integrated national scale SARS-CoV-2 genomic surveillance network.** Lancet Microbe. 2020 Jul;1(3):e99-e100. PubMed: <https://pubmed.gov/32835336>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30054-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30054-9)
- da Silva Francisco R, Benittes F, Lamarca AP, et al. **Pervasive transmission of E484K and emergence of VUI-NP13L with evidence of SARS-CoV-2 co-infection events by two different lineages in Rio Grande do Sul, Brazil.** medRxiv 2021, posted 26 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.21.21249764>
- Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI et al. **Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England.** medRxiv 2020, published 26 December. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822>
- DCGC 20210124. **Genomic overview of SARS-CoV-2 in Denmark.** Danish Covid-19 Genome Consortium, published 24 January, accessed 26 January. Full-text: <https://www.covid19genomics.dk/statistics>
- du Plessis L, McCrone JT, Zarebski AE, et al. **Establishment and lineage dynamics of the SARS-CoV-2 epidemic in the UK.** Science 2021, published 8 January. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abf2946>
- Du Z, Wang L, Yang B, et al. **International risk of the new variant COVID-19 importations originating in the United Kingdom.** medRxiv 2021, posted 12 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.09.21249384>
- ECDC 20201220a. **Threat Assessment Brief: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom.** European Centre for Disease Prevention and Control 2020, published 20 December. Full-text: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom>
- ECDC 20201220b. **Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom.** European Centre for Disease Prevention and Control 2020, published 20 December. Full-text: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>
- ECDC 20210121. **Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update.** European Centre for Disease Prevention and Control 2020, published 20 December. Full-text: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update>
- Faria NR, Claro IM, Candido D, et al. **Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings.** Virological.org 2021, posted 12 January. Full-text: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>
- Fiocruz 20210129. **Nota técnica da Fiocruz aborda Sars-CoV-2 e nova variante no AM.** Fundação Oswaldo Cruz 2021, published 29 January. Full-text: <https://portal.fiocruz.br/noticia/nota-tecnica-da-fiocruz-aborda-sars-cov-2-e-nova-variante-no-am>
- Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, et al. **Emergence of SARS-CoV-2 B117 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 15 January 2021. Full-text: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2>
- Gozlan M. **Covid-19 : le défi des nouveaux variants.** Réalités Biomédicales 2021, published 18 January. Full-text : <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2021/01/18/covid-19-le-defi-des-nouveaux-variants/>

- Gravagnuolo AM, Faqih L, Cronshaw C, et al. **Epidemiological Investigation of New SARS-CoV-2 Variant of Concern 20212/01 in England.** medRxiv 2021, posted 15 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.14.21249386>
- Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, et al. **Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies.** bioRxiv 2021b, posted 4 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021>
- Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, et al. **Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition.** Cell Host Microbe. 2021 Jan 13;29(1):44-57.e9. PubMed: <https://pubmed.gov/33259788>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.007>
- Gu H, Chen Q, Yang G, et al. **Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy.** Science. 2020 Sep 25;369(6511):1603-1607. PubMed: <https://pubmed.gov/32732280>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc4730>
- Gupta V, Bhojar RC, Jain A, et al. **Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2.** Clin Infect Dis. 2020 Sep 23;ciaa1451. PubMed: <https://pubmed.gov/32964927>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1451>
- Hadfield J, Megill C, Bell SM, et al. **Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution.** Bioinformatics. 2018 Dec 1;34(23):4121-4123. PubMed: <https://pubmed.gov/29790939>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty407>
- Haynes WA, Kamath K, Lucas C, Shon J, Iwasaki A. **Impact of B117 variant mutations on antibody recognition of linear SARS-CoV-2 epitopes.** medRxiv 2021, posted 8 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.06.20248960>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. **A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells.** Mol Cell. 2020 May 21;78(4):779-784.e5. PubMed: <https://pubmed.gov/32362314>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>
- Horby P, Huntley C, Davies N, Edmunds J, Ferguson N, Medley G, Hayward A, Cevik M, Semple C. **NERVTAG note on B117 severity.** SAGE meeting date 21 January. Full-text: <https://bit.ly/3o93gYP>
- INSA 20210112 - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. **Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal - Relatório de situação** [updated 12 January 2021; accessed 26 January 2021]. Full-text: https://insaflu.insa.pt/covid19/relatorios/INSA_SARS_CoV_2_DIVERSIDADE_GENETICA_relatorio_situacao_2021-01-12.pdf
- Iwasaki A. **What reinfections mean for COVID-19.** Lancet Infect Dis. 2021 Jan;21(1):3-5. PubMed: <https://pubmed.gov/33058796>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30783-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30783-0)
- JNJ 20210129. **Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial.** Johnson & Johnson 2021, published 29 January. Full-text: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial>
- Kemp SA, Collier DA, Datt R, et al. **Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation.** medRxiv. 2020 Dec 29:2020.12.05.20241927. PubMed: <https://pubmed.gov/33398302>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.05.20241927>
- Kirby T. **New variant of SARS-CoV-2 in UK causes surge of COVID-19.** Lancet Respir Med 2021, published 5 January. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00005-9)
- Kistler KE, Bedford T. **Evidence for adaptive evolution in the receptor-binding domain of seasonal coronaviruses.** bioRxiv 2020, posted 30 October. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.30.352914>
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. **Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus.** Cell. 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19. PubMed: <https://pubmed.gov/32697968>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>

- Kreer C, Zehner M, Weber T, et al. **Longitudinal Isolation of Potent Near-Germline SARS-CoV-2-Neutralizing Antibodies from COVID-19 Patients.** *Cell.* 2020 Sep 17;182(6):1663-1673. PubMed: <https://pubmed.gov/32946786>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.046>
- Kupferschmidt 20201220. **Mutant coronavirus in the United Kingdom sets off alarms, but its importance remains unclear.** *Nature* 2020, published 20 December. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/mutant-coronavirus-united-kingdom-sets-alarms-its-importance-remains-unclear>
- Kupferschmidt 20201223. **U.K. variant puts spotlight on immunocompromised patients' role in the COVID-19 pandemic.** *Nature* 2020, published 23 December. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/uk-variant-puts-spotlight-immunocompromised-patients-role-covid-19-pandemic>
- Kupferschmidt 20210151. **New coronavirus variants could cause more reinfections, require updated vaccines.** *Nature* 2021, published 15 January. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2021/01/new-coronavirus-variants-could-cause-more-reinfections-require-updated-vaccines>
- Larson D, Brodniak SL, Voegtly LJ, et al. **A Case of Early Re-infection with SARS-CoV-2.** *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 19;ciaa1436. PubMed: <https://pubmed.gov/32949240>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1436ed.gov/32950102>
- Lauring AS, Hodcroft EB. **Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?** *JAMA* 2021, published 6 January. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
- Le Monde 20210126. **Covid-19 : le variant anglais représente près d'un cas positif sur dix en Ile-de-France.** *Le Monde*, published 26 January. Full-text : https://www.lemonde.fr/planete/article/2021/01/26/covid-19-une-pme-sur-deux-craint-de-ne-pas-pouvoir-supporter-un-troisieme-confinement_6067608_3244.html
- Ledford H 20210114. **COVID reinfections are unusual — but could still help the virus to spread.** *Nature* 2021, published 14 January. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00071-6>
- Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. **Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020.** *Euro Surveill.* 2021 Jan;26(1). PubMed: <https://pubmed.gov/33413740>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106>
- Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet LM, et al. **Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization.** *Cell Host Microbe* 2021, published 27 January. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.01.014>
- Mahase E. **Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated?** *BMJ.* 2021 Jan 18;372:n158. PubMed: <https://pubmed.gov/33462092>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.n158>
- McCallum M, Marco A, Lempp F, et al. **N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2.** *bioRxiv.* 2021 Jan 14:2021.01.14.426475. PubMed: <https://pubmed.gov/33469588>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.14.426475>
- McCarthy KR, Rennick LJ, Namnulli S, et al. **Natural deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape.** *bioRxiv* 2020, posted 19 November. Full-text: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.19.389916v1>
- Moderna 20210125. **Moderna COVID-19 Vaccine Retains Neutralizing Activity Against Emerging Variants First Identified in the U.K. and the Republic of South Africa.** *Moderna* 2021, published 25 January, accessed 29 January. Full-text: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-covid-19-vaccine-retains-neutralizing-activity-against>
- Muik A, Wallisch AK, Sängler B, et al. **Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudo-virus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera.** *Science* 2021, published 29 January. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abg6105>
- Naveca F, da Costa C, Nascimento V, et al. **SARS-CoV-2 reinfection by the new Variant of Concern (VOC) P.1 in Amazonas, Brazil.** *Virological* 2021, posted 18 January. Full-text:

<https://virological.org/t/sars-cov-2-reinfection-by-the-new-variant-of-concern-voc-p-1-in-amazonas-brazil/596>

- Neidleman J, Luo X, Frouard J, et al. **SARS-CoV-2-Specific T Cells Exhibit Phenotypic Features of Helper Function, Lack of Terminal Differentiation, and High Proliferation Potential.** Cell Rep Med. 2020 Sep 22;1(6):100081. PubMed: <https://pubmed.gov/32839763>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100081>
- NIID 20210112. Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil. National Institute of Infectious Diseases, Japan, published 12 January 2021, accessed 28 January. Full-text: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/10108-covid19-33-en.html>
- Novavax 20210128. **Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial**Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. Novavax 2021, published 28 January, accessed 30 January. Full-text: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>
- Pearson CAB, Russel TW, Davies N, Kucharski AJ. **Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2.** CMMID Repository 2021, published 11 January. Full-text: <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>
- Piccoli L, Park YJ, Tortorici MA, et al. **Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology.** Cell. 2020 Nov 12;183(4):1024-1042.e21. PubMed: <https://pubmed.gov/32991844>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.037>
- Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. **Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness.** Nature. 2020 Oct 26. PubMed: <https://pubmed.gov/33106671>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>
- Priesemann V, Balling R, Brinkmann MM, et al. **An action plan for pan-European defence against new SARS-CoV-2 variants.** Lancet. 2021 Jan 21:S0140-6736(21)00150-1. PubMed: <https://pubmed.gov/33485462>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00150-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00150-1)
- Public Health England 20201228. **Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01 – Technical briefing 2.** UK Government 2020, updated 28 December; accessed 22 January 2021. Full-text: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949639/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf
- Public Health England 20210105. **Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01 – Technical briefing 3.** UK Government 2021, updated 5 January; accessed 22 January 2021. Full-text: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/950823/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3_-_England.pdf
- Public Health England 20210115. **Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01 – Technical briefing 4.** UK Government 2021, updated 15 January; accessed 22 January 2021. Full-text: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/952490/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_4_England.pdf
- Public Health England 20210115. **Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01 – Technical briefing 5.** UK Government 2021, updated 26 January; accessed 2 February 2021. Full-text: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/957504/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_5_England.pdf
- Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, et al. **A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology.** Nat Microbiol. 2020b Nov;5(11):1403-1407.

- PubMed: <https://pubmed.gov/32669681>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>
- Rambaut A, Loman N, Pybus O, et al. **Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations**. *Virological* 2020, Full-text: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563/1>
- Resende PC, Bezerra JF, Teixeira de Vasconcelos RH, et al. **Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020**. *Virological.org* 2020, posted December. Full-text: <https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584/1>
- Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. **Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals**. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):437-442. PubMed: <https://pubmed.gov/32555388>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>
- Rogers TF, Zhao F, Huang D, et al. **Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model**. *Science*. 2020 Aug 21;369(6506):956-963. PubMed: <https://pubmed.gov/32540903>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc7520>
- Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, et al. **Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence**. *Lancet* 2021, published 27 January. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00183-5)
- Shu Y, McCauley J. **GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality**. *Euro Surveill*. 2017 Mar 30;22(13):30494. PubMed: <https://pubmed.gov/28382917>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494>
- South African Government 20201218. **Minister Zweli Mkhize confirms 8 725 more cases of Coronavirus COVID-19**. South African Government 2020, published 18 December 2020; accessed 28 January 2021. Full-text: <https://www.gov.za/speeches/minister-zweli-mkhize-confirms-8-725-more-cases-coronavirus-covid-19-18-dec-2020-0000>
- Starr TN, Greaney AJ, Addetia A, et al. **Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19**. *Science* 2021, published 25 January. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abf9302>
- Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, et al. **Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding**. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1295-1310.e20. PubMed: <https://pubmed.gov/32841599>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.012>
- Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. **Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa**. *Virological* 2020, Full-text: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>
- Thomson EC, Rosen LE, Shepherd JG, et al. **The circulating SARS-CoV-2 spike variant N439K maintains fitness while evading antibody-mediated immunity**. *bioRxiv* 2020, posted 5 November. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.11.04.355842>
- Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. **Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study**. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jan;21(1):52-58. PubMed: <https://pubmed.gov/33058797>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30764-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30764-7)
- To KK, Hung IF, Ip JD, et al. **COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing**. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 25;ciaa1275. PubMed: <https://pubmed.gov/32840608>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>
- Tufekci Z. **The Mutated Virus Is a Ticking Time Bomb**. *The Atlantic* 2020, published 31 December. Full-text: <https://www.theatlantic.com/science/archive/2020/12/virus-mutation-catastrophe/617531>
- Tzou PL, Tao K, Nouhin J, et al. **Coronavirus Antiviral Research Database (CoV-RDB): An Online Database Designed to Facilitate Comparisons between Candidate Anti-**

- Coronavirus Compounds.** Viruses. 2020 Sep 9;12(9):1006. PubMed: <https://pubmed.gov/32916958>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/v12091006>
- Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, et al. **Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain.** Clin Infect Dis. 2020 Sep 5;ciaa1330. PubMed: <https://pubmed.gov/32887979>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1330>
- Vasques Nonaka CK, Franco M, Gräf T, et al. **Genomic Evidence of a Sars-Cov-2 Reinfection Case With E484K Spike Mutation in Brazil.** Preprints 2021, posted 6 January. Full-text: <https://doi.org/10.20944/preprints202101.0132.v1>
- Voloch CM, da Silva R, de Almeida LGP, et al. **Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil.** medRxiv 2020, posted 26 December. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.23.20248598>
- Volz E, Hill V, McCrone JT, et al. **Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity.** Cell. 2021a Jan 7;184(1):64-75.e11. PubMed: <https://pubmed.gov/33275900>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.020>
- Volz E, Mishra W, Chand M, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B117 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data.** medRxiv 2021, posted 4 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>
- Wang P, Lihong L, Iketani S, et al. **Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization.** bioRxiv 2021, posted 26 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>
- Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. **mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants.** bioRxiv 2021, published 30 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426911>
- Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, et al. **Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants.** Elife. 2020 Oct 28;9:e61312. PubMed: <https://pubmed.gov/33112236>. Full-text: <https://doi.org/10.7554/eLife.61312>
- WHO 20201231. **SARS-CoV-2 variants.** WHO 2020, published 31 December. Full-text: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
- Wibmer K, Ayres F, Hermanus T, et al. **SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma.** bioRxiv 2021, posted 19 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166>
- Wong AHM, Tomlinson ACA, Zhou D, et al. **Receptor-binding loops in alphacoronavirus adaptation and evolution.** Nat Commun. 2017 Nov 23;8(1):1735. PubMed: <https://pubmed.gov/29170370>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01706-x>
- Wu K, Werner AP, Moliva JI, et al. **mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants.** bioRxiv 2021, published 25 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>
- Xie X, Zou J, Fonte-Garfias CR, et al. **Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera.** bioRxiv 2021, posted 7 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.425740>
- Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, et al. **Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant.** Cell. 2020 Oct 29;183(3):739-751.e8. PubMed: <https://pubmed.gov/32991842>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.032>
- Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M, et al. **SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor.** bioRxiv 2021, posted 8 January. Full-text: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.06.425392v2>
- Zhang W, Davis BD, Chen SS, et al. **Emergence of a novel SARS-CoV-2 strain in Southern California, USA.** medRxiv 2021, posted 20 January. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.21249786>

7. Manifestazione clinica

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Dopo un tempo medio di incubazione di circa 5 giorni (range: 2-14 giorni), una tipica infezione da COVID-19 inizia con tosse secca e febbre a basso grado (38,1-39°C o 100,5-102,1°F), spesso accompagnata da una diminuzione dell'odore e del gusto. Nella maggior parte dei pazienti, la COVID-19 rimane lieve o moderata e i sintomi si risolvono entro una settimana e i pazienti in genere guariscono a casa. Circa il 10% dei pazienti rimane sintomatico fino alla seconda settimana. Più i sintomi persistono a lungo, maggiore è il rischio di sviluppare COVID-19 più grave, che richiede il ricovero in ospedale, la terapia intensiva e la ventilazione invasiva. L'esito della COVID-19 è spesso imprevedibile, soprattutto nei pazienti anziani con comorbidità. Il quadro clinico varia da un decorso completamente asintomatico ad un decorso rapidamente devastante.

In questo capitolo parliamo della presentazione clinica, che comprende

- Il periodo di incubazione
- Pazienti asintomatici
- Sintomi frequenti e rari
- Risultati di laboratorio
- Risultato: Fattori di rischio per malattie gravi
- Riattivazioni e reinfezioni
- Seguito a lungo termine

I risultati radiologici sono descritti nel capitolo di diagnostica, pagina 236.

Periodo di incubazione

Un'analisi congiunta di 181 casi confermati di COVID-19 con esposizione identificabile e finestre di insorgenza dei sintomi ha stimato il periodo di incubazione mediano di 5,1 giorni con un'IC del 95% di 4,5-5,8 giorni (Lauer 2020). Gli autori hanno stimato che il 97,5% di coloro che sviluppano i sintomi lo farà entro 11,5 giorni (da 8,2 a 15,6 giorni) dall'infezione. Meno del 2,5% delle persone infette mostrerà i sintomi entro 2,2 giorni, mentre l'insorgenza dei sintomi si verificherà entro 11,5 giorni nel 97,5%. Tuttavia, queste stime implicano che, secondo ipotesi prudenti, 101 casi su 10.000 svilupperanno i sintomi dopo 14 giorni di monitoraggio attivo o quarantena. Un'altra analisi di 158

casi confermati al di fuori di Wuhan ha stimato un periodo di incubazione mediano simile di 5,0 giorni (95% di CI, da 4,4 a 5,6 giorni), con un intervallo da 2 a 14 giorni (Linton 2020). In un'analisi dettagliata di 36 casi collegati ai primi tre cluster di trasmissione locale circoscritta a Singapore, il periodo di incubazione mediana è stato di 4 giorni con un intervallo di 1-11 giorni (Pung 2020). Nel complesso, il periodo di incubazione di circa 4-6 giorni è in linea con quello di altri coronavirus che causano la SARS o il MERS (Virlogeux 2016). Da notare che il tempo dall'esposizione all'inizio dell'infettività (periodo di latenza) può essere più breve. Non c'è dubbio che la trasmissione della SARS-CoV-2 durante il periodo di incubazione tardiva sia possibile (Li 2020). In uno studio longitudinale, la carica virale era elevata 2-3 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi e il picco è stato raggiunto anche 0,7 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi. Gli autori di questo studio di Nature Medicine hanno stimato che circa il 44% (95% CI 25-69%) di tutte le infezioni secondarie sono causate da tali pazienti presintomatici (Li 2020).

Casi asintomatici

La comprensione della frequenza dei pazienti asintomatici e del decorso temporale della trasmissione asintomatica sarà fondamentale per valutare le dinamiche della malattia. È importante distinguere i pazienti che rimarranno asintomatici per tutto il tempo dell'infezione e quelli in cui l'infezione è ancora troppo presto per causare sintomi (presintomatici). Mentre i medici devono essere consapevoli dei casi asintomatici, la percentuale reale è difficile da valutare. Valutare sistematicamente i sintomi non è banale e il processo di accertamento potrebbe portare a una classificazione errata. Se non si chiede con sufficiente precisione, si ottengono false risposte negative. Se le domande sono troppo specifiche, gli intervistati possono dare false risposte positive (errore di conferma). Ad esempio, in un ampio studio, solo due terzi dei pazienti che hanno segnalato sintomi olfattivi hanno ottenuto risultati anomali in test olfattivi oggettivi (vedi sotto). Che cos'è un sintomo? E, è possibile intervistare i residenti dementi di una casa di cura? La dolce nonna dirà che nelle ultime settimane stava bene.

Una bella rassegna ha affrontato le tre principali questioni metodologiche che ostacolano i tentativi di stimare la proporzione di individui asintomatici o presintomatici. primo luogo, una valutazione incompleta dei sintomi può sovrastimare la frazione asintomatica; in secondo luogo, studi con un follow-up inadeguato classificano erroneamente gli individui presintomatici; e in terzo luogo, studi sierologici potrebbero identificare persone con un'infezione precedentemente non riconosciuta, ma l'affidamento su risposte anticorpali mal

definite e sulla valutazione retrospettiva dei sintomi potrebbe portare a una classificazione errata (Meyerowitz 2020).

In una revisione sistematica recente, fino al 10 giugno 2020, analizzando 79 studi in una gamma di impostazioni diverse), il 20% (95% CI 17%-25%) è rimasto asintomatico durante il follow-up, ma i pregiudizi nei progetti di studio limitano la certezza di questa stima (Buitrago-Garcia 2020). In sette studi di popolazioni definite sottoposte a screening per la SARS-CoV-2 e poi seguite, il 31% (95% CI 26%-37%) è rimasto asintomatico. Un'altra revisione ha rilevato che le persone asintomatiche sembrano rappresentare circa il 40-45% delle infezioni e che possono trasmettere il virus ad altri per un periodo prolungato, forse più di 14 giorni. L'assenza dei sintomi di COVID-19 potrebbe non implicare necessariamente un'assenza di danno, poiché le anomalie polmonari subcliniche sono frequenti (Orano 2020).

I dati probabilmente migliori provengono da 3.600 persone a bordo della nave da crociera Diamond Princess (Mizumoto 2020) che sono diventate attori involontari di un "esperimento ben controllato" in cui i passeggeri e l'equipaggio comprendevano una coorte omogenea dal punto di vista ambientale. A causa di condizioni igieniche insufficienti, > 700 persone sono state contagiate mentre la nave era in quarantena nel porto di Yokohama, in Giappone. Dopo test sistematici, 328 (51,7%) dei primi 634 casi confermati sono risultati asintomatici. Considerando periodi di incubazione compresi tra 5,5 e 9,5 giorni e mezzo, gli autori hanno calcolato la vera proporzione asintomatica al 17,9% (Mizumoto 2020). L'epidemia presso la portaerei USS Theodore Roosevelt ha rivelato che 146/736 marinai infetti (19,8%) sono rimasti asintomatici per tutta la durata del periodo di studio.

Non c'è dubbio che i pazienti asintomatici possano trasmettere il virus (Bai 2020, Rothe 2020). In diversi studi del Nord Italia o della Corea, le cariche virali nei tamponi nasali non differivano significativamente tra soggetti asintomatici e sintomatici, suggerendo lo stesso potenziale di trasmissione del virus (Lee 2020). Su 63 pazienti asintomatici a Chongqing, 9 (14%) hanno trasmesso il virus ad altri (Wang Y 2020).

Presi nel loro insieme, questi studi preliminari indicano che una proporzione significativa (20-60%) di tutti i soggetti infetti da COVID-19 può rimanere asintomatica durante l'infezione. Gli studi mostrano un'ampia gamma, a seconda delle popolazioni e probabilmente per questioni metodologiche. Sarà molto difficile (se non impossibile) chiarire la proporzione esatta.

Tabella 1. Studi più ampi con popolazioni definite; percentuale di pazienti asintomatici (LTF = strutture a lungo termine)

	Popolazione, n	Asymptomatic
Kasper 2020	Portaerei USA, principalmente giovani marinai e membri dell'equipaggio (n=1.271)	43%
Borras-Bermejo 2020	Casi di cura Spagna, residenti (n=768) e personale (n=403)	68% dei residenti, 56% del personale (anche presintomatico)
Festa 2020	LTFs California, residenti e personale (n=631)	19-86% dei residenti, 17-31% del personale
Gudbjartsson 2020	Popolazione islandese (n=1.221)	43% (compreso il presintomatico)
Hoxha 2020	LTF Belgio, residenti (n=4.059) e personale (n=2.185)	75% dei residenti, 74% del personale (anche presintomatico)
Lavezzo 2020	(Piccola città) Vo, Italia, tutti i residenti (n=2.812)	43%
Marossy 2020	LTFs Londra (n=2.455)	51% dei residenti, 69% del personale

Sintomi

Una pletera di sintomi sono stati descritti negli ultimi mesi, indicando chiaramente che la COVID-19 è una malattia complessa, che in nessun modo consiste solo in un'infezione respiratoria. Molti sintomi non sono specifici, cosicché la diagnosi differenziale comprende una vasta gamma di infezioni, malattie respiratorie e altre malattie. Tuttavia, in COVID-19 si possono distinguere diversi cluster. Il cluster di sintomi più comune comprende il sistema respiratorio: tosse, espettorato, respiro corto e febbre. Altri cluster comprendono sintomi muscoloscheletrici (mialgia, dolori articolari, cefalea e affaticamento), sintomi enterici (dolori addominali, vomito e diarrea); e meno comunemente, un cluster mucocutaneo. Recentemente è stata pubblicata un'eccellente recensione su questa fisiopatologia extrapolmonare organo-specifica, presentazioni e considerazioni gestionali per i pazienti con COVID-19 (Gupta 2020).

Febbre, tosse, fiato corto

I sintomi si manifestano nella maggior parte dei casi (per i pazienti asintomatici, vedi sotto). Nei primi studi condotti in Cina (Guan 2020, Zhou 2020), la febbre era il sintomo più comune, con un massimo mediano di 38,3 C; solo pochi avevano una temperatura superiore a 39 C. L'assenza di febbre sembra

essere un po' più frequente rispetto alla SARS o al MERS; la febbre da sola potrebbe quindi non essere sufficiente per rilevare i casi nella sorveglianza pubblica. Il secondo sintomo più comune è stato la tosse, che si è manifestata in circa due terzi dei pazienti. Tra i sopravvissuti alla COVID-19 grave (Zhou 2020), la durata media della febbre era di 12,0 giorni (8-13 giorni) e la tosse persisteva per 19 giorni (IQR 12-23 giorni). Secondo una revisione sistemica, su 148 articoli che comprendono 24.410 adulti con COVID-19 confermato da 9 paesi (Grant 2020), i sintomi più prevalenti sono stati febbre (78%), tosse (57%) e affaticamento (31%).

Febbre e tosse non distinguono tra casi lievi e gravi, né prevedono il decorso di COVID-19 (Richardson 2020, Petrilli 2020). Al contrario, la mancanza di respiro è stata identificata come un forte predittore di malattia grave in studi più ampi. In una coorte di 1.590 pazienti, la dispnea è stata associata a un rischio quasi doppio di malattia critica (Liang 2020) e di mortalità (Chen 2020). Altri hanno trovato tassi più elevati di dispnea e temperatura > 39,0 nei pazienti più anziani rispetto ai più giovani (Lian 2020). Nello studio di Wuhan su pazienti con COVID-19 grave, un'analisi multivariata ha rivelato che un tasso respiratorio di > 24 respiri al minuto al momento del ricovero era più alto nei non sopravvissuti (63% contro il 16%).

Nelle ultime settimane sono stati pubblicati molti dati di coorte provenienti da paesi al di fuori della Cina. Tuttavia, quasi tutti i dati si riferiscono a pazienti ricoverati in ospedale, indicando una tendenza alla selezione verso pazienti più gravi e sintomatici.

- Tra i 20.133 pazienti del Regno Unito che sono stati ricoverati in 208 ospedali per acuti nel Regno Unito tra il 6 febbraio e il 19 aprile 2020, i sintomi più comuni sono stati tosse (69%), febbre (72%) e mancanza di respiro (71%), mostrando un alto grado di sovrapposizione (Docherty 2020).
- Dei 5.700 pazienti che sono stati ricoverati in uno qualsiasi dei 12 ospedali per acuti di New York tra il 1° marzo 2020 e il 4 aprile 2020, solo il 30,7% aveva la febbre > 38C. Un tasso respiratorio di > 24 respiri al minuto al momento del ricovero è stato riscontrato nel 17,3% (Richardson 2020).
- Tra i primi 1.000 pazienti che si sono presentati alla NewYork Presbyterian/Columbia University (Argenziano 2020), i sintomi più comuni sono stati tosse (73%), febbre (73%) e dispnea (63%).

Sintomi muscoloscheletrici

L'insieme dei sintomi muscoloscheletrici comprende mialgia, dolori articolari, cefalea e affaticamento. Si tratta di sintomi frequenti, che si verificano ciascuno nel 15-40% dei pazienti (Argenziano 2020, Docherty 2020, Guan 2020). Anche se soggettivamente molto inquietanti e a volte soprattutto nella percezione del paziente, questi sintomi non ci dicono nulla sulla gravità del quadro clinico. Tuttavia, sono spesso trascurati nella pratica clinica, e il mal di testa merita un'attenzione particolare.

Secondo una recente revisione (Bolay 2020), il mal di testa è osservato nell'11-34% dei pazienti ospedalizzati con COVID-19, che si verifica nel 6-10% come sintomo di presentazione. Caratteristiche significative sono la cefalea bilaterale moderatamente grave, con qualità pulsante o pressante nella regione temporo-parietale, fronte o periorbitale. Le caratteristiche più evidenti sono l'insorgenza da improvvisa a graduale e la scarsa risposta ai comuni analgesici. Possibili meccanismi fisiopatologici includono l'attivazione delle terminazioni nervose del trigemino periferico da parte della SARS-CoV-2 direttamente o attraverso la vasculopatia e / o l'aumento delle citochine pro-infiammatorie/infiammatorie circolanti e l'ipossia.

Sintomi gastrointestinali

Esperimenti cellulari hanno dimostrato che la SARS-CoV e la SARS-CoV-2 sono in grado di infettare gli enterociti (Lamers 2020). La replicazione attiva è stata dimostrata sia nei pipistrelli che negli organuli intestinali umani (Zhou 2020). La calprotectina fecale come biomarcatore fecale affidabile che permette di individuare l'infiammazione intestinale nelle malattie infiammatorie intestinali e nella colite infettiva, è stata trovata in alcuni pazienti, fornendo la prova che l'infezione da SARS-CoV-2 provoca una risposta infiammatoria nell'intestino (Effenberger 2020). Questi risultati spiegano perché i sintomi gastrointestinali sono osservati in un sottoinsieme di pazienti e perché l'RNA virale può essere trovato in tamponi rettali, anche dopo che il test nasofaringeo è diventato negativo. Nei pazienti con diarrea, l'RNA virale è stato rilevato ad alta frequenza nelle feci (Cheung 2020).

Nei primi studi cinesi, tuttavia, i sintomi gastrointestinali si vedevano raramente. In una meta-analisi di 60 studi iniziali che hanno coinvolto 4.243 pazienti, la prevalenza cumulativa dei sintomi gastrointestinali è stata del 18% (95% CI, 12%-25%); la prevalenza è stata inferiore negli studi in Cina rispetto ad altri paesi. Come per i sintomi otolaringei, non è chiaro se questa differenza rifletta la variazione geografica o la segnalazione differenziale. Tra i primi 393 pazienti consecutivi ricoverati in due ospedali di New York City, la diar-

rea (24%), la nausea e il vomito (19%) sono stati relativamente frequenti (Goyal 2020). Tra i 18.605 pazienti ricoverati negli ospedali del Regno Unito, il 29% di tutti i pazienti ha lamentato sintomi enterici al momento del ricovero, per lo più in associazione a sintomi respiratori; tuttavia, il 4% di tutti i pazienti ha descritto solo i sintomi enterici (Docherty 2020).

Un altro studio ha confrontato 92 pazienti gravemente malati con ARDS indotta da COVID-19 con 92 pazienti relativamente malati con ARDS non indotta da COVID-19, utilizzando l'analisi del punteggio di previsione. I pazienti con COVID-19 avevano maggiori probabilità di sviluppare complicanze gastroenterostinali (74% vs 37%; $p < 0,001$). In particolare, i pazienti con COVID-19 hanno sviluppato più incremento delle transaminasi (55% vs 27%), ileo grave (48% vs 22%) e ischemia intestinale (4% vs 0%). Un'alta espressione dei recettori ACE 2 lungo il rivestimento epiteliale dell'intestino che agiscono come recettori delle cellule ospiti per la SARS-CoV-2 potrebbe spiegare questo (El Moheb 2020).

Sintomi otorinolaringei (compresa l'anosmia)

Anche se i sintomi del tratto respiratorio superiore come la rinorrea, la congestione nasale, gli starnuti e il mal di gola sono relativamente insoliti, è diventato chiaro nel giro di poche settimane che l'anosmia e l'iposmia sono segni importanti della malattia (Luers 2020). È interessante notare che questi sintomi otorinolaringoiatrici sembrano essere molto più comuni in Europa che in Asia. Tuttavia, non è ancora chiaro se questa sia una differenza reale o se questi disturbi non siano stati registrati abbastanza bene nella fase iniziale in Cina. Ci sono ora dati molto buoni dall'Europa: il più grande studio finora ha rilevato che 1.754/2.013 pazienti (87%) hanno riferito di aver perso l'olfatto, mentre 1.136 (56%) hanno riferito di avere disfunzioni del gusto. La maggior parte dei pazienti ha avuto perdita di odore dopo altri sintomi generali e otorinolaringoiatrici (Lechien 2020). La durata media della disfunzione olfattiva è stata di 8,4 giorni. Le femmine sembrano essere più colpite rispetto ai maschi. La prevalenza di disfunzioni olfattive e gustative auto-riferite è stata più alta di quanto riportato in precedenza e può essere caratterizzata da diverse forme cliniche. L'anosmia non può essere correlata ad ostruzione nasale o infiammazione. Da notare che solo due terzi dei pazienti che hanno riportato sintomi olfattivi e che hanno avuto test olfattivi oggettivi hanno avuto risultati anomali.

“Influenza più ‘perdita di odore’ significa COVID-19”. Su 263 pazienti che si sono presentati a marzo (in un unico centro a San Diego) con sintomi simil-influenzali, la perdita dell'olfatto è stata riscontrata nel 68% dei pazienti COVID-19 ($n=59$), rispetto a solo il 16% dei pazienti negativi ($n=203$). La perdita

dell'odore e del gusto sono stati indipendentemente e fortemente associati con la positività alla SARS-CoV-2 (anosmia: odori corretti 11, 95% CI: 5-24). Al contrario, il mal di gola era indipendentemente associato alla negatività (Yan 2020).

Su un totale di 18.401 partecipanti provenienti dagli Stati Uniti e dal Regno Unito che hanno segnalato potenziali sintomi su un'applicazione per smartphone e che si sono sottoposti a un test SARS-CoV-2, la percentuale di partecipanti che ha segnalato la perdita di odore e gusto è stata maggiore in quelli con un risultato positivo del test (65 vs 22%). Una combinazione di sintomi, tra cui anosmia, stanchezza, tosse persistente e perdita di appetito è stata appropriata per identificare gli individui con COVID-19 (Menni 2020).

L'analisi istologica post-mortem dell'epitelio olfattivo in due pazienti COVID-19 ha mostrato infiltrazioni leucocitarie prominenti nella lamina propria e nell'atrofia focale della mucosa. Tuttavia, non è chiaro se la neuropatia infiammatoria osservata è il risultato di un danno virale diretto o è mediata da un danno alle cellule non neurali di supporto (Kirschenbaum 2020). **Ci sono prove che le cellule sustentacolari, che mantengono l'integrità dei neuroni sensoriali olfattivi, esprimono ACE2 e TMPRSS2. Queste cellule rappresentano una potenziale via d'ingresso per la SARS-CoV-2 in un sistema sensoriale neuronale che è in diretta connessione con il cervello (Fodouljian 2020).** Tra 49 pazienti confermati COVID-19 con anosmia, non ci sono stati cambiamenti patologici significativi nei seni paranasali alla TAC. La fessura olfattiva e i seni etmoidi apparivano normali, mentre in altri seni, l'opacizzazione parziale è stata rilevata solo in alcuni casi (Naeini 2020).

Sintomi e problemi cardiovascolari

Vi è una crescente evidenza di effetti diretti e indiretti della SARS-CoV-2 sul cuore, soprattutto nei pazienti con malattie cardiache preesistenti (Bonow 2020). La SARS-CoV-2 ha il potenziale di infettare i cardiomiociti, i periciti e i fibroblasti attraverso il percorso ACE2 che porta a una lesione diretta del miocardio, ma la sequenza fisiopatologica rimane non dimostrata (Hendren 2020). L'esame post mortem mediante ibridazione in situ ha suggerito che la localizzazione più probabile della SARS-CoV-2 non è nei cardiomiociti ma nelle cellule interstiziali o nei macrofagi che invadono il tessuto miocardico (Lindner 2020). Una seconda ipotesi per spiegare i centri di lesioni del miocardio legati alla COVID-19 sulla citochina in eccesso e/o meccanismi anticorpali mediati. È stato anche dimostrato che il recettore ACE2 è ampiamente espresso sulle cellule endoteliali e che l'infezione diretta da SARS-CoV-2 della cellula endoteliale è possibile, portando a un'infiammazione endoteliale diffu-

sa (Varga 2020). I casi di esame post mortem indicano una forte disfunzione vascolare indotta dal virus (Menter 2020).

Clinicamente, COVID-19 può manifestarsi con una sindrome cardiovascolare acuta (chiamata “ACovCS”, per la sindrome cardiovascolare acuta COVID-19). Sono stati descritti numerosi casi con ACovCS, non solo con i tipici disturbi toracici, ma anche con manifestazioni cardiovascolari molto diverse. La troponina è un parametro importante (vedi sotto). In una serie di casi di 18 pazienti COVID-19 che avevano un’elevazione del segmento ST, c’era variabilità nella presentazione, un’alta prevalenza di malattia nonstruttiva e una prognosi sfavorevole. 6/9 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica avevano una malattia ostruttiva. Da notare che tutti e 18 i pazienti avevano livelli elevati di D-dimero (Bangalore 2020). Tra 2.736 pazienti COVID-19 ricoverati in uno dei cinque ospedali di New York City che avevano la troponina-I misurata entro 24 ore dal ricovero, 985 (36%) pazienti avevano concentrazioni elevate di troponina. Dopo l’adeguamento alla gravità della malattia e ai fattori clinici rilevanti, anche piccole quantità di lesioni miocardiche (0,03-0,09 ng/mL) sono state associate in modo significativo alla morte (Lala 2020).

Nei pazienti con una sindrome coronarica apparentemente tipica, COVID-19 dovrebbe essere considerato anche nella diagnosi differenziale, anche in assenza di febbre o tosse (Fried 2020, Inciardi 2020). Per maggiori informazioni, vedere il capitolo Comorbidità, pagina 351.

Oltre all’ACovCS, è possibile una vasta gamma di manifestazioni cardiovascolari, tra cui scompenso cardiaco, shock cardiogeno, aritmia e miocardite. Tra 100 pazienti consecutivi con diagnosi di infezione da COVID-19 sottoposti a valutazione ecocardiografica completa entro 24 ore dal ricovero, solo il 32% ha avuto un ecocardiogramma normale al basale. La patologia cardiaca più comune era la dilatazione ventricolare destra (RV) e la disfunzione ventricolare destra (osservata nel 39% dei pazienti), seguita dalla disfunzione diastolica ventricolare sinistra (LV) (16%) e dalla disfunzione sistolica LV (10%). In un’altra serie di casi di 54 pazienti con COVID-19 lievemente moderato in Giappone, anche la bradicardia relativa è stata una scoperta comune (Ikeuchi 2020).

Trombosi, embolia

Le anomalie della coagulazione si verificano frequentemente in associazione con COVID-19, complicando la gestione clinica. Numerosi studi hanno riportato un numero incredibilmente elevato di tromboembolismo venoso (TEV), specialmente in quelli con COVID-19 grave. La coagulopatia iniziale di COVID-19 presenta un’elevazione preminente del D-dimero e dei prodotti di degradazione della fibrina/fibrinogeno, mentre le anomalie nel tempo di protrom-

bina, nel tempo di tromboplastina parziale e nella conta piastrinica sono relativamente rare (eccellente recensione: Connors 2020). Si suggerisce lo screening dei test di coagulazione, compresa la misurazione dei livelli di D-dimero e fibrinogeno.

Ma quali sono i meccanismi? Alcuni studi hanno riscontrato un'embolia polmonare con o senza trombosi venosa profonda, così come la presenza di trombi recenti nel plesso venoso prostatico, in pazienti senza storia di TEV, suggerendo una coagulopatia de novo in questi pazienti con COVID-19. Altri hanno evidenziato cambiamenti coerenti con la trombosi che si verificano all'interno della circolazione arteriosa polmonare, in assenza di embolia apparente (bella recensione: Deshpande 2020). Alcuni studi hanno indicato una grave ipercoagulabilità piuttosto che una coagulopatia da consumo (Spiezia 2020) o uno squilibrio tra coagulazione e infiammazione, con conseguente stato ipercoagulabile (revisione: Colling 2020).

Secondo una revisione sistematica di 23 studi, su 7.178 pazienti COVID-19 ammessi nei reparti generali e nelle unità di terapia intensiva (ICU), l'incidenza cumulativa in ospedale di embolia polmonare (PE) o trombosi polmonare era rispettivamente del 14,7% e del 23,4% (Roncon 2020).

Alcuni degli studi chiave sono elencati qui:

- In uno studio condotto in un unico centro di Amsterdam su 198 casi ospedalizzati, le incidenze cumulative di TEV a 7 e 21 giorni sono state del 16% e del 42%. In 74 pazienti in terapia intensiva, l'incidenza cumulativa è stata del 59% a 21 giorni, nonostante la profilassi della trombosi. Gli autori raccomandano di eseguire l'ecografia compressiva di screening in terapia intensiva ogni 5 giorni (Middeldorp 2020).
- Su 3334 pazienti consecutivi ricoverati in 4 ospedali di New York City, un evento trombotico si è verificato nel 16% (Bilaloglu 2020). Di questi, 207 (6,2%) erano venosi (3,2% PE e 3,9% DVT) e 365 (11,1%) erano arteriosi (1,6% ictus ischemico, 8,9% MI e 1,0% tromboembolia sistemica). La mortalità per cause naturali è stata del 24,5% ed è stata più alta in quelli con eventi trombotici (43% vs 21%). Il livello D-dimero alla presentazione è stato associato in modo indipendente agli eventi trombotici.
- In uno studio multicentrico retrospettivo, 103/1240 (8,3%) pazienti consecutivi ricoverati per COVID-19 (i pazienti ricoverati direttamente in terapia intensiva sono stati esclusi) hanno avuto prove di PE. In un'analisi multivariata, il sesso maschile, l'anticoagulazione, la CRP elevata e il tempo dall'insorgenza dei sintomi al ricovero sono stati associati al rischio di PE (Fauvel 2020).

- I risultati dell'autopsia di 12 pazienti, che mostrano che 7/12 aveva una trombosi venosa profonda. L'embolia polmonare è stata la causa diretta della morte in quattro casi (Wichmann 2020).
- L'embolia polmonare acuta (APE) può verificarsi in condizioni da lievi a moderate e non si limita alla COVID-19 grave o critica (Gervaise 2020).
- L'esame accurato dei polmoni di pazienti deceduti COVID-19 con polmoni di 7 pazienti deceduti a causa dell'ARDS secondario all'influenza A ha mostrato caratteristiche vascolari distintive. nel COVID-19 nei polmoni si è visualizzata grave lesione endoteliale associata alla presenza di virus intracellulare e membrane cellulari interrotte. L'analisi istologica dei vasi polmonari ha mostrato una trombosi diffusa con microangiopatia. Microtrombi capillari alveolari e crescita di vasi 9 e quasi 3 volte più diffusa come nell'influenza (Ackermann 2020)
- Cinque casi di ictus a vasto interessamento vasale come si verificano in pazienti più giovani (età 33-49 anni, 2 senza fattori di rischio) (Oxley 2020).
- Cinque casi con profonda instabilità emodinamica dovuta allo sviluppo del cuore polmonare acuto, di cui 4 di età inferiore ai 65 anni (Creel-Bulos 2020).

L'anticoagulazione terapeutica empirica (AC) viene ora impiegata nella pratica clinica in molti centri. **È raccomandata per tutti i pazienti ospedalizzati in assenza di controindicazioni (Piazza 2020)** e sarà valutata in studi clinici randomizzati. Per adeguarsi alle distorsioni dovute all'assegnazione non casuale di possibili covariate tra i pazienti COVID-19, uno studio ha applicato metodi di corrispondenza del punteggio di propensione. Su più di 3000 pazienti, il propensity matching ha prodotto 139 pazienti che hanno ricevuto AC e 417 pazienti che non hanno ricevuto il trattamento con variabili equilibrate tra i gruppi. I risultati suggeriscono che l'AC da sola è improbabile che sia protettiva per la morbilità e la mortalità correlate a COVID-19 (Tremblay 2020).

C'è anche un dibattito abbastanza controverso su una possibile correlazione tra l'uso di ibuprofene e l'aumento del rischio di sviluppo di TEV. Secondo una recente revisione (Arjomandi 2020), la causalità tra gli effetti dell'ibuprofene e del TEV rimane speculativa. Il ruolo dell'ibuprofene a livello vascolare rimane poco chiaro, così come non è chiaro se l'ibuprofene sia in grado di interagire meccanicamente con la SARS-CoV-2. Tuttavia, gli autori raccomandano un'attenta considerazione per evitare un alto dosaggio di ibuprofene in soggetti a particolare rischio di eventi tromboembolici.

Sintomi neurologici

La propensione neuroinvasiva è stata dimostrata come una caratteristica comune dei coronavirus umani. La neuroinvasione virale può essere ottenuta attraverso diverse vie, tra cui il trasferimento trans-sinaptico attraverso i neuroni infetti, l'ingresso attraverso il nervo olfattivo, l'infezione dell'endotelio vascolare, o la migrazione dei leucociti attraverso la barriera emato-encefalica (recensioni: Zubair 2020, Ellul 2020). Per quanto riguarda la SARS-CoV-2, occorrenze precoci come i sintomi olfattivi (vedi sopra) dovrebbero essere ulteriormente valutate per il coinvolgimento del SNC. Potenziali complicanze neurologiche tardive nei pazienti curati con COVID-19 sono possibili (Baig 2020). In uno studio su 4491 pazienti ospedalizzati con COVID-19 a New York City, 606 (13,5%) hanno sviluppato un nuovo disturbo neurologico (Frontera 2020). Le diagnosi più comuni sono state: encefalopatia tossica/metabolica (6,8%, cambiamenti temporanei/reversibili dello stato mentale in assenza di deficit neurologici focali o di malattie cerebrali strutturali primarie, esclusi i pazienti in cui gli effetti sedativi o altri farmaci o l'ipotensione lo spiegavano), crisi epilettiche (1,6%), ictus (1,9%), e lesioni ipossiche/ischemiche (1,4%). Resta da vedere se questi sintomi più aspecifici sono manifestazioni della malattia stessa. Ci sono diverse serie osservative di caratteristiche neurologiche specifiche come la sindrome di Guillain-Barré (Toscano 2020), miastenia gravis (Restivo 2020) o la sindrome di Miller Fisher e polineurite craniale (Gutierrez-Ortiz 2020).

Soprattutto nei pazienti con COVID-19 grave, i sintomi neurologici sono comuni. In una serie osservazionale di 58 pazienti, l'ARDS dovuta all'infezione da SARS-CoV-2 è stata associata a encefalopatia, agitazione e confusione prominente, e segni del tratto corticospinale. I pazienti con COVID-19 potrebbero manifestare delirio, confusione, agitazione e coscienza alterata, così come i sintomi di depressione, ansia e insonnia (revisione: Rogers 2020). Non è ancora chiaro quali di queste caratteristiche siano dovute a encefalopatia critica correlata a malattie, citochine, o all'effetto o al ritiro dei farmaci, e quali siano specifiche dell'infezione da SARS-CoV-2 (Helms 2020). Tuttavia, in un ampio studio di coorte retrospettivo che ha messo a confronto 1.916 pazienti affetti da COVID-19 e 1.486 pazienti affetti da influenza (con visite al pronto soccorso o ricoveri ospedalieri), ci sono stati 31 ictus ischemici acuti con COVID-19, rispetto a 3 con l'influenza (Merkler 2020). Dopo l'adattamento per età, sesso e razza, la probabilità di ictus era quasi 8 volte più alta con COVID-19 (odds ratio, 7,6).

Da notare che non vi sono prove evidenti di danni al sistema nervoso centrale causati direttamente dalla SARS-CoV-2. In uno studio monocentrico su 52 pazienti, i livelli di proteine e albumina nel liquido cerebrospinale (CSF) sono

stati aumentati rispettivamente del 38% e del 23% (Lersy 2020). Il 40% dei pazienti ha mostrato un elevato quoziente di albumina che suggerisce una ridotta integrità della barriera emato-encefalica. Una banda oligoclonale IgG CSF-specifica è stata trovata in cinque (11%) casi, suggerendo una sintesi intratecale di IgG, e 26 (55%) pazienti hanno presentato bande oligoclonali identiche nel siero e nel liquor. Solo quattro (7%) pazienti presentavano una SARS-CoV-2 RT-PCR positiva nel liquor. Questi dati suggeriscono che, sebbene la SARS-CoV-2 sia in grado di replicarsi nelle cellule neuronali in vitro, i test della SARS-CoV-2 nel liquor non sono molto rilevanti nella popolazione generale (Destras 2020). In un ampio esame post-mortem, la SARS-CoV-2 è stata rilevata nel cervello di 21 (53%) dei 40 pazienti esaminati, ma non è stata associata alla gravità dei cambiamenti neuropatologici (Matschke 2020) che sembrano essere lievi, con pronunciate alterazioni neuroinfiammatorie nel tronco encefalico che sono il risultato più comune. In un altro studio, campioni di cervello ottenuti da 18 pazienti morti da 0 a 32 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi hanno mostrato solo cambiamenti ipossici e non hanno mostrato encefalite o altri cambiamenti cerebrali specifici riferibili al virus (Solomon 2020).

Sintomi dermatologici

Numerosi studi hanno riferito di manifestazioni cutanee viste nel contesto di COVID-19. Il fenomeno più evidente, le cosiddette “dita dei piedi COVID”, sono lesioni simili al gelone che si verificano principalmente nelle aree acrali. [Gelone: Frostbeule (de), engelure (fr), sabañón (es), gelone (it), frieira (pt), 冻疮 (cn)]. Queste lesioni possono essere dolorose (a volte pruriginose, a volte asintomatiche) e possono rappresentare l'unico sintomo o le sole manifestazioni tardive dell'infezione da SARS-CoV-2. Da notare che nella maggior parte dei pazienti con “dita dei piedi COVID”, la malattia è solo da lieve a moderata. Si ipotizza che le lesioni siano causate da un'inflammatione delle pareti dei vasi sanguigni o da piccoli micro-coaguli nel sangue. Tuttavia, non è ancora noto se le “dita dei piedi COVID” rappresentino un disturbo della coagulazione o una reazione di ipersensibilità. Studi chiave:

- Due diversi modelli di lesioni acroischemiche acute possono sovrapporsi (Fernandez-Nieto 2020). Il modello simile al gelone era presente in 95 pazienti (72,0%). È caratterizzato da macule, placche e noduli di colore rosso-violaceo, di solito in corrispondenza degli aspetti distali delle dita dei piedi e delle dita. Il modello di eritema multiforme era presente in 37 pazienti (28,0%).
- Sono descritte cinque lesioni cutanee cliniche (Galvan 2020): aree acrali di eritema con vescicole o pustole (pseudo-cilobidi) (19%), altre

eruzioni vescicolari (9%), lesioni orticarie (19%), eruzioni maculopapulose (47%) e necrosi (6%). Eruzioni vescicolari appaiono precocemente nel corso della malattia (15% prima di altri sintomi).

- In una serie di casi su 22 pazienti adulti con lesioni simili a varicella (Marzano 2020), le caratteristiche tipiche erano il costante coinvolgimento del tronco, la distribuzione sparsa e il prurito lieve o assente, quest'ultimo in linea con la maggior parte degli esantemi virali ma non come varicella vera e propria. Le lesioni sono apparse generalmente 3 giorni dopo i sintomi sistemici e sono scomparse entro l'ottavo giorno.
- Tre casi di ulcere associate a COVID-19 nel cavo orale, con dolore, gengivite desquamativa e vesciche (MartinCarreras-Presas2020).

Tra gli altri casi segnalati vi sono l'eruzione digitata papulosquamosa (Sanchez 2020), l'eruzione cutanea petecchiale (Diaz-Guimaraens 2020, Quintana-Castanedo 2020). Tuttavia, va tenuto presente che non tutte le eruzioni cutanee o le manifestazioni cutanee viste in pazienti con COVID-19 possono essere attribuite al virus. Le coinfezioni o le complicazioni mediche devono essere prese in considerazione. Studi più recenti, che riportano una PCR negativa e sierologia, hanno messo in dubbio un'associazione diretta tra la malattia della pelle acrale e la COVID-19:

- Su 31 pazienti (per lo più adolescenti) che avevano recentemente sviluppato i geloni, l'analisi istopatologica dei campioni di biopsia cutanea (22 pazienti) ha confermato la diagnosi di geloni e ha mostrato occasionali fenomeni linfocitici o microtrombotici. In tutti i pazienti, la PCR e la sierologia sono rimaste negative (Herman 2020).
- Tra i 40 giovani pazienti con lesioni al gelone e con sospetta infezione da SARS-CoV-2, la sierologia è risultata positiva in 12 (30%). Tutti hanno avuto risultati negativi alla PCR al momento della presentazione, suggerendo che nei pazienti giovani la SARS-CoV-2 è completamente soppressa prima che venga indotta una risposta immunitaria umorale (Hubiche 2020).
- In una serie di coorti di Valencia a seguito di 20 pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni con lesioni infiammatorie acrali di nuova insorgenza, tutti mancavano di manifestazioni sistemiche di COVID-19. Sorprendentemente, sia la PCR che i risultati dei test sierologici sono risultati negativi per la SARS-CoV-2 (Roca-Ginés 2020).

Esami completi della mucocutanea, analisi di altre caratteristiche cliniche sistemiche o caratteristiche dell'ospite e correlazione istopatologica saranno

fondamentali per comprendere i meccanismi fisiopatologici di ciò che vediamo sulla pelle (Revisione: Madigan 2020).

Reni

La SARS-CoV-2 ha un organotropismo che va oltre le vie respiratorie, compresi i reni e il fegato. I ricercatori hanno quantificato la carica virale della SARS-CoV-2 in compartimenti renali definiti con precisione, ottenuti con l'uso di micro dissezione tissutale da 6 pazienti sottoposti ad autopsia (Puelles 2020). Tre di questi 6 pazienti hanno avuto una carica virale SARS-CoV-2 rilevabile in tutti i compartimenti renali esaminati, con targeting preferenziale di cellule glomerulari. Il tropismo renale è una potenziale spiegazione dei segni clinici comunemente riportati di lesioni renali in pazienti con COVID-19, anche in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 che non sono gravemente malati (Zhou 2020). Dati recenti indicano che l'interessamento renale è più frequente di quanto descritto nei primi studi (Gabarre 2020). Dei primi 1.000 pazienti presentati alla NewYork-Presbyterian/Columbia University, 236 sono stati ammessi o trasferiti in terapia intensiva (Argenziano 2020). Di questi, il 78,0% (184/236) ha sviluppato una lesione renale acuta e il 35,2% (83/236) ha avuto bisogno di dialisi. Parallelamente, il 13,8% di tutti i pazienti e il 35,2% dei pazienti in terapia intensiva ha richiesto la dialisi in reparto, il che ha portato a una carenza di apparecchiature necessarie per la dialisi e la terapia di sostituzione renale continua.

Negli ultimi mesi sono stati pubblicati alcuni casi di glomerulopatia simile a quella osservata durante l'epidemia di HIV. Tutti questi casi si sono verificati in pazienti di etnia africana (Velez 2020).

Fegato

Uno dei più grandi studi, che valuta il danno epatico in 2273 pazienti positivi alla SARS-CoV-2, ha rilevato che il 45% aveva un danno epatico lieve, il 21% moderato e il 6,4% grave. In un'analisi multivariata, il danno epatico acuto grave era significativamente associato a marcatori infiammatori elevati, tra cui ferritina e IL-6. La ALT di picco è stata associata in modo significativo alla morte o alla dimissione in hospice (OR 1,14, $p = 0,044$), controllando per età, indice di massa corporea, diabete, ipertensione, intubazione e terapia renale sostitutiva (Phipps 2020). In un'altra meta-analisi di 9 studi con un totale di 2115 pazienti, i pazienti con COVID-19 con lesioni epatiche erano a rischio maggiore di gravità (OR 2,57) e di mortalità (1,66).

Manifestazioni oculari e atipiche

Anche le manifestazioni oculari sono comuni (Meduri 2020). In una serie di casi provenienti dalla Cina, 12/38 pazienti (32%, più comune nei casi gravi) hanno avuto manifestazioni oculari coerenti con la congiuntivite, tra cui iperemia congiuntivale, epifora o aumento delle secrezioni. Due pazienti hanno avuto risultati positivi alla PCR da tamponi congiuntivali (Wu 2020). Anche la retina può essere interessata, come è stato dimostrato utilizzando la tomografia a coerenza ottica (OCT), una tecnica di imaging non invasiva che è utile per dimostrare i cambiamenti subclinici della retina. Dodici pazienti adulti hanno mostrato lesioni iper-riflettenti a livello della cellula gangliare e strati plexiformi interni più prominenti a livello del fascio papillomaculare in entrambi gli occhi. Dal loro rapporto iniziale, gli autori hanno esteso le loro scoperte a più di 150 pazienti, dimostrando un'assenza di flusso sanguigno all'interno delle lesioni retiniche di "molti" pazienti (Marinho 2020). **Tuttavia, in un altro studio su 25 pazienti con malattia grave o critica in questo studio dal Brasile, solo tre (12%) hanno manifestato cambiamenti retinici convincenti (microemorragie, emorragia a forma di fiamma e infarti dello strato di fibre nervose). Questi cambiamenti retinici erano probabilmente secondari alle intercorrenze cliniche o alle co-morbilità (Lani-Louzada 2020).**

Altre nuove e talvolta sconcertanti presentazioni cliniche sono emerse (e emergeranno) nell'attuale pandemia. Ci sono segnalazioni di casi di sintomi non specifici, soprattutto nella popolazione anziana, che sottolineano la necessità di test approfonditi nell'attuale pandemia (Nickel 2020).

Risultati di laboratorio

I risultati di laboratorio più evidenti nel primo grande studio di coorte della Cina (Guan 2020) sono riportati nella Tabella 2. Al momento del ricovero, la linfocitopenia era presente nell'83,2% dei pazienti, la trombocitopenia nel 36,2% e la leucopenia nel 33,7%. Nella maggior parte dei pazienti, la proteina C reattiva è stata elevata a livelli moderati; meno comuni sono stati i livelli elevati di alanina aminotransferasi e D-dimero. La maggior parte dei pazienti ha una procalcitonina normale al momento del ricovero.

Tabella 2. Percentuale di sintomi nel primo grande studio di coorte della Cina (Guan 2020). La gravità della malattia è stata classificata secondo le linee guida dell'American Thoracic Society (Metlay 2019)

Sintomi clinici	Tutti	Malattia grave	Non grave
Febbre, %.	88.7	91.9	88.1
Tosse, %.	67.8	70.5	67.3
Affaticamento, %.	38.1	39.9	37.8
Produzione di espettorato, %.	33.7	35.3	33.4
Respiro corto, %.	18.7	37.6	15.1
Mialgia o artralgia, %.	14.9	17.3	14.5
Gola dolorante, %.	13.9	13.3	14.0
Cefalea, %.	13.6	15.0	13.4
Brividi, %.	11.5	15.0	10.8
Nausea o vomito, %.	5.0	6.9	4.6
Congestione nasale, %.	4.8	3.5	5.1
Diarrea, %.	3.8	5.8	3.5
Reperti radiologici			
Anomalie ai raggi X, %.	59.1	76.7	54.2
Anomalie sulla TC, %.	86.2	94.6	84.4
Risultati di laboratorio			
WBC < 4.000 per mm ³ , %.	33.7	61.1	28.1
Linfociti < 1.500 per mm ³ , %.	83.2	96.1	80.4
Piastrine < 150.000 per mm ³ , %.	36.2	57.7	31.6
Proteina C reattiva ≥ 10 mg/L, %.	60.7	81.5	56.4
LDH ≥ 250 U/L, %.	41.0	58.1	37.1
AST > 40 U/L, %.	22.2	39.4	18.2
D-dimero ≥ 0,5 mg/L, %.	46.6	59.6	43.2

Inflammation

Parametri che indicano un'inflammation come la CRP elevata e la procalcitonina sono risultati molto frequenti. Sono stati proposti come importanti fattori di rischio per la gravità della malattia e la mortalità (Chen 2020). Ad esempio, in un'analisi multivariata di una coorte retrospettiva di 1590 soggetti ospedalizzati con COVID-19 in tutta la Cina, una procalcitonina > 0,5 ng/ml al momento del ricovero aveva un HR per una mortalità di 8,7 (95% CI: 3,4-22,3). In 359 pazienti, la CRP si è comportata meglio di altri parametri (età, conteggio dei neutrofili, conteggio delle piastrine) nel prevedere l'esito avverso. Il livello di CRP nel siero di ammissione è stato identificato come un moderato discriminatore della gravità della malattia (Lu 2020). Su 5279 casi

confermati in un grande centro medico di New York, il 52% dei quali ricoverati in ospedale, un CRP > 200 è stato più fortemente associato (odds ratio 5.1) a malattie critiche rispetto all'età o alle comorbidità (Petrilli 2019).

Alcuni studi hanno suggerito che il cambiamento dinamico dei livelli di interleuchina-6 (IL-6) e di altre citochine può essere utilizzato come marcatore nel monitoraggio della malattia nei pazienti con COVID-19 grave (Chi 2020, Zhang 2020). In un ampio studio su 1484 pazienti, diverse citochine sono state misurate al momento dell'ammissione al Mount Sinai Health System di New York (Del Valle 2020). Anche in rapporto alla gravità della malattia, i marcatori di infiammazione di laboratorio comuni, ipossia e altri segni vitali, demografia, e una serie di comorbidità, i livelli sierici di IL-6 e TNF- α sono rimasti indipendenti e significativi predittori di gravità della malattia e di morte. Questi risultati sono stati convalidati in una seconda coorte di 231 pazienti. Gli autori propongono che i livelli sierici di IL-6 e TNF- α dovrebbero essere considerati nella gestione e nel trattamento dei pazienti con COVID-19 per stratificare gli studi clinici prospettici, guidare l'allocazione delle risorse e informare le opzioni terapeutiche.

C'è anche uno studio che suggerisce che la concentrazione di cortisolo nel siero sembra essere un miglior predittore indipendente rispetto ad altri marcatori di laboratorio associati a COVID-19, come CRP, D-dimero e rapporto neutrofili a leucociti (Tan 2020).

Ematologico: Linfociti, piastrine, RDW

La linfocitopenia e l'esaurimento transitorio ma grave delle cellule T è una caratteristica ben nota della SARS (He 2005). In COVID-19, la linfopenia è anche tra le caratteristiche ematologiche più importanti. La linfopenia può essere predittiva per la progressione (Ji 2020) e i pazienti con COVID-19 grave presentano una linfocitopenia inferiore a 1500/ μ l in quasi il 100% dei casi (Guan 2020). Non è solo il conteggio totale dei linfociti. Ci sono sempre più prove di un esaurimento transitorio delle cellule T. In particolare, i conteggi ridotti di cellule T CD4+ e CD8+ al momento dell'ammissione erano predittivi della progressione della malattia in uno studio più ampio (Zhang 2020). In un altro grande studio su pazienti COVID-19, le cellule T CD3+, CD4+ e CD8+ e le cellule NK sono state significativamente diminuite nei pazienti COVID-19 e sono state correlate alla gravità della malattia. Secondo gli autori, le cellule T CD8+ e CD4+ T possono essere usate come marcatori diagnostici di COVID-19 e predittori della gravità della malattia (Jiang 2020). Oltre alle cellule T, anche le cellule B possono svolgere un ruolo. In 104 pazienti, una diminuzione delle cellule B è stata associata in modo indipendente con la perdita prolungata di RNA virale (Hao 2020).

Un altro risultato ematologico comune è un basso numero di piastrine che può avere cause diverse (Revisione: Xu 2020). Una meta-analisi di 24 studi ha rivelato un'incidenza moderata di trombocitopenia in pazienti COVID-19 del 12,4% (95% CI 7,9%-17,7%). La meta-analisi degli esiti binari (con e senza trombocitopenia) ha indicato un'associazione tra trombocitopenia e un rischio triplicato di un esito composto del ricovero in terapia intensiva, della progressione verso la sindrome da distress respiratorio acuto e della mortalità (Zong 2020). Sono stati riportati casi di manifestazione emorragica e di grave trombocitopenia che rispondono alle immunoglobuline abbastanza rapidamente con una risposta sostenuta nel corso delle settimane (Ahmed 2020).

La larghezza di distribuzione dei globuli rossi (RDW) è un altro componente della conta completa del sangue che quantifica la variazione dei volumi dei singoli globuli rossi (RBC) ed è stato dimostrato che è associato ad un elevato rischio di morbilità e mortalità in una vasta gamma di malattie. In un ampio studio di coorte che comprendeva 1641 adulti con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 e ricoverati in 4 ospedali di Boston (Foy 2020), la RDW è stata associata al rischio di mortalità nei modelli Cox (rapporto di rischio di 1,09 per un aumento della RDW dello 0,5% e 2,01 per una RDW > 14,5% vs ≤ 14,5%).

Tuttavia, esistono anche coorti in cui i parametri ematologici come i trombociti, il rapporto neutrofili-linfocitari o i D-dimeri non consentono di prevedere l'esito del paziente (Pereyra 2020). Questi parametri di routine, pur fornendo indicazioni sullo stato di salute generale del paziente, potrebbero non sempre indicare con precisione le complicanze legate alla COVID-19.

Cardiaco: Troponin

Dato il coinvolgimento cardiaco soprattutto nei casi più gravi (vedi sopra), non sorprende che i parametri cardiaci siano spesso elevati. Una meta-analisi su 341 pazienti ha rilevato che i livelli di troponina I cardiaca sono significativamente aumentati solo nei pazienti con COVID-19 grave (Lippi 2020). In 179 pazienti con COVID-19, la troponina cardiaca ≥ 0,05 ng/mL era predittiva della mortalità (Du 2020). Tra i 2736 pazienti con COVID-19 ricoverati in uno dei cinque ospedali di New York City che avevano la troponina I misurata entro 24 ore dal ricovero, 985 (36%) pazienti avevano concentrazioni elevate di troponina. Dopo l'adeguamento alla gravità della malattia e ai fattori clinici rilevanti, anche piccole quantità di lesioni miocardiche (0,03-0,09 ng/mL) sono state associate in modo significativo alla morte (HR corretto: 1,75, 95% CI 1,37-2,24), mentre quantità maggiori (> 0,09 ng/dL) sono state associate in modo significativo a un rischio più elevato (HR corretto 3,03, 95% CI 2,42-3,80). Tuttavia, resta da vedere se i livelli di troponina possono essere utiliz-

zati come fattore prognostico. Una revisione completa sull'interpretazione dei livelli elevati di troponina in COVID-19 è stata recentemente pubblicata (Chapman 2020).

Coagulazione: D-dimero, aPTT

Diversi studi hanno valutato il parametro di coagulazione D-dimero nella progressione di COVID-19. Su 3334 pazienti consecutivi ricoverati in 4 ospedali di New York City, si è verificato un evento trombotico nel 16,0%. Il livello del D-dimero alla presentazione è stato associato in modo indipendente agli eventi trombotici, in linea con la coagulopatia precoce (Bilaloglu 2020). Nello studio di Wuhan, tutti i pazienti sopravvissuti avevano un basso livello di D-dimero durante il ricovero, mentre i livelli nei non sopravvissuti tendevano ad aumentare bruscamente al decimo giorno. In un'analisi multivariata, il D-dimero di $> 1 \mu\text{g/mL}$ è rimasto l'unico risultato di laboratorio significativamente associato alla morte in ospedale, con un rapporto di probabilità di 18,4 (2,6-129, $p = 0,003$). Tuttavia, il D-dimero ha un'associazione segnalata con la mortalità nei pazienti affetti da sepsi e molti pazienti sono morti per sepsi (Zhou 2020).

In una parte considerevole dei pazienti si può trovare un aPTT prolungato. Su 216 pazienti con SARS-CoV-2, questo è stato il caso di 44 (20%). Di questi, 31/34 (91%) hanno avuto un dosaggio anticoagulante del lupus positivo. Poiché ciò non è associato a una tendenza al sanguinamento, si raccomanda che l'aPTT prolungato non dovrebbe costituire una barriera all'uso di terapie anti-coagulazione nella prevenzione e nel trattamento della trombosi venosa (Bowles 2020). Un'altra serie di casi di 22 pazienti con insufficienza respiratoria acuta presenta una grave ipercoagulabilità piuttosto che una coagulopatia da consumo. La formazione di fibrina e la polimerizzazione possono predisporre alla trombosi e correlare con un esito peggiore (Spiezia 2020).

I risultati di laboratorio come fattore di rischio

Non è molto sorprendente che i pazienti con malattie gravi abbiano avuto anomalie di laboratorio più evidenti rispetto a quelli con malattie non gravi. Non è ancora chiaro come un singolo parametro possa avere un valore clinico, poiché quasi tutti gli studi sono stati retrospettivi e non controllati. Inoltre, il numero di pazienti era basso in molti studi. Tuttavia, ci sono alcuni modelli che possono essere utili nella pratica clinica. I fattori di rischio di laboratorio lo sono:

- CRP elevato, procalcitonina, interleuchina 6 e ferritina
- Linfocitopenia, esaurimento delle cellule T CD4 e T CD8, leucocitosi

- D-dimero elevato e troponina
- LDH elevato

Classificazione clinica

Non esiste una classificazione clinica ampiamente accettata o valida per COVID-19. Il primo studio clinico più ampio ha distinto tra casi gravi e non gravi (Guan 2020), secondo le Linee guida per la diagnosi e il trattamento degli adulti con polmonite acquisita dalla comunità, pubblicate dall'American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (Metlay 2019). In queste definizioni convalidate, i casi gravi includono un criterio principale o tre o più criteri minori. I criteri minori sono: frequenza respiratoria > 30 respiri/min, rapporto PaO₂/FIO₂ < 250, infiltrazioni multilobar, confusione/disorientamento, uremia, leucopenia, basso numero di piastrine, ipotermia, ipotensione che richiede una rianimazione fluida aggressiva. I criteri principali comprendono lo shock settico con necessità di vasopressori o insufficienza respiratoria che richiede una ventilazione meccanica.

Alcuni autori (Wang 2020) hanno utilizzato la seguente classificazione che comprende quattro categorie:

1. Casi lievi: i sintomi clinici erano lievi senza che la polmonite si manifestasse attraverso i risultati delle immagini
2. Casi ordinari: avere febbre e altri sintomi respiratori con manifestazione di polmonite attraverso i risultati delle immagini
3. Casi gravi: incontrare uno qualsiasi dei seguenti: difficoltà respiratoria, ipossia (SpO₂ ≤ 93%), analisi dei gas sanguigni anormali: (PaO₂ < 60mmHg, PaCO₂ > 50mmHg)
4. Casi critici: incontrare uno qualsiasi dei seguenti: Insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica, shock, accompagnata da insufficienza di altri organi che necessitano di monitoraggio e trattamento in terapia intensiva.

Nel rapporto del CDC cinese, la stima della gravità della malattia ha utilizzato quasi le stesse categorie (Wu 2020), anche se i numeri 1 e 2 sono stati combinati. Secondo il rapporto, ci sono stati l'81% di casi lievi e moderati, il 14% di casi gravi e il 5% di casi critici. Esistono rapporti preliminari dell'Istituto Superiore di Sanità, che riportano il 24,9% di casi gravi e il 5,0% di casi critici (Livingston 2020). Tuttavia, si ritiene che questi numeri sopravvalutino fortemente il carico di malattia, dato il numero molto basso di casi diagnosticati in Italia all'epoca. Su 7.483 operatori sanitari statunitensi con COVID-19, un totale di 184 (2,1-4,9%) ha dovuto essere ricoverato in terapia intensiva. Il

tasso di ricovero è stato nettamente più elevato per gli operatori sanitari di età superiore ai 65 anni, raggiungendo il 6,9-16,0% (CDC 2020).

Risultati

Ci troviamo di fronte a un numero sempre maggiore di casi gravi e mortali nell'attuale pandemia. Le due domande cliniche più difficili ma più frequenti sono

1. Quanti pazienti si ritrovano con decorsi gravi o addirittura fatali di COVID-19?
2. Qual è la vera proporzione di infezioni asintomatiche?

Ne sapremo di più a breve attraverso studi sierologici. Tuttavia, sarà importante che questi studi siano attentamente progettati e condotti, soprattutto per evitare pregiudizi e confusione.

Tasso di mortalità in casi (CFR)

Il tasso di mortalità dei casi grezzi specifici del paese (CFR), la percentuale di decessi associati al COVID-19 tra le infezioni confermate da SARS-CoV-2, è stato oggetto di molte speculazioni. Ci sono ancora notevoli differenze tra i vari paesi. Secondo worldometer.com, valutato il 12 ottobre 2020, il CFR grezzo tra i 100 Paesi più colpiti (in termini di numeri assoluti) variava da 0,05 (Singapore) a 10,2 (Messico). All'interno dei 10 Paesi più colpiti in Europa, l'intervallo CFR è compreso tra lo 0,8% (Repubblica Ceca) e il 10,2% (Italia).

Sebbene sia ben noto che la CFR di una malattia può essere influenzata dalla diagnosi, dalla selezione o dalla segnalazione (Niforatos 2020), e sebbene sia diventato rapidamente chiaro che l'età avanzata è un importante fattore di rischio di mortalità (vedi sotto), negli ultimi mesi sono stati discussi molti altri fattori che contribuiscono alle differenze regionali in tutto il mondo. Questi fattori includono non solo le differenze nella struttura generale dell'età della popolazione generale di un paese e nei modelli di co-residenza, ma anche il carico di co-morbilità, la prevalenza dell'obesità e le abitudini di fumo, nonché fattori psicologici sociali e sociali. Altri includono l'eterogeneità negli approcci di test e di reporting, le variazioni nelle capacità del sistema sanitario e nell'assistenza sanitaria e persino il regime politico. Sono stati discussi anche diversi ceppi virali o anche fattori ambientali come l'inquinamento atmosferico, così come potenziali differenze nella variabilità genetica o anche "immunità addestrata" indotta da alcuni vaccini vivi come il bacillo Calmette-Guérin (per i riferimenti si veda Hoffmann C 2020).

Probabilmente possiamo escludere la maggior parte di queste speculazioni. La SARS-CoV-2 non è più letale in Italia (CFR 10,2%), Regno Unito (7,1%), o Svezia

(6,0%), rispetto a Slovacchia (0,3%), Israele (0,8%), India (1,5%) o USA (2,7%). Sono invece tre i fattori principali che devono essere presi in considerazione:

- L'età della pandemia, soprattutto della popolazione che ne è stata colpita per prima. I dati dei 20 paesi europei più colpiti, degli USA e del Canada mostrano che la varianza del CFR grezzo di COVID-19 è determinata prevalentemente (80-96%) dalla percentuale di individui più anziani a cui è stata diagnosticata la SARS-CoV-2 (Hoffmann C 2020). Da notare che la distribuzione per età delle infezioni da SARS-CoV-2 è ancora lungi dall'essere omogenea. La percentuale di individui di età superiore ai 70 anni tra i casi confermati di SARS-CoV-2 differisce ancora notevolmente tra i vari Paesi, oscillando tra il 5% e il 40% (Figura 1).

Le politiche (e le capacità) di test dei paesi. Meno persone sottoposte a test (tutte le persone, solo i pazienti sintomatici, solo quelli con sintomi gravi), maggiore è la mortalità. In Germania, ad esempio, i sistemi di test e le elevate capacità di laboratorio sono stati stabiliti rapidamente, in poche settimane a gennaio (Stafford 2020).

- Fase dell'epidemia. Alcuni paesi hanno vissuto la prima (o la seconda) ondata in anticipo, mentre altri sono rimasti indietro di qualche giorno o settimana. I tassi di mortalità riflettono solo il tasso di infezione delle precedenti 2-4 settimane.

Non c'è dubbio che la marcata variazione del CFR tra i vari paesi diminuirà nel tempo, ad esempio, se i paesi meno colpiti come la Corea o Singapore non riusciranno a proteggere i loro gruppi di età più anziani; o se i paesi con tassi elevati all'inizio (come l'Italia, il Belgio o la Svezia) inizieranno a implementare test di ampio respiro nei gruppi di età più giovani. Questo processo è già iniziato. In Belgio, ad esempio, il CFR ha raggiunto un picco l'11 maggio con un tasso spaventoso del 16,0%; ora è sceso al 6,3%. Negli USA il CFR ha raggiunto un picco il 16 maggio (6,1%) e ora è meno della metà. La Germania ha iniziato con un CFR straordinariamente basso dello 0,2% a fine marzo (che ha suscitato molta attenzione anche nei documenti scientifici), ha raggiunto il picco il 18 giugno (4,7%) ed è ora (10 ottobre) al 3,0%.

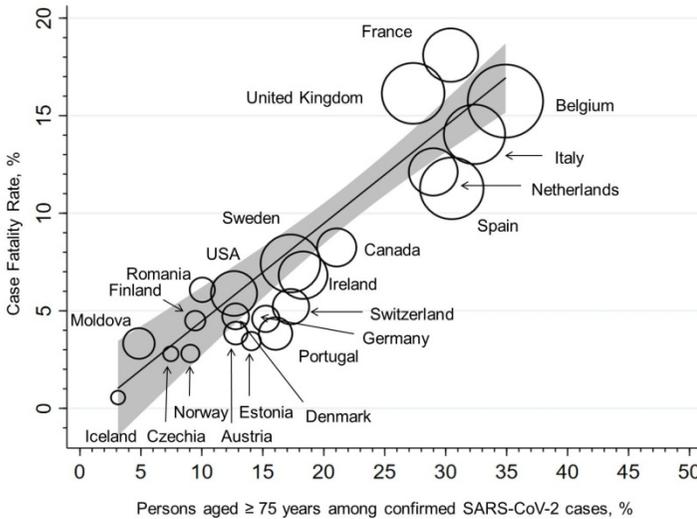


Figura 1. Associazione tra il tasso di mortalità dei casi (CFR) e la percentuale di persone di età superiore ai 75 anni tra tutti i casi confermati di SARS-CoV-2 ($R^2=0,8034$, $p<0,0001$). Le dimensioni del cerchio riflettono il numero di decessi associati al COVID-19 per milione di abitanti; il diagramma di predizione lineare dell'adattamento con un intervallo di confidenza del 95% è stato stimato mediante regressione lineare ponderata (peso = numero totale di decessi associati al COVID-19).

CFR tra gli operatori sanitari, popolazioni ben definite

In popolazioni ben monitorate in cui la sotto-rappresentazione è improbabile o può essere ampiamente determinata, i tassi di mortalità possono riflettere meglio il “vero” CFR di COVID-19. Ciò vale per gli operatori sanitari (HCW), ma anche per le popolazioni con focolai “ben definiti” e nelle popolazioni con dati sierologici disponibili. I bassi tassi di mortalità in queste popolazioni sono notevoli.

- In un ampio studio su 3387 pazienti affetti da SARS-CoV-2 provenienti dalla Cina, solo 23 sono morti, il che corrisponde a un tasso di mortalità dello 0,68%. L'età media era di 55 anni (range, da 29 a 72) e 11 dei 23 deceduti erano stati riattivati dopo il pensionamento (Zhan 2020). Studi attuali negli Stati Uniti hanno trovato stime di mortalità simili dello 0,3-0,6% (CDC 2020). Dei 27 operatori sanitari deceduti a causa del COVID-19 fino a metà aprile, 18 avevano più di 54 anni. I bassi tassi di mortalità complessivi erano probabilmente dovuti al fatto che gli operatori sanitari erano più giovani e più sani, ma anche al fatto che erano stati testati prima e più frequentemente.

- Sulla nave da crociera Diamond Princess, al 31 maggio, il numero totale dei contagiati ha raggiunto i 712, e 13 pazienti sono morti a causa della malattia che ha portato a un CFR dell'1,8% (Moriarty 2020). Da notare che circa il 75% dei pazienti sulla Diamond Princess aveva 60 anni o più, molti di loro avevano più di ottant'anni. Proiettando il CFR della Diamond Princess sulla struttura di età della popolazione generale, la mortalità sarebbe in un range dello 0,2-0,4%.
- Secondo un'indagine sull'epidemia a terra della USS Theodore Roosevelt, solo 6/736 marinai infetti sono stati ricoverati in ospedale, e uno (un "membro anziano della lista dei 40 anni") è morto durante il periodo di studio (CFR 0,1%) (Alvarado 2020).
- Utilizzando le sieroprevalenze basate sulla popolazione a Ginevra (Svizzera) e dopo aver tenuto conto della demografia, il tasso di mortalità per infezione a livello di popolazione (IFR) è stato dello 0,64% (0,38-0,98) (Perez-Saez 2020).

CFR rispetto all'influenza

Sono necessari più tempo e più dati prima che la pandemia COVID-19 possa essere accuratamente confrontata con le pandemie del passato. Ma cosa rende la SARS-CoV-2 diversa dal virus dell'influenza pandemica? Non è solo che la SARS-CoV-2 è un nuovo agente patogeno e l'influenza non lo è e che le malattie differiscono clinicamente. Il quadro è più complesso. Dipende anche dalla stagione influenzale di cui si parla - l'eccesso di mortalità da pandemia influenzale varia da estrema (1918) a lieve (2009) negli ultimi 100 anni. Un'altra differenza fondamentale tra la SARS-CoV-2 e l'influenza pandemica è la distribuzione per età dei pazienti gravemente malati. La mortalità dovuta alla SARS-CoV-2 e alla SARS-CoV è fortemente deviata verso le persone di età superiore ai 70 anni, molto diversa dalle pandemie influenzali del 1918 e del 2009.

Le stime congiunte della mortalità totale per 24 paesi europei per il periodo marzo-aprile 2020 hanno mostrato che l'eccesso di mortalità di COVID-19 ha colpito in particolare i soggetti di età superiore ai 65 anni (91% di tutti i decessi in eccesso) e, in misura molto minore, quelli di età compresa tra i 45 e i 64 anni (8%) e tra i 15 e i 44 anni (1%) (Vestergaard 2020). La mortalità in eccesso di COVID-19 è nettamente superiore a quella delle grandi pandemie influenzali del passato. Ad esempio, la pandemia di influenza A H1N1 del 2009 ha portato a livello globale a 201.200 decessi respiratori (range 105.700-395.600) con ulteriori 83.300 decessi cardiovascolari (Dawood 2012). Questo numero è di gran lunga inferiore a quello dei decessi causati da COVID-19 fino

ad oggi. Secondo una recente revisione, il rischio per la popolazione di essere ricoverata in terapia intensiva è da cinque a sei volte superiore nei pazienti infettati dalla SARS-CoV-2 rispetto a quelli colpiti dalla pandemia influenzale del 2009 (Petersen 2020).

A New York City, uno studio ha analizzato i rapporti di mortalità standardizzati (SMR) delle pandemie e delle epidemie di confronto relativi alla prima ondata del 2020 di COVID-19 (Muscatello 2020). Negli anziani, la mortalità della COVID-19 fino a giugno 2020 era più di 10 volte superiore a quella di una grave stagione influenzale, e più di 300 volte superiore a quella della pandemia influenzale del 2009-10. Rispetto alla catastrofica ondata invernale del 1918-19 della pandemia influenzale, ci sono notevoli differenze per le diverse fasce d'età. L'influenza del 1918-19 ha avuto un'elevata mortalità, soprattutto tra i giovani (5-15 anni; ~25% dei decessi totali), forse a causa del potenziamento della funzione anticorpale e delle "tempeste di citochine" nelle persone più giovani, ma anche a causa di alcune protezioni tra comunità diverse da precedenti epidemie influenzali tra le persone più anziane. Rispetto a COVID-19, il tasso di mortalità complessiva dell'influenza 1918-19, corretto in base all'età e a tutte le età, è stato 6,7 volte superiore. Nelle persone più giovani (< 45 anni), l'SMR era di 42 anni; cioè 42 volte più alto per l'influenza nel 1918-19 rispetto a COVID-19. Tuttavia, nelle persone di età superiore ai 44 anni, il COVID-19 era 0,56; cioè, il 44% più basso nel 1918-19 rispetto al COVID-19.

Modellando scenari senza adeguate misure di mitigazione, le simulazioni prevedono picchi incredibilmente elevati nei casi attivi e un numero allarmante di morti molto lontano nel futuro. In Germania, ad esempio, 32 milioni di infezioni totali provocherebbero 730.000 decessi nel corso dell'epidemia, che sembrerebbero verificarsi solo entro la fine dell'estate 2021, nell'ipotesi che non sia disponibile un trattamento affidabile prima di allora (Barbarossa 2020).

Età avanzata

Fin dall'inizio dell'epidemia, l'età avanzata è stata identificata come un importante fattore di rischio per la gravità della malattia (Huang 2020, Guan 2020). A Wuhan, c'è stata una chiara e considerevole dipendenza dall'età nei rischi di infezioni sintomatiche (susceptibilità) e di esito (mortalità), per pieghe multiple in ogni caso (Wu 2020). Il rapporto riassuntivo del CDC cinese ha rilevato un tasso di mortalità del 2,3%, pari a 1023 su 44.672 casi confermati (Wu 2020). La mortalità è aumentata notevolmente nelle persone anziane. Nei casi di età compresa tra i 70 e i 79 anni, il CFR era dell'8,0% e i casi in quelli di età superiore agli 80 anni avevano un CFR del 14,8%. I dati provenienti da stime informate sulla sierologia stanno ora crescendo e lo stesso vale per il ri-

schio di mortalità da infezione (IFR). Dopo aver tenuto conto della demografia e della sieroprevalenza specifica per età, l'IFR era dello 0,0092% (95% CI 0,0042-0,016) per gli individui di età compresa tra 20 e 49 anni, dello 0,14% (0,096-0,19) per quelli di età compresa tra 50 e 64 anni ma del 5,6% (4,3-7,4) per quelli di età pari o superiore a 65 anni (Perez-Saez 2020).

Negli ultimi mesi, questi dati sono stati confermati da quasi tutti gli studi pubblicati nel mondo. In quasi tutti i Paesi, gruppi di età pari o superiore ai 60 anni contribuiscono a più del 90% di tutti i casi di morte.

- In un ampio registro che analizza l'epidemia nel Regno Unito in 20.133 pazienti, l'età media dei 5165 pazienti (26%) deceduti in ospedale per il COVID-19 era di 80 anni (Docherty 2020).
- Su 1591 pazienti ricoverati in terapia intensiva in Lombardia, Italia, i pazienti più anziani (> 63 anni) avevano una mortalità nettamente superiore a quella dei più giovani (36% vs 15%). Su 362 pazienti di età superiore ai 70 anni, la mortalità è stata del 41% (Grasselli 2020).
- Secondo l'Istituto Nazionale della Sanità, analizzando i primi casi di morte del 2003, l'età media era di 80,5 anni. Solo 17 (0,8%) avevano 49 anni o meno, e l'88% aveva più di 70 anni (Livingston 2020).
- L'analisi dettagliata della mortalità per cause naturali nei punti caldi italiani ha mostrato che lo scostamento dei decessi per cause naturali rispetto agli anni precedenti durante i picchi epidemici è stato in gran parte determinato dall'aumento dei decessi tra gli anziani, soprattutto tra gli uomini (Piccininni 2020, Michelozzi 2020).
- In 5700 pazienti ricoverati negli ospedali di New York, si è registrato un drammatico aumento della mortalità tra le fasce d'età più anziane, raggiungendo il 61% (122/199) negli uomini e il 48% (115/242) nelle donne oltre gli 80 anni (Richardson 2020).
- L'età media di 10.021 pazienti adulti COVID-19 ricoverati in 920 ospedali tedeschi era di 72 anni. La mortalità è stata del 53% nei pazienti ventilati meccanicamente (n=1727), raggiungendo il 63% nei pazienti di età compresa tra i 70 e i 79 anni e il 72% nei pazienti di 80 anni e più (Karagiannidis 2020).
- In un'epidemia segnalata da King County, Washington, sono stati osservati in totale 167 casi confermati in 101 residenti (età media 83 anni) di una struttura di assistenza a lungo termine, in 50 operatori sanitari (HCW, età media 43 anni) e 16 visitatori. Il tasso di mortalità dei casi è stato del 33,7% tra i residenti e dello 0% tra gli operatori sanitari (McMichael 2020).

Non c'è dubbio che l'età avanzata sia di gran lunga il fattore di rischio più importante per la mortalità. I Paesi che non riescono a proteggere la loro popolazione anziana per diversi motivi (come l'Italia, il Belgio o la Svezia) si trovano ad affrontare un CFR più elevato, mentre quelli senza molti pazienti anziani infettati dalla SARS-CoV-2 (come la Repubblica di Corea, Singapore, Australia) hanno tassi nettamente inferiori.

Quali sono i motivi? La grave lesione endoteliale vista in pazienti gravemente malati (Ackermann 2020) e l'endotelopatia è una parte essenziale della risposta patologica alla COVID-19 grave, che porta a insufficienza respiratoria, disfunzione multiorgano e trombosi (Goshua 2020). Le cellule endoteliali in circolazione sono un marker di lesione endoteliale in COVID-19 grave (Guervilly 2020) e c'è un effetto citotossico diretto e rapido del plasma raccolto da pazienti critici sulle cellule endoteliali vascolari (Rauch 2020). Si è quindi tentati di ipotizzare che la lesione endoteliale sarà particolarmente dannosa nei pazienti anziani con aterosclerosi.

Ma forse non tutto è dovuto all'arteriosclerosi. L'"infiammazione", un comune denominatore della fragilità legata all'età, può anche contribuire al grave corso COVID-19 nelle persone anziane. Un'ipotesi è che le cellule infiammatorie preesistenti, comprese le popolazioni senescenti e gli adipociti, creino il fenotipo infiammatorio che amplifica i successivi eventi infiammatori. Tuttavia, elevate quantità di infiammazione da sole non spiegano la distruzione devastante dei tessuti e può essere che i cambiamenti associati all'età nelle cellule T abbiano un ruolo nell'immunopatologia (revisione: Akbar 2020). Ci sono prove crescenti che il coordinamento delle risposte antigene-specifiche dell'antigene SARS-CoV-2 è interrotto negli individui più anziani.

Sesso ed etnia

Un risultato sorprendente è la minore mortalità nelle pazienti di sesso femminile, evidente attraverso quasi tutti i dati disponibili. In Italia, ad esempio, il sesso maschile è stato un fattore di rischio indipendente associato alla mortalità in terapia intensiva con un rapporto di rischio di 1,57 (Grasselli 2020). Utilizzando una piattaforma di analisi sanitaria che copre il 40% di tutti i pazienti in Inghilterra, la morte legata al COVID-19 è stata associata all'essere maschio, con un rapporto di rischio di 1,59 (95% CI 1,53-1,65) (Williamson 2020). Lo studio anagrafico finora più ampio, con dati dettagliati sulla demografia e altri fattori clinici, è mostrato nella Tabella 3. Ci sono alcune evidenze che ci sono differenze specifiche per sesso nelle caratteristiche cliniche e nella prognosi e che la presenza di comorbidità è di minore impatto nelle femmine (Meng 2020). Si è ipotizzato che la maggiore vulnerabilità negli uomini sia dovuta alla presenza di infiammazione sistemica subclinica, al sistema

immunitario, alla riduzione dell'ACE2 e all'invecchiamento biologico accelerato (Bonafè 2020).

Tabella 3. Età e co-morbidità in un ampio studio di registro (Docherty 2020), che fornisce analisi multivariate e rapporti di rischio.

	Regno Unito n = 15.194
Rapporto di rischio (95% CI)	Morte
Età 50-59 vs < 50	2.63 (2.06-3.35)
Età 60-69 vs < 50	4.99 (3.99-6.25)
Età 70-79 vs < 50	8.51 (6.85-10.57)
Età > 80 vs < 50	11.09 (8.93-13.77)
Femmina	0.81 (0.75-0.86)
Malattia cardiaca cronica	1.16 (1.08-1.24)
Malattia polmonare cronica	1.17 (1.09-1.27)
Malattia renale cronica	1.28 (1.18-1.39)
Ipertensione	
Diabete	1.06 (0.99-1.14)
Obesità	1.33 (1.19-1.49)
Disturbo neurologico cronico	1.18 (1.06-1.29)
Demenza	1.40 (1.28-1.52)
Malignità	1.13 (1.02-1.24)
Malattia epatica moderata/grave	1.51 (1.21-1.88)

Un'analisi approfondita eseguita su 137 pazienti COVID-19 ha rilevato che i pazienti di sesso maschile avevano livelli plasmatici più elevati di citochine immunitarie come l'IL-8 e l'IL-18 insieme ad una più robusta induzione di monociti. Una scarsa risposta dei linfociti T è stata correlata negativamente con l'età dei pazienti ed è stata associata ad un peggior esito della malattia nei pazienti di sesso maschile, ma non in quelli di sesso femminile. Al contrario, citochine immunitarie più elevate sono state associate a una peggiore progressione della malattia nei pazienti di sesso femminile, ma non in quelli di sesso maschile (Takahashi 2020). Le conoscenze emergenti sulle vie biologiche di base che sono alla base delle differenze di genere nelle risposte immunitarie devono essere incorporate negli sforzi di ricerca sulla patogenesi e la patologia della SARS-CoV-2 per identificare i target per gli interventi terapeutici volti a migliorare la funzione immunitaria antivirale e la resilienza delle vie aeree polmonari, riducendo al contempo l'infiammazione patogena in COVID-19 (revisione: Bunders 2020).

Le minoranze etniche possono essere colpite in modo sproporzionato dalla pandemia COVID-19. Tra i primi 1,3 milioni di casi di COVID-19 confermati in laboratorio segnalati al CDC fino al 30 maggio 2020, il 33% delle persone era ispanico (pari al 18% della popolazione statunitense), il 22% (13%) era nero e l'1,3% (0,7%) non ispanico indiano americano o nativo dell'Alaska (Stoke 2020). Tuttavia, in un ampio studio di coorte su 5902 pazienti COVID-19 trattati in un unico centro medico accademico di New York, i risultati di sopravvivenza dei pazienti neri e ispanici non ispanici erano almeno pari a quelli dei loro omologhi bianchi non ispanici quando controllavano per età, sesso e comorbidità (Kabarriti 2020). Diversi altri studi statunitensi non hanno trovato alcuna differenza, dopo il controllo per i fattori di confusione come l'età, il sesso, l'obesità, le comorbidità cardiopolmonari, l'ipertensione e il diabete (McCarty 2020, Muñoz-Price 2020, Yehia 2020). Ci sono alcune prove che indicano una più lunga attesa per l'accesso alle cure tra i pazienti neri negli Stati Uniti, con conseguente malattia più grave su presentazione alle strutture sanitarie (Price-Haywood 2020).

Obesità

Diversi studi hanno trovato nell'obesità un importante fattore di rischio (Goyal 2020, Petrilli 2019). Tra i primi 393 pazienti consecutivi che sono stati ricoverati in due ospedali di New York City, i pazienti obesi erano più propensi a richiedere una ventilazione meccanica. **Tra i 10.861 pazienti COVID-19 ricoverati negli ospedali del Northwell Health system durante i mesi di marzo e aprile, le classi II e III di sottopeso e obesità erano statisticamente associate alla morte (OR=1,25-1,61). Tuttavia, una volta ventilati meccanicamente, tutti i pazienti, indipendentemente dall'IMC, avevano probabilità di morte simili (Kim 2020).** L'obesità è stata un importante fattore di rischio anche in Francia (Caussy 2020), Singapore e negli Stati Uniti, soprattutto nei pazienti più giovani (Ong 2020, Anderson 2020). Su 3222 giovani adulti (dai 18 ai 34 anni) ospedalizzati per il COVID-19 negli Stati Uniti, 684 (21%) hanno richiesto cure intensive e 88 pazienti (2,7%) sono morti. L'obesità patologica e l'ipertensione sono state associate a un maggiore rischio di morte o di ventilazione meccanica. È importante notare che i giovani adulti di età compresa tra i 18 e i 34 anni con molteplici fattori di rischio (obesità patologica, ipertensione e diabete) hanno affrontato rischi simili a quelli di 8862 adulti di mezza età (età 35-64 anni) senza queste condizioni (Cunningham 2020). Una recente revisione ha descritto alcune ipotesi riguardanti l'impatto deleterio dell'obesità sul decorso di COVID-19 (Lockhart 2020), riassumendo le conoscenze attuali sui meccanismi sottostanti. Questi sono:

1. Aumento delle citochine infiammatorie (potenziando la risposta infiammatoria)
2. Riduzione della secrezione di adiponectina (abbondante nell'endotelio polmonare)
3. Aumenti dei componenti del complemento circolante
4. Insulino-resistenza sistemica (associata alla disfunzione endoteliale e all'aumento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1)
5. Lipidi ectopici depositati nei pneumociti di tipo 2 (predisponenti a lesioni polmonari).

Comorbidità

Oltre all'età avanzata e all'obesità, nell'attuale pandemia sono stati valutati molti fattori di rischio per malattie gravi e mortalità.

I primi studi condotti in Cina hanno scoperto che comorbidità come l'ipertensione, le malattie cardiovascolari e il diabete sono associate a malattie gravi e alla morte (Guan 2020). Tra i 1.590 pazienti ospedalizzati provenienti dalla Cina continentale, dopo l'adeguamento all'età e al fumo, la BPCO (rapporto di rischio, 2,7), il diabete (1,6), l'ipertensione (1,6) e la malignità (3,5) sono stati fattori di rischio per il raggiungimento degli endpoint clinici (Guan 2020). Decine di ulteriori studi hanno affrontato anche i fattori di rischio (Shi 2020, Zhou 2020). I punteggi di rischio che sono stati proposti principalmente dai ricercatori cinesi sono così numerosi che non possono essere discussi in questa sede. Essi derivano principalmente da dati non controllati e la loro rilevanza clinica rimane limitata. Una versione interattiva di un relativamente semplice, il cosiddetto "COVID-19 Inpatient Risk Calculator" (CIRC), valutato in 787 pazienti ricoverati con malattia da lieve a moderata tra il 4 marzo e il 24 aprile in cinque ospedali statunitensi nel Maryland e a Washington (Garibaldi 2020), è disponibile all'indirizzo https://rsconnect.biostat.jhsph.edu/covid_predict.

Il fumo come fattore di rischio è in discussione, così come la BPCO, le malattie renali e molte altre (vedi capitolo Comorbidità, pagina 351). Tra i 1150 adulti ricoverati in due ospedali di New York con COVID-19 a marzo, l'età avanzata, le malattie cardiache croniche (HR 1,76 corretto) e le malattie polmonari croniche (2,94) sono state associate in modo indipendente alla mortalità in ospedale (Cummings 2020).

Il problema principale di tutti gli studi pubblicati finora è che i loro dati incontrollati sono soggetti a confusione e non provano la causalità. Ancora più importante, più grandi sono i numeri, più imprecisa è la definizione di una data comorbidità. Cos'è una "cardiopatia cronica", un'ipertensione lieve e ben

controllata o una grave cardiomiopatia? Le manifestazioni cliniche e la rilevanza di una determinata comorbidità possono essere molto eterogenee (vedi capitolo Comorbidità, pagina 351). **Che cos'è l'ipertensione? In un enorme studio condotto su 460 studi generici in Inghilterra, sono stati seguiti 4.277 pazienti COVID-19 con ipertensione e 877 sono morti entro 28 giorni. Da notare che non c'è stata alcuna associazione tra il controllo della pressione sanguigna (BP) e la diagnosi o il ricovero ospedaliero di COVID-19. Gli individui con BP di stadio 1 non controllata avevano minori probabilità di morte per COVID-19 (OR 0,76, 95%CI 0,62-0,92) rispetto ai pazienti con BP ben controllata. Tuttavia, questi pazienti erano più anziani, avevano più comorbidità ed erano stati diagnosticati con ipertensione più a lungo, suggerendo un'aterosclerosi più avanzata e danni agli organi bersaglio (Sheppard 2020).**

È sempre più evidente che i fattori sociodemografici giocano un ruolo importante. Molti studi non si sono adattati a questi fattori. Ad esempio, in una vasta coorte di 3481 pazienti in Louisiana, Stati Uniti, l'assicurazione pubblica (Medicare o Medicaid), la residenza in un'area a basso reddito e l'obesità sono stati associati ad un aumento delle probabilità di ricovero in ospedale (Price-Haywood 2020). Un'attenta indagine sull'epidemia di New York ha rivelato che il Bronx, che ha la più alta percentuale di minoranze razziali ed etniche, la maggior parte delle persone che vivono in condizioni di povertà e i più bassi livelli di istruzione, ha avuto tassi di ospedalizzazione e di morte più elevati (quasi due volte) rispetto agli altri 4 distretti di New York: Brooklyn, Manhattan, Queens e Staten Island (Wadhera 2020).

Nel complesso, ampi studi di registro hanno rilevato rapporti di rischio di mortalità leggermente elevati per comorbidità multiple (Tabella 3). Sembra, tuttavia, che la maggior parte dei pazienti con condizioni preesistenti sia in grado di controllare ed eradicare il virus. Le comorbidità multiple giocano un ruolo importante in coloro che non risolvono e che non riescono a limitare la malattia a un'infezione delle vie respiratorie superiori e che sviluppano la polmonite. Di fronte alla devastazione che COVID-19 può infliggere non solo ai polmoni ma a molti organi, compresi i vasi sanguigni, il cuore e i reni (bella recensione: Wadman 2020), sembra plausibile che una diminuzione della capacità cardiovascolare e polmonare abbia un impatto sull'esito clinico in questi pazienti.

Tuttavia, in questo momento, possiamo solo speculare sul ruolo preciso delle comorbidità e sui loro meccanismi per contribuire alla gravità della malattia.

C'è una maggiore suscettibilità? In un ampio studio di popolazione condotto in Italia, i pazienti affetti da COVID-19 avevano una prevalenza di base più elevata di condizioni e malattie cardiovascolari (ipertensione, cardiopatie coronariche, insufficienza cardiaca e malattie renali croniche). L'incidenza è

stata aumentata anche in pazienti con precedenti ricoveri per malattie cardiovascolari o non cardiovascolari (Mancia 2020). Un ampio studio britannico ha trovato alcune evidenze di potenziali fattori socio-demografici associati a un test positivo, tra cui la deprivazione, la densità della popolazione, l'etnia e le malattie renali croniche (de Lusignan 2020). Tuttavia, anche questi studi ben condotti non possono escludere completamente il (probabilmente forte) sospetto diagnostico. I pazienti con co-morbilità potrebbero essere più propensi a presentarsi per la valutazione ed essere selezionati per il test SARS-CoV-2 secondo le linee guida. Dato l'elevato numero di focolai nosocomiali, essi potrebbero anche essere più a rischio di infezione, proprio a causa dei tassi di ospedalizzazione più elevati.

Predisposizione

COVID-19 mostra un andamento estremamente variabile, da completamente asintomatico a completamente fatale. In alcuni casi colpisce persone giovani e apparentemente sane, per le quali la gravità della malattia non è causata né dall'età né da comorbidità - basti pensare al medico cinese Li Wenliang, morto all'età di 34 anni a causa di COVID-19 (vedi capitolo I primi 8 mesi, pagina 377). Finora si possono fare solo supposizioni. La notevole eterogeneità dei modelli di malattia dal punto di vista clinico, radiologico e istopatologico ha portato a ipotizzare che le risposte idiosincratice dei singoli pazienti possano essere in parte correlate a variazioni genetiche sottostanti. Molti singoli polimorfismi nucleotidici (SNPs) attraverso una varietà di geni (ad esempio, ACE2, TMPRSS2, HLA, CD147, MIF, IFNG, IL6) sono stati implicati nella patologia e nell'immunologia della SARS-CoV-2 e di altri coronavirus patogeni (Ovsyannikova 2020). La "COVID-19 Host Genetics Initiative" riunisce la comunità genetica umana per generare, condividere e analizzare i dati per imparare i determinanti genetici della suscettibilità, della gravità e degli esiti di COVID-19 (CHGI 2020). Sembra che le regioni del cromosoma 3 siano significativamente associate a COVID-19 grave a livello genomico. La variante di rischio in questa regione conferisce un rapporto di probabilità per la richiesta di ospedalizzazione di 1,6 (intervallo di confidenza del 95%: 1,42-1,79).

Lo studio di associazione genomica GenOMICC (Genetics Of Mortality In Critical Care) su 2244 pazienti COVID-19 gravemente malati di 208 unità di terapia intensiva del Regno Unito ha analizzato i geni di ogni persona, che contengono le istruzioni per ogni processo biologico, incluso come combattere un virus. Sono state identificate alcune differenze genetiche (il rapporto di probabilità degli alleli di rischio testati era di 1,2-1,9) tra i pazienti con COVID-19 grave e la popolazione generale, rivelando "robusti segnali genetici relativi ai

principali meccanismi di difesa antivirale dell'ospite e ai mediatori di danni agli organi infiammatori" (Paíro-Castineira 2020).

Alcuni ulteriori studi chiave sono elencati qui:

- Un ampio studio ha identificato un gruppo genico 3p21.31 come un locus di suscettibilità genetica nei pazienti con COVID-19 con insufficienza respiratoria e ha confermato un potenziale coinvolgimento del sistema del gruppo sanguigno ABO (Elinghaus 2020). È stato riscontrato un rischio maggiore nel gruppo sanguigno A rispetto ad altri gruppi sanguigni (odds ratio, 1,45; 95% di IC, da 1,20 a 1,75) e un effetto protettivo nel gruppo sanguigno O rispetto ad altri gruppi sanguigni (odds ratio, 0,65; 95% di IC, da 0,53 a 0,79)
- In una meta-analisi di 7 studi, confrontando 7503 pazienti positivi alla SARS-CoV-2 con 2.962.160 controlli, gli individui positivi alla SARS-CoV-2 avevano più probabilità di avere gruppo sanguigno A (pooled OR 1,23, 95% CI: 1,09-1,40) e meno probabilità di avere gruppo sanguigno O (pooled OR 0,77, 95% CI: 0,67-0,88) (Golinelli 2020).
- **In un altro ampio studio su 225.556 persone, i gruppi sanguigni O e Rh- sono stati associati a un rischio leggermente inferiore di infezione da SARS-CoV-2 e di grave malattia COVID-19 o di morte (Raggio 2020).**
- Associazioni tra alleli ApoEε4 e gravità COVID-19, utilizzando i dati della UK Biobank (Kuo 2020). Gli omozigoti ApoEε4ε4 avevano più probabilità di essere positivi al test COVID-19 (odds ratio 2,31, 95% CI: 1,65-3,24) rispetto agli omozigoti ε3ε3. L'allele ApoEε4ε4 ha aumentato i rischi di infezione grave da COVID-19, indipendentemente dalla demenza preesistente, dalle malattie cardiovascolari e dal diabete di tipo 2.
- Un rapporto dall'Iran descrive tre fratelli tra i 54 e i 66 anni che sono tutti morti di COVID-19 dopo meno di due settimane di progressione fulminante. Tutti e tre erano stati precedentemente in buona salute, senza malattie di fondo (Yousefzadegan 2020). **Tuttavia, c'è anche il caso di una coppia gemella omozigote, che mostra un decorso clinico molto diverso, nonostante la stessa fonte e la stessa carica virale al basale (Lazzeroni 2020).**
- Due famiglie con rare varianti di germi in un gene innato di rilevamento immunitario, il recettore 7 (TLR7), che porta a gravi malattie anche nei giovani maschi che ereditano il gene mutato su una singola copia del loro cromosoma X (van der Made 2020).

Oltre alla predisposizione genetica, devono essere considerati altri potenziali motivi per un decorso grave: la quantità di esposizione virale (probabilmente elevata per Li Wenliang?), la via attraverso la quale il virus entra nell'organismo, in definitiva anche la virulenza dell'agente patogeno e una possibile (parziale) immunità da precedenti malattie virali. Se si inalano grandi quantità di virus in profondità, che portano rapidamente a un'elevata quantità di virus nel sistema polmonare, questo può essere molto peggio che spalmare una piccola quantità di virus sulla mano e, in seguito, sul naso. In quest'ultimo caso, il sistema immunitario del tratto respiratorio superiore può avere molto più tempo per limitare l'ulteriore diffusione nei polmoni e in altri organi. Dopo un'epidemia in una base dell'esercito svizzero, i soldati dovevano mantenere sempre una distanza di almeno 2 metri l'uno dall'altro e, in situazioni in cui ciò non poteva essere evitato (ad esempio, l'addestramento militare), dovevano indossare una mascherina chirurgica. Dei 354 soldati infettati prima dell'attuazione dell'allontanamento sociale, il 30% si è ammalato di COVID-19. Mentre nessun soldato di un gruppo di 154 in cui le infezioni sono apparse dopo l'attuazione dell'allontanamento sociale ha sviluppato COVID-19 (Bielecki 2020).

Anche le cellule T S reattive della SARS-CoV-2 preesistenti possono svolgere un ruolo, contribuendo alle manifestazioni divergenti di COVID-19. Queste cellule rappresentano cloni cross-reattivi, probabilmente acquisiti durante precedenti infezioni con coronavirus umani endemici (HCoV). Nei donatori sani di SARS-CoV-2 non esposti, sono stati trovati nel 35% (Braun 2020). Tuttavia, l'effetto clinico di queste cellule T e di altri fattori immunologici sui risultati clinici rimane da determinare. Ci sono centinaia di documenti immunologici che si concentrano sulla questione irrisolta del perché alcuni pazienti sviluppano una malattia grave, mentre altri no (revisione: Gutierrez 2020). Resta anche da vedere se le cellule T forniscono una protezione a lungo termine contro la reinfezione da SARS-CoV-2 e se esiste un'immunità naturale, indotta dalle cellule T cross-reattive (Le Bert 2020, Mateus 2020).

Nei prossimi mesi, avremo una visione più chiara di 1) correlazioni di immunoprotezione, come gli anticorpi specifici del virus che limitano la malattia e 2) correlazioni di disregolazione immunitaria, come la sovrapproduzione di citochine che possono promuovere la malattia.

Sistemi sanitari sovraccarichi

La mortalità può essere maggiore anche in situazioni in cui gli ospedali non sono in grado di fornire cure intensive a tutti i pazienti che ne hanno bisogno, in particolare il supporto del ventilatore. La mortalità sarebbe quindi anche correlata al carico sanitario. I dati preliminari mostrano chiare disparità nei

tassi di mortalità tra Wuhan (> 3%), le diverse regioni dell'Hubei (circa il 2,9% in media) e le altre province della Cina (circa lo 0,7% in media). Gli autori hanno ipotizzato che ciò sia probabilmente correlato alla rapida escalation del numero di infezioni intorno all'epicentro dell'epidemia, che ha portato a un'insufficienza di risorse sanitarie, influenzando così negativamente gli esiti dei pazienti nell'Hubei, mentre questo non è stato il caso in altre parti della Cina (Ji 2020). Un altro studio ha stimato il rischio di morte a Wuhan fino al 12% nell'epicentro e circa l'1% in altre aree più lievemente colpite (Mizumoto 2020).

Infine, ci possono essere differenze tra gli ospedali. In una coorte statunitense di 2215 adulti con COVID-19 che sono stati ricoverati in terapia intensiva in 65 siti, 784 (35,4%) sono morti entro 28 giorni. Tuttavia, la mortalità ha mostrato un'ampia variazione tra gli ospedali (range, 6,6%-80,8%). Uno dei fattori ben noti associati alla morte è stato un ospedale con meno posti letto in terapia intensiva (Gupta 2020)! I pazienti ricoverati in ospedali con meno di 50 letti in terapia intensiva rispetto ad almeno 100 letti in terapia intensiva avevano un rischio di morte più elevato (OR 3,28; 95% di IC, 2,16-4,99).

Riattivazioni, reinfezioni

L'immunità protettiva stagionale dei coronavirus non è duratura (Edridge 2020). Ci sono diverse segnalazioni di pazienti infettati dalla SARS-CoV-2 che sono tornati positivi dopo test PCR negativi (Lan 2020, Xiao 2020, Yuan 2020). Queste segnalazioni hanno guadagnato molta attenzione, perché ciò potrebbe indicare riattivazioni e reinfezioni. Dopo un'analisi più approfondita di questi rapporti, tuttavia, non ci sono buone prove di riattivazioni o reinfezioni, e altre ragioni sono molto più probabili. I problemi metodologici della PCR devono sempre essere considerati; i risultati possono variare notevolmente (Li 2020). La raccolta o lo stoccaggio insufficiente di materiale sono solo due esempi di molti problemi legati alla PCR. Anche se tutto viene fatto correttamente, ci si può aspettare che una PCR possa oscillare tra positivo e negativo nei momenti in cui i valori sono bassi e la carica virale diminuisce alla fine di un'infezione (Wölfel 2020). Lo studio più grande fino ad oggi ha trovato un totale di 25 (14,5%) di 172 pazienti COVID-19 dimessi che hanno avuto un test positivo a casa dopo due risultati negativi di PCR in ospedale (Yuan 2020). In media, il tempo tra l'ultimo test negativo e il primo positivo è stato di 7,3 (deviazione standard 3,9) giorni. Non ci sono state differenze per i pazienti che sono rimasti negativi. Questo e il breve periodo di tempo suggeriscono che in questi pazienti non sono previste riattivazioni.

Tuttavia, negli ultimi mesi sono stati segnalati diversi casi di reinfezioni vere (virologicamente provate: ceppi filogeneticamente distinti) (To 2020, Gupta

2020, Van Elslande 2020). Nella maggior parte dei casi, il secondo episodio è stato più blando del primo. Tuttavia, c'è almeno un caso in cui la seconda infezione è stata più grave, potenzialmente dovuta al miglioramento del sistema immunitario, all'acquisizione di un ceppo più patogeno, o forse ad un maggiore inoculo di infezione, poiché la seconda esposizione è avvenuta all'interno di contatti domestici (Larson 2020). Fino ad ora, tuttavia, questi sono rapporti di casi aneddotici.

Gli studi sugli animali suggeriscono che la reinfezione è improbabile (Chandrashekar 2020). Dopo la clearance virale iniziale e il giorno 35 dopo l'infezione virale iniziale, 9 macachi di Rhesus sono stati reinfezati con le stesse dosi di virus che sono stati utilizzati per l'infezione primaria. RNA virale molto limitato è stato osservato nel BAL il giorno 1, con nessun RNA virale rilevato in punti temporali successivi. Questi dati mostrano che l'infezione da SARS-CoV-2 ha indotto l'immunità protettiva contro la ri-esposizione nei primati non umani. Ci sono prove crescenti per una lunga e robusta immunità delle cellule T che viene generata a seguito dell'infezione naturale da SARS-CoV-2 (Neidleman 2020).

Le riattivazioni e le nuove infezioni rapide sarebbero molto insolite, soprattutto per i coronavirus. Se si fanno molti test, si troverà un certo numero di questi pazienti che diventano di nuovo positivi dopo ripetute PCR negative e convalescenza clinica. È probabile che il fenomeno sia sopravvalutato. La maggior parte dei pazienti guarisce comunque; inoltre, non è chiaro se una rinnovata positività alla PCR sia sinonimo di infettività.

Conseguenze a lungo termine / COVID lungo

Le profonde menomazioni fisiche associate alla malattia critica COVID-19 sono ben note. Molti pazienti affetti da COVID-19 grave, soprattutto i pazienti più anziani e quelli con ARDS, soffriranno di complicazioni a lungo termine a causa di un soggiorno in terapia intensiva e degli effetti del virus su più sistemi corporei come il polmone, il cuore, i vasi sanguigni e il SNC. Tuttavia, ci sono sempre più prove che anche in alcune persone più giovani con COVID-19 non grave la malattia può continuare per settimane, anche mesi. I sintomi persistenti in questi cosiddetti "long haulers" oscillano e vanno da grave affaticamento, dispnea, battito cardiaco veloce con minimo sforzo, dolore al petto, pericardite/micardite, raucedine, manifestazioni cutanee e perdita di capelli, dislessia acquisita, mal di testa, perdita di memoria, febbre recidivante, dolori articolari e diarrea. I sintomi possono insorgere attraverso diversi meccanismi, tra cui il danno diretto agli organi e il coinvolgimento delle funzioni immunitarie e del sistema nervoso autonomo. I seguenti documenti

chiave trattano i risultati post-acutistici in pazienti con COVID-19 mite a moderato.

- A Roma, 143 pazienti dimessi dall'ospedale sono stati valutati dopo una media di 60 giorni dall'insorgenza del primo sintomo COVID-19. Durante il ricovero, il 73% ha avuto evidenza di polmonite, ma solo il 15% e il 5% ha ricevuto rispettivamente una ventilazione non invasiva o invasiva. Solo il 13% era completamente libero da qualsiasi sintomo correlato alla COVID-19, mentre il 32% aveva 1-2 sintomi e il 55% ne aveva 3 o più. Molti pazienti hanno riferito stanchezza (53%), dispnea (43%), dolori articolari (27%) e dolori al petto (28%). Un peggioramento della qualità della vita (QoL) è stato osservato nel 44% dei pazienti (Carfi 2020).
- A Parigi, i sintomi persistenti e il QoL sono stati valutati in 120/222 pazienti dimessi da un reparto COVID-19, a una media di 111 giorni dal loro ricovero. I sintomi persistenti più comuni sono stati la stanchezza (55%), la dispnea (42%), la perdita di memoria (34%), i disturbi della concentrazione e del sonno (28% e 31%, rispettivamente) e la perdita di capelli (20%). Da notare che i pazienti in reparto e in terapia intensiva non hanno mostrato differenze rispetto a questi sintomi. In entrambi i gruppi, EQ-5D (mobilità, auto-cura, dolore, ansia o depressione, attività abituale) ha mostrato una leggera differenza di dolore nel gruppo di terapia intensiva (Garrigues 2020).
- Gli unici dati USA ad oggi, compreso un campione casuale di adulti risultati positivi ad una visita ambulatoriale (Tenforde 2020). I colloqui telefonici sono stati condotti a una mediana di 16 (14-21) giorni dopo la data del test. Tra i 292 intervistati, il 94% ha riferito di aver sperimentato uno o più sintomi al momento del test; il 35% di questi ha riferito di non essere tornato al proprio stato di salute abituale alla data dell'intervista, passando dal 26% (quelli di età compresa tra i 18 e i 34 anni) al 47% (≥ 50 anni).
- Forma fisica prima e dopo l'infezione in 199 giovani reclute militari prevalentemente maschi (Crameri 2020) provenienti dalla Svizzera. Le reclute avevano effettuato un test di fitness "di base", eseguito 3 mesi prima di una grande epidemia di COVID-19 in azienda, compresa una corsa di resistenza progressiva. I valori di fitness di base sono stati confrontati con un test di fitness a una mediana di 45 giorni dopo la diagnosi di SARS-CoV-2. I partecipanti sono stati raggruppati in convalescenti con COVID-19 sintomatico (n=68), casi asintomatici (n=77) e un gruppo ingenuo senza sintomi o prove di laboratorio

dell'infezione da SARS-CoV-2 (n=54). Risultati: nessuno dei due test di resistenza differisce in modo significativo tra i due gruppi. Tuttavia, si è registrata una significativa diminuzione del VO2 max tra i convalescenti rispetto alle reclute ingenuie e asintomatiche. Circa il 19% dei convalescenti COVID-19 ha avuto una diminuzione di oltre il 10% di VO2 max, mentre nessuna delle reclute ingenuie ha mostrato una tale diminuzione.

- Il migliore studio finora realizzato su problemi cardiaci, che comprende 100 pazienti COVID-19 all'età media di 49 anni (Puntmann 2020). Il tempo medio tra la diagnosi e la risonanza magnetica cardiaca (CMR) è stato di 71 (64-92) giorni. La maggior parte dei pazienti si è ripresa a casa (n=67), con solo un lieve o moderato (n=49) o senza sintomi (n=18). Rispetto allo stato pre-COVID-19, il 36% ha riferito una continua mancanza di respiro e un esaurimento generale, di cui 25 hanno notato sintomi durante le attività quotidiane meno ordinarie, come le faccende domestiche. La CMR ha rivelato un coinvolgimento cardiaco nel 78% e un'inflammatione miocardica in corso nel 60%, indipendentemente dalle condizioni preesistenti, dalla gravità della COVID-19 o dal momento della diagnosi. Gli autori hanno concluso che "i partecipanti con una relativa scarsità di condizioni cardiovascolari preesistenti e con un recupero prevalentemente casalingo avevano un coinvolgimento infiammatorio cardiaco frequente, simile a quello del sottogruppo ospedalizzato".
- Un esame CMR completo in 26 atleti agonisti, tra cui 14 asintomatici e 12 con sintomi solo lievi. CMR è stato eseguito 11-53 giorni dopo la quarantena raccomandata (Rajpal 2020). In totale 4/26 (15%) ha avuto risultati CMR suggestivi di miocardite e 8/26 (31%) ha mostrato cambiamenti suggestivi di lesioni del miocardio precedente. In 7/12 dei pazienti con risultati patologici, la CMR era stata eseguita almeno tre settimane dopo il risultato positivo del test SARS-CoV-2.
- Risonanza magnetica in 60 pazienti COVID-19 (47 classificati come lievi), eseguita ad una media di 97 giorni dall'insorgenza del sintomo. Rispetto ai 39 volontari non COVID-19 di età e sesso , i pazienti recuperati con COVID-19 hanno mostrato anomalie volumetriche e microstrutturali che sono state rilevate principalmente nelle cortecce olfattive centrali e parzialmente nella materia bianca dell'emisfero destro. Secondo gli autori, queste anomalie potrebbero causare un carico a lungo termine ai pazienti COVID-19 dopo il recupero (Lu 2020).

Presi insieme, i dati clinici sono ancora scarsi. Tuttavia, non è opportuno attribuire esclusivamente i sintomi persistenti dopo un COVID-19 lieve o moderato all'ansia o alla depressione o etichettarli come aneddotici. I "COVID-19 long haulers" non sono ipocondriaci. C'è un'urgente necessità di quantificare le complicanze a lungo termine in modo corretto e accurato, compresi i pazienti non ospedalizzati con malattia lieve, e sono in corso diversi studi prospettici (Reviews: Alwan 2020, Greenhalgh 2020, Marshall 2020, Yelin 2020).

Prospettive

Nei prossimi mesi, gli studi sierologici forniranno un quadro più chiaro del numero reale di pazienti asintomatici e di quelli con sintomi insoliti. Ancora più importante, dobbiamo imparare di più sui fattori di rischio per le malattie gravi, al fine di adattare le strategie di prevenzione. L'età avanzata è il principale, ma non l'unico fattore di rischio. Recentemente, un paziente di 106 anni della COVID-19 si è recentemente ripreso nel Regno Unito. È necessario chiarire i meccanismi precisi di come le comorbidità (e le co-morbidità) possono contribuire ad un aumento del rischio per un decorso di malattia grave. Gli studi genetici e immunologici devono rivelare la suscettibilità e la predisposizione sia per i decorsi gravi che per quelli lievi. Chi è realmente a rischio, chi non lo è? Mettere in quarantena solo i vecchi è troppo facile.

Referenze

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. **Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32437596>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Ahmed MZ, Khakwani M, Venkatadasari I, et al. **Thrombocytopenia as an initial manifestation of Covid-19; Case Series and Literature review**. Br J Haematol. 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369609>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16769>
- Akbar AN, Gilroy DW. **Aging immunity may exacerbate COVID-19**. Science. 2020 Jul 17;369(6501):256-257. PubMed: <https://pubmed.gov/32675364>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb0762>
- Akbar AN, Gilroy DW. **Aging immunity may exacerbate COVID-19**. Science 17 Jul 2020; Vol. 369, Issue 6501, pp. 256-257. Full-text: <https://science.sciencemag.org/content/369/6501/256>
- Alvarado GR, Pierson BC, Teemer ES, Gama HJ, Cole RD, Jang SS. **Symptom Characterization and Outcomes of Sailors in Isolation After a COVID-19 Outbreak on a US Aircraft Carrier**. JAMA Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2020981. PubMed: <https://pubmed.gov/33001200>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20981>
- Alwan NA, Attree E, Blair JM, et al. **From doctors as patients: a manifesto for tackling persisting symptoms of covid-19**. BMJ. 2020 Sep 15;370:m3565. PubMed: <https://pubmed.gov/32933949>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3565>
- Alwan NA. **Track COVID-19 sickness, not just positive tests and deaths**. Nature. 2020 Aug;584(7820):170. PubMed: <https://pubmed.gov/32782377>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02335-z>
- Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, et al. **Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection : A Retrospective Cohort Study**. Ann Intern Med. 2020 Nov

- 17;173(10):782-790. PubMed: <https://pubmed.gov/32726151>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3214>
- Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. **Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series.** *BMJ*. 2020 May 29;369:m1996. PubMed: <https://pubmed.gov/32471884>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>
- Arjomandi Rad A, Vardanyan R, Tas NR. **Ibuprofen and thromboembolism in SARS-COV2.** *J Thromb Haemost*. 2020 May 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32415902>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jth.14901>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** *JAMA*. 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Baig AM. **Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2.** *CNS Neurosci Ther*. 2020 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32266761>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/cns.13372>
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. **ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series.** *N Engl J Med*. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302081>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
- Barbarossa MV, Fuhrmann J, Meinke JH, et al. **Modeling the spread of COVID-19 in Germany: Early assessment and possible scenarios.** *PLoS One*. 2020 Sep 4;15(9):e0238559. PubMed: <https://pubmed.gov/32886696>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238559>.
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** *Nicotine Tob Res*. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Bielecki M, Züst R, Siegrist D, et al. **Social distancing alters the clinical course of COVID-19 in young adults: A comparative cohort study.** *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 29;ciaa889. PubMed: <https://pubmed.gov/32594121>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa889>
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. **Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System.** *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):799-801. PubMed: <https://pubmed.gov/32702090>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
- Bolay H, Gul A, Baykan B. **COVID-19 is a Real Headache!** *Headache* 2020 May 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32412101>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/head.13856>
- Bonafé M, Prattichizzo F, Giuliani A, Storci G, Sabbatinelli J, Olivieri F. **Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes.** *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 May 3;S1359-6101(20)30084-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32389499>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.005>
- Bonow RO, Fonarow GC, O' Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Borras-Bermejo B, Martínez-Gómez X, San Miguel MG, et al. **Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Nursing Homes, Barcelona, Spain, April 2020.** *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):2281-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32574139>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202603>
- Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. **Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19.** *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):288-290. PubMed: <https://pubmed.gov/32369280>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>
- Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. **SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19.** *Nature*. 2020 Nov;587(7833):270-274. PubMed: <https://pubmed.gov/32726801>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
- Buitrago-García D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. **Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review**

- and meta-analysis.** PLoS Med. 2020 Sep 22;17(9):e1003346. PubMed: <https://pubmed.gov/32960881>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346>. eCollection 2020 Sep
- Bunders MJ, Altfeld M. **Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions.** Immunity. 2020 Sep 15;53(3):487-495. PubMed: <https://pubmed.gov/32853545>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.003>
- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. **Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19.** JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605. PubMed: <https://pubmed.gov/32644129>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Causy C, Pattou F, Wallet F, et al. **Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France.** Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7):562-564. PubMed: <https://pubmed.gov/32437642>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1)
- CDC Covid Response Team. **Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 17;69(15):477-481. PubMed: <https://pubmed.gov/32298247>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6>
- Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. **SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques.** Science. 2020 May 20:eabc4776. PubMed: <https://pubmed.gov/32434946>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc4776>
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. **High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19.** Circulation. 2020 Apr 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32251612>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
- Chen R, Liang W, Jiang M, et al. **Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China.** Chest. 2020 Apr 15. pii: S0012-3692(20)30710-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32304772>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>
- Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. **Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis.** Gastroenterology. 2020 Apr 3. pii: S0016-5085(20)30448-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32251668>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- Chi Y, Ge Y, Wu B, et al. **Serum Cytokine and Chemokine profile in Relation to the Severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China.** J Infect Dis. 2020 Jun 21;jiaa363. PubMed: <https://pubmed.gov/32563194>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa363>.
- Colling ME, Kanthi Y. **COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms.** Vasc Med. 2020 Jun 19;1358863X20932640. PubMed: <https://pubmed.gov/32558620>. Full-text: <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>
- Connors JM, Levy JH. **COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation.** Blood. 2020 Apr 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32339221>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
- COVID-19 Host Genetics Initiative. **The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic.** Eur J Hum Genet. 2020 Jun;28(6):715-718. PubMed: <https://pubmed.gov/32404885>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>
- Cramer GAG, Bielecki M, Züst R, Buehrer TW, Stanga Z, Deuel JW. **Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020.** Euro Surveill. 2020 Sep;25(36):2001542. PubMed: <https://pubmed.gov/32914744>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001542>
- Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. **Acute Cor Pulmonale in Critically ill Patients with Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32374956>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010459>
- Crosby SS. **My COVID-19.** Ann Intern Med. 2020 Aug 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32777184>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-5126>

- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. **Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study.** *Lancet.* 2020 May 19;S0140-6736(20)31189-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32442528>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. **Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19.** *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 9:e205313. PubMed: <https://pubmed.gov/32902580>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5313>
- Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2012 Sep;12(9):687-95. PubMed: <https://pubmed.gov/22738893>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70121-4)
- de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep;20(9):1034-1042. PubMed: <https://pubmed.gov/32422204>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. **An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival.** *Nat Med.* 2020 Aug 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32839624>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>.
- Deshpande C. **Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism?** *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1;173(5):394-395. PubMed: <https://pubmed.gov/32422061>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3255>
- Destras G, Bal A, Escuret V, Morfin F, Lina B, Josset L; COVID-Diagnosis HCL Study Group. **Systematic SARS-CoV-2 screening in cerebrospinal fluid during the COVID-19 pandemic.** *Lancet Microbe.* 2020 Aug;1(4):e149. PubMed: <https://pubmed.gov/32835345>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30066-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30066-5)
- Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, et al. **Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.** *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352487>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1741>
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. **Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study.** *BMJ.* 2020 May 22;369:m1985. PubMed: <https://pubmed.gov/32444460>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
- Draulans D. **Scientist who fought Ebola and HIV reflects on facing death from COVID-19.** *Sciencemag* 2020, May 8. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/finally-virus-got-me-scientist-who-fought-ebola-and-hiv-reflects-facing-death-covid-19>
- Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. **Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study.** *Eur Respir J.* 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32269088>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
- Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, et al. **Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting.** *Nat Med.* 2020 Nov;26(11):1691-1693. PubMed: <https://pubmed.gov/32929268>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>
- Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. **Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19.** *Gut.* 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32312790>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>
- El Moheb M, Naar L, Christensen MA, et al. **Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19.** *JAMA.* 2020 Sep 24;324(18):1899-901. PubMed: <https://pubmed.gov/32970139>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19400>
- Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. **Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 15;383(16):1522-1534. PubMed: <https://pubmed.gov/32558485>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>

- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. **Neurological associations of COVID-19.** *Lancet Neurol* 2020;19:767-83. PubMed: <https://pubmed.gov/32622375>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, et al. **Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study.** *Eur Heart J.* 2020 Jul 1;41(32):3058-3068. PubMed: <https://pubmed.gov/32656565>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>
- Feaster M, Goh YY. **High Proportion of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections in 9 Long-Term Care Facilities, Pasadena, California, USA, April 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Oct;26(10):2416-2419. PubMed: <https://pubmed.gov/32614768>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2610.202694>
- Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. **Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak.** *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32339703>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093>
- Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, et al. **SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain.** *iScience.* 2020 Dec 18;23(12):101839. PubMed: <https://pubmed.gov/33251489>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101839>
- Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, et al. **Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection.** *JAMA Netw Open.* 2020 Sep 1;3(9):e2022058. PubMed: <https://pubmed.gov/32965501>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058>
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.** *Circulation.* 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. **A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized COVID-19 Patients in New York City.** *Neurology.* 2020 Oct 5;10.1212/WNL.000000000010979. PubMed: <https://pubmed.gov/33020166>. Full-text: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000010979>
- Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. **Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19.** *Intensive Care Med.* 2020 Jun 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32533197>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
- Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. **Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases.** *Br J Dermatol.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348545>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. **Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?** *Rhinology.* 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed: <https://pubmed.gov/32240279>. Full-text: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, et al. **Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19 : A Cohort Study.** *Ann Intern Med.* 2020 Sep 22:M20-3905. PubMed: <https://pubmed.gov/32960645>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3905>
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. **Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19.** *J Infect.* 2020 Aug 25:S0163-4453(20)30562-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32853602>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. **Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department.** *Eur Radiol.* 2020 Jun 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32518989>
- Golinelli D, Boetto E, Maietti E, Fantini MP. **The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis.** *PLoS One* 2020 Sep 18;15(9):e0239508. PubMed: <https://pubmed.gov/32946531>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239508>
- Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. **Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study.** *Lancet Haematol.* 2020

- Aug;7(8):e575-e582. PubMed: <https://pubmed.gov/32619411>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7)
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City.** N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302078>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. **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.** PLoS One. 2020 Jun 23;15(6):e0234765. PubMed: <https://pubmed.gov/32574165>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. **Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy.** JAMA Intern Med. 2020 Oct 1;180(10):1345-1355. PubMed: <https://pubmed.gov/32667669>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. **Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.** JAMA. 2020 Apr 6;323(16):1574-81. PubMed: <https://pubmed.gov/32250385>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. **Management of post-acute covid-19 in primary care.** BMJ. 2020 Aug 11;370:m3026. PubMed: <https://pubmed.gov/32784198>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk.** Lancet. 2020 May 21;S0140-6736(20)31181-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32446324>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis.** Eur Respir J. 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. PubMed: <https://pubmed.gov/32217650>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** N Engl J Med. 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** N Engl J Med. 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Guervilly C, Burtsey S, Sabatier F, et al. **Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID -19.** J Infect Dis. 2020 Aug 19;jiaa528. PubMed: <https://pubmed.gov/32812049>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa528>
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. **Extrapulmonary manifestations of COVID-19.** Nat Med. 2020 Jul;26(7):1017-1032. PubMed: <https://pubmed.gov/32651579>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. **Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US.** JAMA Intern Med. 2020 Jul 15;180(11):1-12. PubMed: <https://pubmed.gov/32667668>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>
- Gupta V, Bhojar RC, Jain A, et al. **Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2.** Clin Infect Dis. 2020 Sep 23;ciaa1451. PubMed: <https://pubmed.gov/32964927>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1451>
- Gutierrez L, Beckford J, Alachkar H. **Deciphering the TCR Repertoire to Solve the COVID-19 Mystery.** Trends Pharmacol Sci. 2020 Aug;41(8):518-530. PubMed: <https://pubmed.gov/32576386>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.001>
- Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. **Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19.** Neurology. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32303650>. Full-text: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>

- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. **Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation.** J Med Virol. 2020 Jul 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32729939>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
- Hao S, Lian J, Lu Y, et al. **Decreased B cells on admission was associated with prolonged viral RNA shedding from respiratory tract in Coronavirus Disease 2019: a case control study.** J Infect Dis. 2020 May 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32474608>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa311>.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** Nat Med. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- He Z, Zhao C, Dong Q, et al. **Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets.** Int J Infect Dis. 2005 Nov;9(6):323-30. PubMed: <https://pubmed.gov/16095942>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110876/>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. **Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection.** N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294339>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. **Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome.** Circulation. 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32297796>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
- Herman A, Peeters C, Verroken A, et al. **Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic.** JAMA Dermatol. 2020 Jun 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32584377>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2368>
- Hoffmann C, Wolf E. **Older age groups and country-specific case fatality rates of COVID-19 in Europe, USA and Canada.** Infection. 2020 Oct 24:1-6. PubMed: <https://pubmed.gov/33098532>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01538-w>
- Hoxha A, Wyndham-Thomas C, Klamer S, et al. **Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Belgian long-term care facilities.** Lancet Infect Dis. 2020 Jul 3:S1473-3099(20)30560-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32628906>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30560-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30560-0)
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hubiche T, Le Duff F, Chiaverini C, Giordanengo V, Passeron T. **Negative SARS-CoV-2 PCR in patients with chilblain-like lesions.** Lancet Infect Dis. 2020 Jun 18:S1473-3099(20)30518-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32563281>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30518-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30518-1)
- Ikeuchi K, Saito M, Yamamoto S, Nagai H, Adachi E. **Relative Bradycardia in Patients with Mild-to-Moderate Coronavirus Disease, Japan.** Emerg Infect Dis. 2020 Oct;26(10):2504-2506. PubMed: <https://pubmed.gov/32610036>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2610.202648>
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. **Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763843. PubMed: <https://pubmed.gov/32219357>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Ji D, Zhang D, Xu J, et al. **Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818317. PubMed: <https://pubmed.gov/32271369>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Jiang M, Guo Y, Luo Q, et al. **T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19.** J Infect Dis. 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379887>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa252>

- Kabarriti R, Brodin NP, Maron MI, et al. **Association of Race and Ethnicity With Comorbidities and Survival Among Patients With COVID-19 at an Urban Medical Center in New York.** *JAMA Netw Open.* 2020 Sep 1;3(9):e2019795. PubMed: <https://pubmed.gov/32975574>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19795>
- Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. **Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study.** *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):853-862. PubMed: <https://pubmed.gov/32735842>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)
- Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, et al. **An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier.** *N Engl J Med.* 2020 Dec 17;383(25):2417-2426. PubMed: <https://pubmed.gov/33176077>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019375>
- Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis.** *Radiology.* 2020 Apr 17:201343. PubMed: <https://pubmed.gov/32301646>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>
- Kim T, Roslin M, Wang JJ, et al. **Body Mass Index as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19 in New York.** *Obesity (Silver Spring).* 2020 Oct 31. PubMed: <https://pubmed.gov/33128848>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/oby.23076>
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, et al. **Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19.** *Lancet.* 2020 Jul 18;396(10245):166. PubMed: <https://pubmed.gov/32659210>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31525-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31525-7)
- Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. **APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Oct 15;75(11):2231-2232. PubMed: <https://pubmed.gov/32451547>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa131>
- Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. **Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection.** *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 5:S0735-1097(20)35552-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32517963>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. **SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes.** *Science.* 2020 Jul 3;369(6499):50-54. PubMed: <https://pubmed.gov/32358202>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
- Lan L, Xu D, Ye G, et al. **Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 27. pii: 2762452. Abstract: <https://pubmed.gov/32105304>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
- Lani-Louzada R, Ramos CDVF, Cordeiro RM, Sadun AA. **Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases.** *PLoS One.* 2020 Dec 3;15(12):e0243346. PubMed: <https://pubmed.gov/33270751>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243346>
- Larson D, Brodniak SL, Voegtly LJ, et al. **A Case of Early Re-infection with SARS-CoV-2.** *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 19:ciaa1436. PubMed: <https://pubmed.gov/32949240>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1436>. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1436ed.gov/32950102>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med.* 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. **Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature.** 2020 Aug;584(7821):425-429. PubMed: <https://pubmed.gov/32604404>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1>
- Lazzeroni D, Concari P, Moderato L. **Simultaneous COVID-19 in Homozygous Twins.** *Ann Intern Med.* 2020 Dec 8. PubMed: <https://pubmed.gov/33284682>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/L20-1207>
- Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. **SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls.** *Nature.* 2020 Jul 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32668444>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>

- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. **Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19.** *Ann Intern Med.* 2020 Oct 20;173(8):672-675. PubMed: <https://pubmed.gov/32449883>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2428>
- Lee S, Kim T, Lee E, et al. **Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea.** *JAMA Intern Med.* 2020 Aug 6:e203862. PubMed: <https://pubmed.gov/32780793>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862>
- Lersy F, Benotmane I, Helms J, et al. **Cerebrospinal fluid features in COVID-19 patients with neurologic manifestations: correlation with brain MRI findings in 58 patients.** *J Infect Dis.* 2020 Nov 29;jiaa745. PubMed: <https://pubmed.gov/33249438>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa745>
- Li P, Fu JB, Li KF, et al. **Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster.** *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32194239>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>
- Lian J, Jin X, Hao S, et al. **Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: S11557. PubMed: <https://pubmed.gov/32211844>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
- Liang W, Liang H, Ou L, et al. **Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19.** *JAMA Intern Med.* 2020 Aug 1;180(8):1081-1089. PubMed: <https://pubmed.gov/32396163>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
- Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. **Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases.** *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5(11):1281-1285. PubMed: <https://pubmed.gov/32730555>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. **Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data.** *J Clin Med.* 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed: <https://pubmed.gov/32079150>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
- Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Eur J Intern Med.* 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32192856>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.** *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32169400>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** *JAMA.* 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: <https://pubmed.gov/32181795>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Lockhart SM, O'Rahilly S. **When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality?** *Med (N Y).* 2020 Jun 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32838359>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.005>
- Lu Y, Li X, Geng D, et al. **Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study.** *EClinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100484. PubMed: <https://pubmed.gov/32838240>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
- Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. **[The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?]** *Laryngorhinootologie.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215896>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>
- Luo X, Zhou W, Yan X, et al. **Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 23;ciaa641. PubMed: <https://pubmed.gov/32445579>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>

- Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study.** *Lancet Inf Dis* 2020, May 15. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
- Madigan LM, Micheletti RG, Shinkai K. **How Dermatologists Can Learn and Contribute at the Leading Edge of the COVID-19 Global Pandemic.** *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352485>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1438>
- Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356627>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Marinho PM, Nascimento H, Marcos AAA, Romano AC, Belfort R Jr. **Seeking clarity on retinal findings in patients with COVID-19 - Authors' reply.** *Lancet.* 2020 Sep 19;396(10254):e40. PubMed: <https://pubmed.gov/32950102>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31912-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31912-7)
- Marossy A, Rakowicz S, Bhan A, et al. **A study of universal SARS-CoV-2 RNA testing of residents and staff in a large group of care homes in South London.** *J Infect Dis.* 2020 Sep 5;jiaa565. PubMed: <https://pubmed.gov/32889532>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa565>
- Marshall M. **The lasting misery of coronavirus long-haulers.** *Nature.* 2020 Sep;585(7825):339-341. PubMed: <https://pubmed.gov/32929257>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02598-6>
- Martin Carreras-Presas C, Amaro Sanchez J, Lopez-Sanchez AF, Jane-Salas E, Somacarrera Perez ML. **Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection.** *Oral Dis.* 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369674>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/odi.13382>
- Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. **Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients.** *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32305439>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>
- Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. **Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans.** *Science.* 2020 Oct 2;370(6512):89-94. PubMed: <https://pubmed.gov/32753554>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd3871>
- Matschke J, Lütgehetmann M, Hagemann C, et al. **Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series.** *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):919-929. PubMed: <https://pubmed.gov/33031735>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)
- McCarty TR, Hathorn KE, Redd WD, et al. **How Do Presenting Symptoms and Outcomes Differ by Race/Ethnicity Among Hospitalized Patients with COVID-19 Infection? Experience in Massachusetts.** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 22;ciaa1245. PubMed: <https://pubmed.gov/32827436>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1245>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220208>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- Meduri A, Oliverio GW, Mancuso G, et al. **Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis.** *Sci Rep.* 2020 Nov 19;10(1):20178. PubMed: <https://pubmed.gov/33214658>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77194-9>
- Meng Y, Wu P, Lu W, et al. **Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients.** *PLoS Pathog.* 2020 Apr 28;16(4):e1008520. PubMed: <https://pubmed.gov/32343745>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>. eCollection 2020 Apr
- Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. **Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19.** *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1037-1040. PubMed: <https://pubmed.gov/32393804>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
- Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. **Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza.** *JAMA Neurol.* 2020 Jul 2;77(11):1-7.

- PubMed: <https://pubmed.gov/32614385>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):e45–e67. PubMed: <https://pubmed.gov/31573350>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Meyerowitz EA, Richterman A, Bogoch II, Low N, Cevik M. **Towards an accurate and systematic characterisation of persistently asymptomatic infection with SARS-CoV-2.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Dec 7:S1473-3099(20)30837-9. PubMed: <https://pubmed.gov/33301725>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30837-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30837-9)
- Michelozzi P, de' Donato F, Scortichini M, et al. **Mortality impacts of the coronavirus disease (COVID-19) outbreak by sex and age: rapid mortality surveillance system, Italy, 1 February to 18 April 2020.** *Euro Surveill.* 2020 May. PubMed: <https://pubmed.gov/32431289>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.19.20000620>
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. **Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.** *J Thromb Haemost.* 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369666>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Miglis MG, Prieto T, Shaik R, Muppidi S, Sinn DI, Jaradeh S. **A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19.** *Clin Auton Res.* 2020 Sep 3:1-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32880754>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00727-9>
- Mizumoto K, Chowell G. **Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 13;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32168464>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200233>
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. **Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10). PubMed: <https://pubmed.gov/32183930>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. **Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships - Worldwide, February-March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):347-352. PubMed: <https://pubmed.gov/32214086>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>
- Muñoz-Price LS, Nattinger AB, Rivera F, et al. **Racial Disparities in Incidence and Outcomes Among Patients With COVID-19.** *JAMA Netw Open.* 2020 Sep 1;3(9):e2021892. PubMed: <https://pubmed.gov/32975575>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.21892>
- Muscattello DJ, McIntyre PB. **Comparing mortalities of the first wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and of the 1918-19 winter pandemic influenza wave in the USA.** *Int J Epidemiol.* 2020 Sep 15:dyaal186. PubMed: <https://pubmed.gov/32929454>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa186>
- Naeini AS, Karimi-Galougahi M, Raad N, et al. **Paranasal sinuses computed tomography findings in anosmia of COVID-19.** *Am J Otolaryngol.* 2020 Jul 3;41(6):102636. PubMed: <https://pubmed.gov/32652405>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102636>
- Neidleman J, Luo X, Frouard J, et al. **SARS-CoV-2-Specific T Cells Exhibit Phenotypic Features of Helper Function, Lack of Terminal Differentiation, and High Proliferation Potential.** *Cell Rep Med.* 2020 Sep 22;1(6):100081. PubMed: <https://pubmed.gov/32839763>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100081>
- Nickel CH, Bingisser R. **Mimics and chameleons of COVID-19.** *Swiss Med Wkly.* 2020 Mar 23;150:w20231. PubMed: <https://pubmed.gov/32202647>. Full-text: <https://doi.org/SwissMedWkly.2020;150:w20231>

- Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. **Covid-19 fatality is likely overestimated.** *BMJ.* 2020 Mar 20;368:m1113. PubMed: <https://pubmed.gov/32198267>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1113>
- Ong SWX, Young BE, Leo YS, Lye DC. **Association of Higher Body Mass Index With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Younger Patients.** *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2300-2302. PubMed: <https://pubmed.gov/32382755>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa548>
- Oran DP, Topol EJ. **Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review.** *Ann Intern Med.* 2020 Jun 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32491919>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3012>
- Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. **The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity.** *Immunol Rev.* 2020 Jul 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32658335>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/imr.12897>
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. **Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young.** *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):e60. PubMed: <https://pubmed.gov/32343504>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
- Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. **Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19.** *Nature.* 2020 Dec 11. PubMed: <https://pubmed.gov/33307546>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. **Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.** *Radiology.* 2020 Feb 13:200370. PubMed: <https://pubmed.gov/32053470>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Paul Garner's experience: **For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion.** *The BMJ Opinion,* 5 May 2020. Full-text: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms> (accessed 16 May 2020)
- Pereyra D, Heber S, Jilma B, Zoufaly A, Assinger A. **Routine haematological parameters in COVID-19 prognosis.** *Lancet Haematol.* 2020 Oct;7(10):e709. PubMed: <https://pubmed.gov/32976747>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30286-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30286-6)
- Perez-Saez J, Lauer SA, Kaiser L, et al. **Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Jul 14:S1473-3099(20)30584-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32679085>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30584-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30584-3)
- Petersen E, Koopmans M, Go U, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep;20(9):e238-e244. PubMed: <https://pubmed.gov/32628905>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9)
- Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. **Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort.** *Hepatology.* 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32473607>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/hep.31404>
- Piazza G, Morrow DA. **Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19.** *JAMA.* 2020 Nov 23. PubMed: <https://pubmed.gov/33226423>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23422>
- Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. **Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study.** *BMJ.* 2020 May 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32409488>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1835>
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. **Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence.** *Circulation.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32330083>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
- Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. **Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2534-2543. PubMed: <https://pubmed.gov/32459916>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa2011686>

- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. **Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2.** *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):590-592. PubMed: <https://pubmed.gov/32402155>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. **Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.** *Lancet.* 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32192580>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. **Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 27:e203557. PubMed: <https://pubmed.gov/32730619>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- Quintana-Castanedo L, Feito-Rodriguez M, Valero-Lopez I, Chiloeches-Fernandez C, Sendagorta-Cudos E, Herranz-Pinto P. **Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection.** *JAAD Case Rep.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32352022>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2020.04.026>
- Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. **Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection.** *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 11:e204916. PubMed: <https://pubmed.gov/32915194>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916>
- Rauch A, Dupont A, Goutay J, et al. **Endotheliopathy is induced by plasma from critically-ill patients and associated with organ failure in severe COVID-19.** *Circulation.* 2020 Sep 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32970476>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050907>
- Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. **Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 illness : A Population-Based Cohort Study.** *Ann Intern Med.* 2020 Nov 24:M20-4511. PubMed: <https://pubmed.gov/33226859>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-4511>
- Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. **Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection.** *Ann Intern Med.* 2020 Aug 10:L20-0845. PubMed: <https://pubmed.gov/32776781>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/L20-0845>
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. **Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.** *JAMA.* 2020 Apr 22;323(20):2052-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32320003>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J, et al. **Assessment of Acute Acral Lesions in a Case Series of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic.** *JAMA Dermatol.* 2020 Jun 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32584397>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2340>
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. **Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic.** *Lancet Psychiatry.* 2020 May 18:S2215-0366(20)30203-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32437679>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Roncon L, Zuin M, Barco S, et al. **Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis.** *Eur J Intern Med.* 2020 Sep 17:S0953-6205(20)30349-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32958372>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.006>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Rubin R. **As Their Numbers Grow, COVID-19 "Long Haulers" Stump Experts.** *JAMA.* 2020 Sep 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32965460>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17709>

- Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, et al. **Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity.** Cell. 2020 Nov 12;183(4):996-1012.e19. PubMed: <https://pubmed.gov/33010815>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
- Sanchez A, Sohler P, Benganem S, et al. **Digitate Papulosquamous Eruption Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.** JAMA Dermatol. 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352486>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1704>
- Sheppard JP, Nicholson B, Lee J, et al. **The association between blood pressure control and Coronavirus Disease 2019 outcomes in 45,418 symptomatic patients with hypertension: An observational cohort study.** Hypertension. 2020 Dec 16. PubMed: <https://pubmed.gov/33325240>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16472>
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** Crit Care. 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: <https://pubmed.gov/32188484>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
- Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. **Neuropathological Features of Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):989-992. PubMed: <https://pubmed.gov/32530583>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. **COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure.** Thromb Haemost. 2020 Apr 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32316063>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
- Stafford N. **Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. **Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 19;69(24):759-765. PubMed: <https://pubmed.gov/32555134>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
- Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. **The Spectrum of Cardiac Manifestations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - a Systematic Echocardiographic Study.** Circulation. 2020 May 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32469253>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971>
- Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. **Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes.** Nature. 2020 Aug 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32846427>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
- Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. **Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes.** Nature August 26, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
- Tan T, Khoo B, Mills EG, et al. **Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19.** Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Aug;8(8):659-660. PubMed: <https://pubmed.gov/32563278>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30216-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30216-3)
- Tatu AL, Nadasdy T, Bujoreanu FC. **Familial Clustering of COVID-19 Skin Manifestations.** Dermatol Ther. 2020 Aug 14:e14181. PubMed: <https://pubmed.gov/32794366>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/dth.14181>
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. **Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020.** MMWR 2020 Jul 31;69(30):993-998.

- PubMed: <https://pubmed.gov/32730238>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
- To KK, Hung IF, Ip JD, et al. **COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing.** Clin Infect Dis. 2020 Aug 25;ciaa1275. PubMed: <https://pubmed.gov/32840608>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. **Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2.** N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302082>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
- Tremblay D, van Gerwen M, Alsen M, et al. **Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score-matched cohort study.** Blood. 2020 May 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32462179>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006941>
- van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. **Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19.** JAMA. 2020 Jul 24;324(7):1-11. PubMed: <https://pubmed.gov/32706371>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719>
- Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, et al. **Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain.** Clin Infect Dis. 2020 Sep 5;ciaa1330. PubMed: <https://pubmed.gov/32887979>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1330>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. **Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.** Lancet. 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30937-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32325026>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Velez JCQ, Caza T, Larsen CP. **COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19.** Nat Rev Nephrol. 2020 Oct;16(10):565-567. PubMed: <https://pubmed.gov/32753739>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0332-3>
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. **Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32240634>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L, et al. **Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe - preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020.** Euro Surveill. 2020 Jul;25(26):2001214. PubMed: <https://pubmed.gov/32643601>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.26.2001214>
- Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. **Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia.** Sci Rep. 2016 Oct 24;6:35839. PubMed: <https://pubmed.gov/27775012>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/srep35839>
- Wadhwa RK, Wadhwa P, Gaba P, et al. **Variation in COVID-19 Hospitalizations and Deaths Across New York City Boroughs.** JAMA. 2020 Jun 2;323(21):2192-2195. PubMed: <https://pubmed.gov/32347898>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7197>
- Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Maticic C. **A rampage through the body.** Science. 2020 Apr 24;368(6489):356-360. PubMed: <https://pubmed.gov/32327580>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.368.6489.356>
- Wang Y, Tong J, Qin Y, et al. **Characterization of an asymptomatic cohort of SARS-CoV-2 infected individuals outside of Wuhan, China.** Clin Infect Dis. 2020 May 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32442265>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa629>
- Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. **Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study.** Ann Intern Med. 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32374815>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. **Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY.** Nature. 2020 Aug;584(7821):430-436. PubMed: <https://pubmed.gov/32640463>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>

- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** *Nature.* 2020 May;581(7809):465-469. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu JT, Leung K, Bushman M, et al. **Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China.** *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):506-510. PubMed: <https://pubmed.gov/32284616>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>
- Wu P, Duan F, Luo C, et al. **Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.** *JAMA Ophthalmol.* 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: <https://pubmed.gov/32232433>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** *JAMA.* 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence.** *J Med Virol.* 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32270882>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
- Xu P, Zhou Q, Xu J. **Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients.** *Ann Hematol.* 2020 Apr 15. pii: 10.1007/s00277-020-04019-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32296910>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
- Yadav DK, Singh A, Zhang Q, et al. **Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis.** *Gut.* 2020 Jul 15;gutjnl-2020-322072. PubMed: <https://pubmed.gov/32669289>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>
- Yadav AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. **Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model.** *Lancet Digit Health.* 2020 Oct;2(10):e516-e525. PubMed: <https://pubmed.gov/32984797>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30217-X)
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. **Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms.** *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Apr 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32279441>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
- Yehia BR, Winegar A, Fogel R, et al. **Association of Race With Mortality Among Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at 92 US Hospitals.** *JAMA Netw Open.* 2020 Aug 3;3(8):e2018039. PubMed: <https://pubmed.gov/32809033>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18039>
- Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, et al. **Long-term consequences of COVID-19: research needs.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct;20(10):1115-1117. PubMed: <https://pubmed.gov/32888409>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5)
- Yousefzadegan S, Rezaei N. **Case Report: Death Due to Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Three Brothers.** *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32277694>. Full-text: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0240>
- Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: <https://pubmed.gov/32266381>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398>
- Zhan M, Qin Y, Xue X, Zhu S. **Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294342>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005696>
- Zhang P, Li J, Liu H, et al. **Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study.** *Bone Res.* 2020 Feb 14;8:8. PubMed: <https://pubmed.gov/32128276>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>
- Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. **Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19.** *Nature.* 2020 May 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32434211>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>

- Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. **Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery.** *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100463. PubMed: <https://pubmed.gov/32838236>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou J, Li C, Liu X, et al. **Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2.** *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1077-1083. PubMed: <https://pubmed.gov/32405028>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0912-6>
- Zong X, Gu Y, Yu H, Li Z, Wang Y. **Thrombocytopenia Is Associated with COVID-19 Severity and Outcome: An Updated Meta-Analysis of 5637 Patients with Multiple Outcomes.** *Lab Med*. 2020 Sep 15:lmaa067. PubMed: <https://pubmed.gov/32929506>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/labmed/lmaa067>
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. **Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review.** *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):1018-1027. PubMed: <https://pubmed.gov/32469387>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>

8. Terapia

Christian Hoffmann

Addendum 22 novembre

Il 21 novembre, la FDA ha rilasciato un'autorizzazione d'emergenza per l'uso di **casirivimab** (REGN10933) e **imdevimab** (REGN10987) (vedi pagina 316) da somministrare insieme **per il trattamento della COVID-19 da lieve a moderata** in pazienti di 12 anni o più (di almeno 40 kg di peso) e che sono ad alto rischio di progredire verso la COVID-19 grave (65 anni o più o alcune condizioni mediche croniche). Entrambi gli anticorpi **non** sono **autorizzati** per i pazienti ricoverati in ospedale a causa della COVID-19 o che necessitano di una terapia con ossigeno a causa della COVID-19.

Addendum 20 novembre

L'OMS ha emesso una raccomandazione condizionale contro l'uso del remdesivir (marchio: Veklury) nei pazienti ospedalizzati, indipendentemente dalla gravità della malattia, poiché attualmente non vi sono prove che il remdesivir migliori la sopravvivenza e altri esiti in questi pazienti. Le prove di oltre 7000 pazienti in 4 studi suggeriscono che non ci sono effetti importanti sulla mortalità, sulla necessità di ventilazione meccanica, sul tempo necessario per il miglioramento clinico e su altri esiti importanti per il paziente.

OMS 20201120. **L'OMS raccomanda di non utilizzare il remdesivir nei pazienti affetti da COVID-19.** OMS 2020, pubblicato il 20 novembre. Testo integrale: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>

Addendum 15 novembre

Il 9 novembre, la FDA ha rilasciato un'autorizzazione all'uso d'emergenza (EUA) per l'anticorpo monoclonale in fase di sperimentazione **bamlanivimab** (vedi pagina 317) per il **trattamento della COVID-19 da lieve a moderata** in pazienti di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 chilogrammi e che sono ad alto rischio di progredire verso la COVID-19 grave e/o di essere ricoverati in ospedale (65 anni o più, o alcune condizioni mediche croniche). Bamlanivimab non è **autorizzato** per i pazienti ricoverati a causa della COVID-19 o che necessitano di una terapia con ossigeno a causa della COVID-19.

* * *

[1 novembre] Guardiamo in faccia la realtà: all'inizio della seconda ondata pandemica, abbiamo alcuni steroidi che hanno dimostrato di ridurre la mortalità nei pazienti con COVID-19 grave (vedi *Corticosteroidi*, pagina 323); e poi abbiamo un farmaco, il remdesivir (Veklury®), che ha avuto un beneficio marginale in uno studio sponsorizzato dall'azienda (Beigel 2020). Questo è l'armamentario di trattamento COVID-19 a partire da ottobre 2020.

Così, nelle prossime 35 pagine si parlerà di molti farmaci che finora non hanno mostrato alcun effetto. Allora perché leggere questo capitolo? Perché i medici hanno bisogno di conoscere lo stato dell'arte - anche lo "stato-non-arte". I medici devono sapere perché le sostanze non hanno mostrato alcun effetto e perché ci possono essere ancora idee nuove, innovative e creative; perché il medico anziano è stato meno entusiasta del tocilizumab nelle ultime settimane e perché il diabetico di 89 anni del reparto 1 è ancora affetto da remdesivir e famotidina; e perché la terapia al plasma non ha funzionato nella donna obesa di 51 anni morta nel reparto 2.

Si spera che entro pochi mesi questo capitolo contenga solo dieci pagine. Abbiamo bisogno di un solo farmaco buono (o, per quel che conta, di cinque farmaci). Un solo farmaco che non deve nemmeno essere perfetto, ma che potrebbe cambiare le carte in tavola in questa pandemia (forse anche di più e anche prima di un vaccino) perché è abbastanza buono per evitare che la gente si ammali gravemente. Un farmaco per declassare la SARS-CoV-2 al rango dei loro stupidi fratelli freddi comuni stagionali a cui nessuno era veramente interessato negli ultimi decenni (tranne Christian Drosten).

L'attività di ricerca è immensa. Un breve sguardo a [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) illustra gli sforzi in corso: il 18 aprile la piattaforma ha elencato 657 studi, con 284 di reclutamento, di cui 121 in studi [clinici](#) randomizzati di Fase III (RCT). Il 14 ottobre questi numeri sono saliti a 3.598, 1.880 e 230. Purtroppo, molti studi escludono i pazienti più bisognosi: gli anziani. Una richiesta di dati di [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) dell'8 giugno ha rivelato che 206/674 (31%) gli studi interventistici COVID-19 avevano un criterio di esclusione dell'età superiore. L'esclusione mediana dell'età superiore era di 75 anni. L'esclusione dei pazienti più anziani aumenta drasticamente il rischio di popolazioni di trial non rappresentative rispetto alle loro controparti reali (Abi Jaoude 2020).

Sono in corso di valutazione diversi approcci terapeutici: i composti antivirali che inibiscono i sistemi enzimatici, quelli che inibiscono l'ingresso della SARS-CoV-2 nella cellula e, infine, le terapie immunitarie, tra cui il plasma convalescente e gli anticorpi monoclonali. Alcuni modulatori immunitari possono migliorare il sistema immunitario, altri dovrebbero ridurre la tempesta

di citochine e i danni polmonari associati che si vedono nei casi più gravi. In questo capitolo parleremo degli agenti più promettenti (quelli per i quali sono disponibili almeno un po' di dati clinici). Non menzioneremo tutti i composti che possono funzionare nelle linee cellulari o che sono stati proposti da modelli di screening virtuali. Ne dimenticheremo anche alcuni.

Nelle pagine seguenti saranno discussi i seguenti agenti:

1. **Inibitori della sintesi di RNA virale**

Inibitori RdRp	Remdesivir, favipiravir, sofosbuvir
Inibitori della proteasi	Lopinavir/r

2. **Altri agenti antivirali**

Varie	APN1, Camostat, Umifenovir Idrossico/cloroquina
-------	--

3. **Anticorpi**

Anticorpi monoclonali	REGN-CoV-2, altri mAbs
Plasma convalescente	

4. **Modulatori immuni**

Corticosteroidi	Desametasone, idrocortisone
Interferenze	IFN- α 2b, IFN- β
Inibitori JAK	Baricitinib, ruxolitinib
Bloccanti citochine e terapie anti-complemento	Anakinra, canakinumab, infliximab, mavrilimumab, tocilizumab, siltuximab, sarilumab, vilobelimumab

5. **Vari trattamenti** (con meccanismi d'azione sconosciuti o non provati)

Acalabrutinib, ibrutinib, colchicina, famotidina, G-CSF, iloprost

Quindi godetevi la lettura delle pagine seguenti. La maggior parte delle opzioni sono inefficaci (e alla fine, pagina 335, vi daremo alcune brevi raccomandazioni).

1. Inibitori della sintesi dell'RNA virale

SARS-CoV-2 è un betacoronavirus RNA a singolo filamento. I potenziali bersagli sono alcune proteine non strutturali come la proteasi, l'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp) e l'elicasi, così come le proteine accessorie. I coronavirus non utilizzano la trascrittasi inversa. C'è solo un totale di 82% di identità

genetica tra la SARS-CoV e la SARS-CoV-2. Tuttavia, l'omologia genetica straordinariamente elevata per uno degli enzimi chiave, l'RdRp che raggiunge circa il 96%, suggerisce che le sostanze efficaci per la SARS possono essere efficaci anche per la COVID-19.

Inibitori RdRp

Remdesivir (Veklury®)

Remdesivir (RDV) è un analogo nucleotide e il prodotto di un nucleoside di adenosina C che incorpora in catene di RNA virali nascenti, con conseguente terminazione prematura. Ha ricevuto una "Emergency Use Authorisation" dalla FDA a maggio e una cosiddetta autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dall'EMA a luglio.

Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che remdesivir ha un'ampia attività anti-CoV inibendo RdRp nelle colture di cellule epiteliali delle vie aeree, anche a concentrazioni submicromolari. Questa inibizione RdRp funziona in macachi rhesus (Williamson 2020). La sostanza è molto simile al tenofovir alafenamide, un altro analogo nucleotidico utilizzato nella terapia dell'HIV. Remdesivir è stato originariamente sviluppato da Gilead Sciences per il trattamento del virus Ebola, ma è stato successivamente abbandonato, dopo risultati deludenti in un grande studio clinico randomizzato (Mulangu 2019). La resistenza al remdesivir nella SARS è stata generata in coltura cellulare, ma è stata difficile da selezionare e apparentemente compromessa la forma fisica e la virulenza virale. Tuttavia, esiste un case report che descrive il verificarsi di una mutazione nel gene RdRp (D484Y) a seguito del fallimento del remdesivir (Martinot 2020). I modelli animali suggeriscono che un'infusione una volta al giorno di 10 mg/kg di remdesivir può essere sufficiente per il trattamento; mancano ancora dati farmacocinetici per l'uomo.

La sicurezza è stata dimostrata nel processo Ebola. Negli studi di Fase III su COVID-19, una dose iniziale di 200 mg è stata iniziata il primo giorno, simile agli studi di Ebola, seguita da 100 mg per altri 4-9 giorni. Gli studi chiave sono elencati qui:

- Programma di uso compassionevole: si è trattato di una coorte frammentaria (Grein 2020) su alcuni pazienti (sono stati analizzati solo 53/61 pazienti) con gravità variabile della malattia. Alcuni sono migliorati, altri no: rumore casuale. Crediamo, per una serie di ragioni, che questa serie di casi pubblicata sul New England Journal of Medicine sia un racconto ammonitore per "la scienza che va di fretta", suscitando false aspettative. Sarebbe stato forse preferibile rimandare la pubblicazione (Hoffmann 2020).

- NCT04257656: Questo RCT multicentrico in dieci ospedali di Hubei (Wang 2020) ha randomizzato un totale di 237 pazienti con polmonite, saturazione di ossigeno del 94% o inferiore sull'aria ambiente ed entro 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi per ricevere 10 giorni di singole infusioni o placebo. Il miglioramento clinico è stato definito come il numero di giorni fino al punto di un declino di due livelli su una scala clinica a sei punti (da 1 = dimesso a 6 = morte). I pazienti avevano 65 anni (IQR 56-71) e molti sono stati trattati con lopinavir (28%) e corticosteroidi. La sperimentazione non ha raggiunto la dimensione del campione predeterminato perché l'epidemia è stata portata sotto controllo in Cina. Tuttavia, il remdesivir non è stato associato ad una differenza temporale al miglioramento clinico. Il 28° giorno la mortalità è stata del 14% contro il 13%. Da notare che la carica virale è diminuita in modo simile in entrambi i gruppi. Alcuni pazienti con remdesivir avevano interrotto prematuramente il dosaggio a causa di eventi avversi (12% contro 5%, principalmente sintomi gastrointestinali e aumenti degli enzimi epatici). Il messaggio positivo di questo studio è che il tempo di recupero è stato "numericamente" più breve nel gruppo remdesivir, in particolare nei pazienti trattati entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi.
- SEMPLICE 1: in questo RCT randomizzato, a marchio aperto, in 397 pazienti ospedalizzati con COVID-19 grave e che non richiedono IMV, il miglioramento clinico al 14° giorno era del 64% con 5 giorni e del 54% con 10 giorni di remdesivir (Goldman 2020). Dopo l'aggiustamento per (significativi) squilibri di base nella gravità della malattia, gli esiti sono stati simili. Gli eventi avversi più comuni sono stati nausea (9%), peggioramento dell'insufficienza respiratoria (8%), elevato livello di ALT (7%) e costipazione (7%). Poiché lo studio non disponeva di un controllo placebo, non si è trattato di un test di efficacia per il remdesivir. Una fase di espansione arruolerà altri 5.600 (!) pazienti in tutto il mondo.
- Il secondo studio open-label SIMPLE, NCT04292730 (GS-US-540-5774), ha valutato l'efficacia di due regimi remdesivir rispetto allo standard di cura (SOC) in 584 pazienti ospedalizzati con COVID-19 moderato, rispetto allo stato clinico valutato da una scala ordinale a 7 punti al giorno 11. La distribuzione dello stato clinico è stata significativamente migliore per coloro che sono stati randomizzati a un corso di remdesivir di 5 giorni rispetto a quelli randomizzati al SOC (Spinner 2020). Secondo gli autori, tuttavia, questa "differenza era di importanza clinica incerta". La differenza per coloro che sono stati randomizzati a un ciclo di 10 giorni (durata media del trattamento, 6 giorni) rispetto allo standard di cura non era significativa. Al giorno 28, 9 pazienti erano morti: 2 (1%) e 3 (2%) nei gruppi remdesivir

a 5 e 10 giorni, e 4 (2%) nel gruppo SOC, rispettivamente. Nausea (10% vs 3%), ipopotassiemia (6% vs 2%) e cefalea (5% vs 3%) erano più frequenti tra i pazienti trattati con remdesivir, rispetto al SOC.

- ACTT (Prova di trattamento adattativo COVID-19): La conclusione del rapporto finale per questo RCT in doppio cieco che aveva randomizzato 1.062 pazienti in tutto il mondo, è stata notevolmente breve: il remdesivir “è stato superiore al placebo nel ridurre i tempi di recupero negli adulti che sono stati ricoverati con COVID-19 e hanno avuto evidenza di infezione delle vie respiratorie inferiori” (Beigel 2020). Il tempo medio di recupero è stato di 10 contro 15 giorni. Su una scala ordinale di otto categorie, i pazienti che hanno ricevuto remdesivir avevano maggiori probabilità di migliorare al quindicesimo giorno. Il beneficio nel recupero persisteva quando l’aggiustamento è stato fatto per l’uso di glucocorticoidi. Le stime di Kaplan-Meier sulla mortalità erano del 6,7% con remdesivir e dell’11,9% con placebo al quindicesimo giorno. Sono stati riportati eventi avversi gravi in 131 dei 532 pazienti che hanno ricevuto remdesivir (24,6%) e in 163 dei 516 pazienti che hanno ricevuto placebo (31,6%).
- Consorzio OMS per la sperimentazione solidale 2020: Non ancora peer review, ma importante: In SOLIDARIETÀ, 11.266 adulti (405 ospedali in 30 paesi) sono stati randomizzati, con 2750 assegnati al remdesivir, 954 HCQ, 1411 lopinavir/r, 651 interferone più lopinavir/r, 1412 solo interferone, e 4088 nessun farmaco da studio. La mortalità a 28 giorni di Kaplan-Meier è stata del 12%. Nessun farmaco da studio ha ridotto in modo definitivo la mortalità (in pazienti non ventilati o in qualsiasi altro sottogruppo di caratteristiche di ingresso), l’inizio della ventilazione o la durata del ricovero in ospedale.

Cosa viene dopo? Sono in corso diverse altre prove. Aspettiamo i risultati, prima di gettare remdesivir nella discarica. Secondo una recente revisione, il remdesivir (5 giorni) dovrebbe essere considerato prioritario per i pazienti ospedalizzati che necessitano di ossigeno supplementare a basso flusso poiché sembra che questi pazienti ne traggano il massimo beneficio (Davis 2020). I dati supportano anche un certo beneficio nei pazienti ospedalizzati che respirano aria ambiente (se c’è un’adeguata fornitura di farmaci). I dati attuali NON suggeriscono benefici per coloro che richiedono ossigeno ad alto flusso o ventilazione meccanica (non invasiva o invasiva). È diventato “chiaro che il trattamento con un farmaco antivirale da solo non sarà probabilmente sufficiente per tutti i pazienti” (Beigel 2020).

Da notare che sono state pubblicate alcune nuove idee sul remdesivir come terapia inalatoria (Contini 2020). L’instillazione locale o l’aerosol nella prima

fase dell'infezione, sia in pazienti asintomatici ma rinofaringei positivi al tampone, insieme a gargarismi orali antisettici-antivirali e collirio povidone-iodico per congiuntiva attaccherebbe il virus direttamente attraverso i recettori a cui si lega, diminuendo significativamente la replicazione virale e il rischio di COVID-19 grave. Gilead sta lavorando su questo (sapendo che "le prime infusioni endovenose" non sono fattibili).

Favipiravir

Favipiravir è un altro ampio inibitore antivirale della RdRp che è stato approvato per l'influenza in Giappone (ma non è mai stato immesso sul mercato) e in altri paesi. Favipiravir è convertito in una forma attiva intracellulare e riconosciuto come substrato dalla RNA polimerasi virale, agendo come un terminatore a catena e quindi inibendo l'attività della RNA polimerasi (Delang 2018). In assenza di dati scientifici, favipiravir ha ottenuto l'approvazione quinquennale in Cina con il nome commerciale Favilavir® (in Europa: Avigan®). Si raccomanda una dose di carico di 2400 mg BID, seguita da una dose di mantenimento di 1200-1800 mg QD. Tuttavia, in 7 pazienti con COVID-19 grave, la concentrazione di favipiravir a trogolo era molto inferiore a quella dei soggetti sani in un precedente studio clinico (Irie 2020). Devono essere prese in considerazione le potenziali interazioni farmaco-farmaci (DDI). Poiché il farmaco genitore subisce il metabolismo nel fegato principalmente da aldeide ossidasi (AO), ci si aspetta che potenti inibitori AO come la cimetidina, l'amlopidina o l'amitriptilina causino DDI rilevanti (revisione: Du 2020). Alcuni incoraggianti risultati preliminari in 340 pazienti con COVID-19 sono stati riportati da Wuhan e Shenzhen (Bryner 2020).

- Un primo RCT a marchio aperto pubblicato il 26 marzo (Chen 2020) è stato condotto in 3 ospedali in Cina, confrontando arbidol e favipiravir in 236 pazienti con polmonite. L'esito primario è stato il tasso di recupero clinico a 7 giorni (recupero di febbre, frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno e tosse). Nei pazienti "ordinari" COVID-19 (non critici), i tassi di recupero sono stati del 56% con arbidol (n = 111) e del 71% (n = 98) con favipiravir (p = 0,02), che è stato ben tollerato, ad eccezione di alcuni livelli elevati di acido urico nel siero. Tuttavia, non è ancora chiaro se questi risultati sorprendenti siano credibili. In tutta la popolazione dello studio non si è vista alcuna differenza. Molti casi non sono stati confermati dalla PCR. Ci sono stati anche squilibri tra sottogruppi di pazienti "ordinari".
- Nessun effetto della clearance virale è stato trovato in RCT su 69 pazienti con COVID-19 da asintomatico a lieve, che sono stati assegnati in modo casuale alla terapia del favipiravir precoce o tardiva (stesso regime a partire dal 1° giorno o dal 6° giorno). La clearance virale si è verificata entro 6

giorni nel 67% e nel 56% dei casi. Su 30 pazienti che avevano la febbre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) il primo giorno, il tempo di assenza della febbre è stato di 2,1 giorni e 3,2 giorni (aHR, 1,88; 95% CI 0,81-4,35). Durante la terapia, l'84% ha sviluppato un'iperuricemia transitoria. Durante lo studio di 28 giorni (Doi 2020) non si è verificata né progressione della malattia né morte in nessuno dei pazienti di entrambi i gruppi di trattamento.

- Nella fase pilota di uno studio clinico di Fase II/III, 60 pazienti ospedalizzati con polmonite COVID-19 sono stati randomizzati in due diversi gruppi di dosaggio o standard di cura (Ivashchenko 2020). Favipiravir ha permesso la clearance virale della SARS-CoV-2 nel 62,5% dei pazienti entro 4 giorni ed è stato sicuro e ben tollerato. La percentuale di pazienti che ha ottenuto una PCR negativa al 5° giorno su entrambi i regimi di dosaggio è stata doppia rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,05$).

Altri inibitori RdRp: sofosbuvir, galidesivir

Sono stati discussi anche altri composti inibitori dell'RdRp. Sofosbuvir è un inibitore della polimerasi che viene utilizzato anche come agente ad azione diretta nell'epatite C. Di solito è ben tollerato. Studi di modellazione hanno dimostrato che sofosbuvir potrebbe anche inibire l'RdRp facendo concorrenza ai nucleotidi fisiologici per il sito attivo dell'RdRp (Elfiky 2020). Sofosbuvir potrebbe essere combinato con HCV PI. Il primo studio randomizzato controllato in pazienti adulti ricoverati con COVID-19 in Iran per valutare l'efficacia e la sicurezza dei due farmaci per l'HCV sofosbuvir e daclatasvir in combinazione con la ribavirina (SDR) ha confrontato questi farmaci con gli standard di cura (Abbaspour Kasgari 2020). Anche se ci sono state tendenze a favore del braccio SDR per il recupero e la riduzione dei tassi di mortalità, la sperimentazione è stata troppo piccola per trarre conclusioni definitive. Inoltre, c'era uno squilibrio nelle caratteristiche di base tra i bracci.

Galidesivir è un inibitore della polimerasi dell'RNA nucleosidico con attività ad ampio spettro *in vitro* contro più di 20 virus RNA in nove diverse famiglie, tra cui coronavirus e altre famiglie virali. E' in corso uno studio clinico finanziato dal NIAID, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare la sicurezza, l'impatto clinico e gli effetti antivirali del galidesivir nei pazienti con COVID-19. Da notare che il farmaco funziona anche contro la Zika: nello studio qui presentato, il dosaggio del galidesivir nei macachi del Rhesus era sicuro e offriva una protezione post-esposizione contro l'infezione da virus Zika (Lim 2020).

Inibitori della proteasi (PI)

Un promettente bersaglio farmacologico è la proteasi virale principale Mpro, che svolge un ruolo chiave nella replicazione virale e nella trascrizione. Alcuni PI dell'HIV sono stati ampiamente studiati in pazienti affetti da COVID-19.

Lopinavir

Si ritiene che il Lopinavir/r inibisca la proteasi a 3 chimotripsina simile alla proteasi dei coronavirus. Per ottenere livelli plasmatici adeguati, deve essere potenziato con un altro PI HIV chiamato ritonavir (di solito indicato con “/r”: lopinavir/r). A causa di alcuni studi non controllati nella SARS e nella MERS, il lopinavir/r è stato ampiamente utilizzato nei primi mesi, nonostante la mancanza di prove. In uno studio retrospettivo iniziale su 280 casi, l'inizio precoce di lopinavir/r e/o ribavirina ha mostrato alcuni benefici (Wu 2020).

- Il primo RCT a marchio aperto in 199 adulti ospedalizzati con COVID-19 grave non ha trovato alcun beneficio clinico oltre lo standard di cura nei pazienti che ricevono il farmaco da 10 a 17 giorni dopo l'inizio della malattia (Cao 2020). Non c'è stato alcun effetto percepibile sulla dispersione virale.
- Un RCT di fase II, multicentrico, a marchio aperto, proveniente da Hong Kong, ha randomizzato 127 pazienti con COVID-19 (mediana a 5 giorni dall'insorgenza del sintomo) per ricevere solo lopinavir/r o una tripla combinazione composta da lopinavir/r, ribavirina e interferone (Hung 2020). I risultati indicano che la combinazione tripla può essere benefica se iniziata precocemente (vedi sotto, interferone). Poiché non esisteva un gruppo di controllo privo di lopinavir/r, questo studio non dimostra l'efficacia del lopinavir/r.
- Dopo che il 29 giugno 2020 sono stati resi pubblici i risultati preliminari, ci troviamo ora di fronte al documento completo sul braccio lopinavir/r nel processo RECOVERY: In 1.616 pazienti ricoverati in ospedale che sono stati assegnati a caso per ricevere il lopinavir/r (3.424 pazienti hanno ricevuto le cure abituali), il lopinavir/r non ha avuto alcun beneficio. Complessivamente, 374 (23%) pazienti assegnati a lopinavir/r e 767 (22%) pazienti assegnati alle cure abituali sono morti entro 28 giorni. I risultati sono stati coerenti in tutti i sottogruppi predefiniti. Non sono state riscontrate differenze significative nel tempo fino alla dimissione dall'ospedale da vivi (mediana di 11 giorni in entrambi i gruppi) o nella percentuale di pazienti dimessi dall'ospedale da vivi entro 28 giorni. Anche se i gruppi di lopinavir/r, desametasone e idrossiclorochina sono stati interrotti, lo studio RE-

COVERY continua a studiare gli effetti di azitromicina, tocilizumab, plasma convalescente e REGN-CoV2.

Almeno due studi hanno suggerito che la farmacocinetica di lopinavir nei pazienti affetti da COVID-19 può differire da quella dei pazienti affetti da HIV. In entrambi gli studi sono state osservate concentrazioni molto elevate, che superano di 2-3 volte quelle dei pazienti sieropositivi (Schoergenhofer 2020, Gregoire 2020). Tuttavia, le concentrazioni di lopinavir non legato alla proteina ottenute con l'attuale dosaggio dell'HIV sono probabilmente ancora troppo basse per inibire la replicazione della SARS-CoV-2. L'EC50 per l'HIV è molto più basso rispetto alla SARS-CoV-2. Resta da vedere se questi livelli saranno sufficienti per il trattamento (precedente) di casi lievi o come profilassi post-esposizione.

Altri PI

Per un altro PI HIV, darunavir, non ci sono prove, né da esperimenti cellulari né da osservazioni cliniche, che il farmaco abbia un effetto profilattico (De Meyer 2020).

Si spera che la caratterizzazione farmacocinetica della struttura cristallina della proteasi principale SARS-CoV-2, recentemente pubblicata, possa portare alla progettazione di inibitori della proteasi ottimizzati. Lo screening virtuale dei farmaci per l'identificazione di nuovi farmaci che portano alla proteasi target, che svolge un ruolo fondamentale nel mediare la replicazione virale e la trascrizione, ha già identificato diversi composti. Sei composti hanno inibito M(pro) con valori IC50 che vanno da 0,67 a 21,4 μ M, tra cui due farmaci approvati, il disulfiram e il carmofur (un analogo della pirimidina usato come agente antineoplastico) (Jin 2020). Altri sono in fase di sviluppo ma ancora preclinici (Dai 2020).

2. Vari agenti antivirali

La maggior parte dei coronavirus si attaccano ai recettori cellulari attraverso il loro picco (S) proteina. Entro poche settimane dalla scoperta della SARS-CoV-2, diversi gruppi hanno chiarito l'ingresso del virus nella cellula bersaglio (Hoffmann 2020, Zhou 2020). Simile alla SARS-CoV, la SARS-CoV-2 utilizza l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) come recettore chiave, una proteina superficiale che si trova in vari organi e sulle cellule epiteliali alveolari AT2 del polmone. L'affinità per questo recettore ACE2 sembra essere superiore con la SARS-CoV-2 rispetto ad altri coronavirus. L'ipotesi che gli ACE-inibitori promuovano gravi decorsi di COVID-19 attraverso una maggiore

espressione del recettore ACE2 rimane non dimostrata (vedi capitolo *Presentazione clinica*, pagina 247).

ACE2 ricombinante solubile nell'uomo (APN01)

HrsACE2 è un candidato terapeutico che neutralizza l'infezione fungendo da esca. Può agire legando la proteina del picco virale (neutralizzando così la SARS-CoV-2) e interferendo con il sistema renina-angiotensina. APN01 ha dimostrato di essere sicuro e ben tollerato in un totale di 89 volontari sani e pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (IPA) e ARDS in studi clinici di Fase I e Fase II precedentemente completati. È stato sviluppato da APEIRON, un'azienda biotecnologica privata europea con sede a Vienna, Austria. C'è una relazione su un caso austriaco di una donna di 45 anni con COVID-19 gravemente malata, che è stata trattata con hrsACE2. Il virus è scomparso rapidamente dal siero e la paziente è diventata afebrile nel giro di poche ore (Zoufaly 2020). Sono in corso diversi studi di fase II/III di hrsACE2.

Camostato (Foipan®)

Oltre al legame al recettore ACE2, il priming o la scissione della proteina del picco è anche necessario per l'ingresso virale, consentendo la fusione delle membrane virali e cellulari. SARS-CoV-2 utilizza la proteasi cellulare proteasi transmembrana proteasi serina 2 (TMPRSS2). I composti che inibiscono questa proteasi possono quindi inibire l'ingresso virale (Kawase 2012). Il camostato inibitore TMPRSS2, approvato in Giappone per il trattamento della pancreatite cronica (nome commerciale Foipan®), può bloccare l'ingresso cellulare del virus SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020). I dati clinici sono in attesa. Sono in corso almeno cinque sperimentazioni, per lo più nella malattia da lieve a moderata.

Umifenovir

Umifenovir (Arbidol®) è un farmaco antivirale ad ampio spettro approvato come inibitore della fusione a membrana in Russia e in Cina per la profilassi e il trattamento dell'influenza. Le linee guida cinesi lo raccomandano per COVID-19 - secondo un comunicato stampa cinese è in grado di inibire la replicazione della SARS-CoV-2 a basse concentrazioni di 10-30 μ M (PR 2020). In un piccolo studio retrospettivo e non controllato in casi COVID-19 da lievi a moderati, 16 pazienti trattati con umifenovir 200 mg TID e lopinavir/r per via orale sono stati confrontati con 17 pazienti che avevano ricevuto lopinavir/r in monoterapia per 5-21 giorni (Deng 2020). Al 7° giorno (14° giorno) nel gruppo di combinazione, i campioni rinofaringei SARS-CoV-2 sono diventati

negativi nel 75% (94%), rispetto al 35% (53%) con la monoterapia con lopinavir/r. Le TAC toraciche sono migliorate per il 69% contro il 29%, rispettivamente. Risultati simili sono stati osservati in un'altra analisi retrospettiva (Zhu 2020). Tuttavia, non è stata fornita una chiara spiegazione per questo notevole beneficio. Un altro studio retrospettivo su 45 pazienti di un'unità di cura non intensiva a Jinyintan, in Cina, non ha mostrato alcun beneficio clinico (Lian 2020). Esiste un rapporto preliminare di uno studio randomizzato che indica un effetto più debole dell'umifenovir rispetto al favipiravir (Chen 2020).

Oseltamivir

L'oseltamivir (Tamiflu®) è un inibitore della neuraminidasi approvato per il trattamento e la profilassi dell'influenza in molti paesi. Come il lopinavir, l'oseltamivir è stato ampiamente utilizzato per l'attuale epidemia in Cina (Guan 2020). L'iniziazione subito dopo l'insorgenza dei sintomi può essere cruciale. L'oseltamivir è indicato per accompagnare la coinfezione influenzale, che è stata considerata abbastanza comune nei pazienti MERS a circa il 30% (Bleibtreu 2018). Non ci sono dati validi per COVID-19. E' più che discutibile se ci sia un effetto diretto nei pazienti influenza-negativi con polmonite COVID-19. La SARS-CoV-2 non richiede che le neuramidasi entrino nelle cellule bersaglio.

Idrossiclorochina (HCQ) e clorochina (CQ)

HCQ è un agente antinfiammatorio approvato per alcune malattie autoimmuni e per la malaria. La storia dell'HCQ nell'attuale pandemia è un esempio di come la medicina non dovrebbe funzionare. Alcuni esperimenti di laboratorio, un folle medico francese, cattivi studi incontrollati, molte voci e speranze, rapporti senza alcuna prova e un tweet entusiasta che questo aveva "una reale possibilità di essere uno dei più grandi cambiatori della storia della medicina" - centinaia di migliaia di persone hanno ricevuto un farmaco inefficace (e potenzialmente pericoloso). Inoltre, molti si sono allontanati dai test clinici di altre terapie che avrebbero richiesto loro di rinunciare ai trattamenti con HCQ. In alcuni Paesi, la frenesia dell'HCQ ha provocato gravi ritardi nell'iscrizione agli studi, sforzi confusi nell'interpretazione dei dati e ha messo in pericolo la ricerca clinica (Ledford 2020). Alcuni Paesi hanno accumulato CQ e HCQ, determinando una carenza di questi farmaci per coloro che ne hanno bisogno per le indicazioni cliniche approvate. Solo pochi mesi più tardi, ci troviamo ora di fronte a un'enorme quantità di dati che si oppongono fortemente a qualsiasi uso sia di HCQ che di CQ. Quindi, per favore, lasciamo

perdere. Completamente. Ma impariamo dalla brutta storia dell'HQC che non dovrebbe mai più accadere (Kim 2020, Ledford 2020).

Nessun beneficio clinico derivante dall'idrossiclorochina (HCQ)

- In uno studio osservazionale di New York City (Geleris 2020) su 1376 pazienti ospedalizzati, 811 hanno ricevuto HCQ (il 60% ha ricevuto anche azitromicina, A). Dopo l'aggiustamento per diversi confonditori, non c'è stata alcuna associazione significativa tra l'uso di HCQ e l'intubazione o la morte.
- Un'altra coorte retrospettiva di 1438 pazienti provenienti da 25 ospedali della regione metropolitana di New York (Rosenberg 2020), non ci sono state differenze significative nella mortalità dei pazienti che hanno ricevuto HCQ + Azitromicina (A), HCQ da solo o A da solo. L'arresto cardiaco è stato osservato in modo significativamente più probabile con HCQ + A (OR 2.13 corretto).
- Uno studio randomizzato di fase IIb in Brasile su pazienti gravi con COVID-19 è stato terminato anticipatamente (Borba 2020). Al 13° giorno di arruolamento, 6/40 pazienti (15%) del gruppo a bassa dose di CQ erano morti, rispetto ai 16/41 (39%) del gruppo ad alta dose. L'RNA virale è stato rilevato rispettivamente nel 78% e nel 76%.
- In uno studio su 251 pazienti che hanno ricevuto l'HCQ più A, il nuovo prolungamento estremo del QTc fino a > 500 ms, un marker di rischio per le torsades, si è verificato nel 23% (Chorin 2020).
- In 150 pazienti con COVID-19 prevalentemente persistente da lieve a moderata, la conversione alla PCR negativa al giorno 28 è stata simile tra HCQ e SOC (Tang 2020). Gli eventi avversi sono stati registrati più frequentemente con l'HCQ (30% vs 9%, principalmente diarrea).
- Gli adulti sintomatici, non ospedalizzati con COVID-19 confermato in laboratorio o probabile esposizione ad alto rischio sono stati randomizzati entro 4 giorni dall'insorgenza dei sintomi all'HCQ o al placebo. Tra 423 pazienti, la variazione della gravità dei sintomi nell'arco di 14 giorni non è stata diversa. A 14 giorni, il 24% che riceveva l'HCQ aveva sintomi in corso rispetto al 30% che riceveva il placebo (p = 0,21). Gli eventi avversi si sono verificati nel 43% contro il 22% (Skipper 2020).
- HCQ non funziona come profilassi. In 821 partecipanti asintomatici randomizzati per ricevere HCQ o placebo entro 4 giorni dall'esposizione, l'incidenza della SARS-CoV-2 confermata è stata del 12% con CQ e del 14% con placebo. Gli effetti collaterali sono stati più comuni (40% vs. 17%) (Boulware 2020).
- No, HCQ non funziona come profilassi, anche in HCW. Questo RCT in doppio cieco, controllato con placebo, comprendeva 132 operatori sanitari ed è stato terminato anticipatamente. Non c'è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza della SARS-CoV-2 confermata dalla PCR tra HCQ e placebo (Abella 2020).
- Infine, il RECOVERY Collaborative Group ha scoperto che tra i 1561 pazienti ospedalizzati, quelli che hanno ricevuto l'HCQ non hanno avuto una minore incidenza di decessi a 28 giorni rispetto ai 3155 che hanno ricevuto le cure abituali (27% contro il 25%).

3. Anticorpi monoclonali e plasma convalescente

Lo sviluppo di terapie di grande successo a base di anticorpi monoclonali per il cancro e i disturbi immunitari ha creato una ricchezza di competenze e capacità di produzione. Finché tutte le altre terapie falliscono o hanno solo effetti modesti, gli anticorpi monoclonali sono la speranza per il prossimo futuro. Non c'è dubbio che gli anticorpi ad alta e ampia capacità neutralizzante, molti dei quali diretti al dominio legante del recettore (RBD) della SARS-CoV-2, sono candidati promettenti per il trattamento profilattico e terapeutico. D'altra parte, questi anticorpi dovranno passare attraverso tutte le fasi dei programmi di sperimentazione clinica, il che richiederà del tempo. La sicurezza e la tollerabilità, in particolare, è una questione importante. Anche la produzione di quantità maggiori può causare problemi. Infine, c'è il problema che i mAb sono complessi e costosi da produrre, lasciando fuori la gente dei paesi poveri (Ledford 2020).

Nessun anticorpo è stato testato a fondo nell'uomo fino ad oggi. Tuttavia, alcuni sono molto promettenti. L'anticorpo-sfera COVID-19 (Amgen, AstraZeneca, Vir, Regeneron, Lilly, Adagio) sta costruendo delle partnership. Diversi mAbs sono entrati in sperimentazione clinica nell'estate del 2020. Gli studi comprenderanno il trattamento di pazienti con infezione da SARS-CoV-2, con vari gradi di malattia, per bloccare la progressione della malattia. Data la lunga emivita della maggior parte dei mAb (circa 3 settimane per le IgG1), una singola infusione dovrebbe essere sufficiente.

REGN-COV2

Gli anticorpi dati a Trump. REGN10933 si lega nella parte superiore della RBD, sovrapponendo ampiamente il sito di legame per ACE2, mentre l'epitopo per REGN10987 si trova sul lato della RBD, lontano dall'epitopo REGN10933, e ha poca o nessuna sovrapposizione con il sito di legame ACE2. La prova di principio è stata mostrata in un modello cellulare, utilizzando pseudoparticelle del virus della stomatite vescicolare che esprimono la proteina del picco SARS-CoV-2. Il trattamento simultaneo con REGN10933 e REGN10987 ha impedito la comparsa di mutanti di fuga (Baum 2020, Hansen 2020). Pertanto, questo cocktail chiamato REGN-COV2 non è stato selezionato rapidamente per i mutanti, presumibilmente perché la fuga richiederebbe l'improbabile verificarsi di una mutazione virale simultanea in due siti genetici distinti, in modo da ablatare il legame e la neutralizzazione da parte di entrambi gli anticorpi nel cocktail.

- I primi dati clinici sul REGN-COV2 (REGN10933 + REGN10987) sono stati pubblicati online il 29 settembre (non sottoposti a peer review). Regene-

ron l'ha definita "un'analisi descrittiva sui primi ~275 pazienti", derivata da un ampio programma di sviluppo clinico in corso. I pazienti adulti, non ospedalizzati con COVID-19 con insorgenza dei sintomi ≤ 7 giorni dalla randomizzazione sono stati randomizzati per ricevere singole dosi di REGN-COV2 a 2,4 g o 8 g per via endovenosa o placebo. Prima del trattamento, la sierologia è stata usata per dividere i pazienti in positivi ($n = 123$) contro negativi ($n = 113$). Come previsto, la "carica virale" nei tamponi rinofaringei (NP) era più elevata nei pazienti sieronegativi (7,18 contro 3,49 \log_{10} copie/mL). I risultati principali hanno mostrato una modesta riduzione della carica virale soprattutto nei pazienti sieronegativi e la mancanza di un rapporto numerico dose-risposta: REGN-COV2 è sembrato ridurre la carica virale per tutto il settimo giorno principalmente nei pazienti sieronegativi: la riduzione media della carica virale NP è stata di -1,98 (dose alta) e -1,89 \log_{10} copie/mL (dose bassa), rispetto a -1,38 con placebo (differenza rispetto al placebo -0,56 per entrambi i gruppi di dosaggio, $p = 0,02$). Se si includono tutti i pazienti (compresi i sieropositivi), la riduzione è stata di -1,92 e -1,64 \log_{10} copie/mL, rispetto a 1,41 con il placebo (significatività vista solo con dosi elevate). I pazienti con livelli virali di base più elevati hanno avuto una corrispondente maggiore riduzione della carica virale. Il tempo mediano per l'attenuazione dei sintomi per la popolazione complessiva (mediana) è stato di 8, 6 e 9 giorni per dose alta, bassa e placebo, rispettivamente (solo sieronegativi: 8, 6 e 13). Per quanto riguarda le visite mediche, c'è stata una riduzione numerica rispetto al placebo, ma con appena 12 visite in totale non c'è stato modo di discernere la rilevanza. La maggior parte dei pazienti non ospedalizzati si è ripresa bene a casa. Entrambe le dosi sono state ben tollerate. Le reazioni all'infusione e i gravi eventi avversi sono stati bilanciati in tutti i gruppi, non si sono verificati decessi.

Questo ha salvato la vita di Trump? Non c'è dubbio che sono necessari dati più ampi nei pazienti con malattie più gravi. Vediamo cosa succede. Una riduzione della carica virale di mezzo tronco non è impressionante, anche se può essere clinicamente rilevante. Se approvata, Regeneron distribuirà REGN-COV2 negli Stati Uniti e Roche sarà responsabile della distribuzione al di fuori degli Stati Uniti.

Altri mAbs, alcuni documenti chiave:

- Bamlanivimab (LY-CoV555) è un anticorpo monoclonale IgG1 neutralizzante (mAb) diretto contro la proteina di picco della SARS-CoV-2. L'analisi provvisoria di uno studio di Fase II in corso su 452 pazienti con COVID-19 da lieve a moderata ha mostrato un certo beneficio clinico (Chen P 2020).

Coloro che hanno ricevuto una singola dose di bamlanivimab (tre diversi dosaggi) hanno avuto meno ricoveri (1,6% contro il 6,3%) e un carico di sintomi inferiore rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo, con gli effetti più pronunciati osservati nelle coorti ad alto rischio. Tuttavia, la carica virale al giorno 11 (l'esito primario) era inferiore a quella del gruppo placebo solo tra coloro che hanno ricevuto la dose di 2800 mg.

- Il primo rapporto di un anticorpo monoclonale umano che neutralizza la SARS-CoV-2 ([Wang 2020](#)). **47D11** lega un epitopo conservato sul picco RBD spiegando la sua capacità di neutralizzare la SARS-CoV e la SARS-CoV-2 in modo incrociato, utilizzando un meccanismo indipendente dall'inibizione dei recettori. Questo anticorpo potrebbe essere utile per lo sviluppo di test di rilevamento dell'antigene e saggi sierologici che mirano alla SARS-CoV-2.
- Da 60 pazienti convalescenti, 14 potenti anticorpi neutralizzanti sono stati identificati da una sequenza di RNA a singola cellula B ad alto rendimento ([Cao 2020](#)). Il più potente, **BD-368-2**, ha mostrato un IC50 di 15 ng/mL contro la SARS-CoV-2, mostrando una forte efficacia terapeutica nei topi. L'epitopo si sovrappone al sito di legame ACE2.
- Diversi mAbs da dieci pazienti convalescenti COVID-19. Il mAb più interessante, chiamato **4A8**, ha mostrato un'elevata potenza di neutralizzazione ma non ha legato l'RBD (come la maggior parte degli altri mAb). Cryo-EM ha rivelato che l'epitopo di 4A8 sembra essere il dominio terminale N (NTD) della proteina S ([Chi 2020](#)).
- Isolamento e caratterizzazione di 206 anticorpi monoclonali specifici per RBD derivati da singole cellule B di otto individui infetti da SARS-CoV-2. Alcuni anticorpi hanno mostrato una potente attività di neutralizzazione anti-SARS-CoV-2 che si correla con la loro capacità competitiva con ACE2 per il legame con la RBD ([Ju 2020](#)).
- **CR3022** lega strettamente l'RBD e neutralizza la SARS-CoV-2 ([Huo 2020](#)). L'epitopo altamente conservato, che stabilizza la struttura, è inaccessibile nello Spike di prefusione, suggerendo che il legame del CR3022 facilita la conversione allo stato di fusione incompetente post-fusione. Il meccanismo di neutralizzazione è nuovo e non è stato visto per i coronavirus.
- **H014** neutralizza gli pseudovirus SARS-CoV-2 e SARS-CoV e gli pseudovirus SARS-CoV-2 autentici a livello nanomolare impegnando il dominio di legame del recettore S. Nel modello di mouse hACE2, H014 ha impedito la patologia polmonare. H014 sembra impedire l'attaccamento della SARS-CoV-2 ai suoi recettori delle cellule ospiti ([Lv 2020](#)).

- Quattro anticorpi monoclonali neutralizzanti umani sono stati isolati da un paziente convalescente. **B38** e **H4** hanno bloccato il legame tra la proteina S del virus RBD e il recettore cellulare ACE2. Un test di competizione indica i loro diversi epitopi sulla RBD. In un modello murino, entrambi gli anticorpi hanno ridotto i titoli virali nei polmoni infetti. La struttura complessa RBD-B38 ha rivelato che la maggior parte dei residui sull'epitopo si sovrappone all'interfaccia di legame RBD-ACE2, spiegando l'effetto di blocco e la capacità di neutralizzazione (Wu 2020).
- Su un totale di 178 S1 e RBD che legano gli anticorpi monoclonali umani dalle cellule B della memoria di 11 pazienti recentemente recuperati, il migliore, **414-1**, ha mostrato un IC50 neutralizzante a 1,75 nM (Wan J2020). La mappatura degli epitopi ha rivelato che gli anticorpi legati a 3 diversi epitopi di RBD e l'anticorpo B 553-15 potrebbero migliorare sostanzialmente le capacità di neutralizzazione della maggior parte degli altri anticorpi neutralizzanti.
- Isolamento e caratterizzazione di due anticorpi neutralizzanti umani ultra-potenti SARS-CoV-2 (**S2E12** e **S2M11**) che sono stati identificati tra quasi 800 Abs isolati su 12 pazienti COVID-19 (Tortorici 2020). Entrambi gli nAbs proteggono i criceti dalla sfida della SARS-CoV-2. Le strutture di microscopia crio-elettronica mostrano che S2E12 e S2M11 bloccano in modo competitivo l'attacco ACE2 e che S2M11 blocca anche il picco in una conformazione chiusa mediante il riconoscimento di un epitopo quaternario che abbraccia due domini recettoriali adiacenti. I cocktail che includono S2M11, S2E12 o l'anticorpo S309 precedentemente identificato neutralizzano ampiamente un pannello di isolanti SARS-CoV-2 circolanti e attivano le funzioni effettori.
- Utilizzando un sistema rapido ad alta velocità per la scoperta di anticorpi, più di 1000 mAbs sono stati isolati da 3 donatori convalescenti mediante selezione di cellule B della memoria utilizzando le proteine ricombinanti SARS-CoV-2 S o RBD. Da notare che solo una piccola frazione è stata neutralizzata, evidenziando il valore dell'estrazione in profondità delle risposte per accedere agli Abs più potenti. RBD-nAbs che competono direttamente con ACE2 sono chiaramente i più preferiti per applicazioni profilattiche e terapeutiche, e come reagenti per definire gli epitopi nAb per il vaccino. Con questi nAB, i criceti siriani sono stati protetti dalla perdita di peso. Tuttavia, gli animali che hanno ricevuto dosi più elevate hanno anche mostrato una perdita di peso corporeo, indicando eventualmente un miglioramento della malattia mediato da anticorpi (Rogers 2020).

- Gli anticorpi dei pazienti convalescenti avevano bassi livelli di ipermutazione somatica. Studi di microscopia elettronica illustrano che la proteina di picco SARS-CoV-2 contiene più siti antigenici distinti. In totale, sono stati identificati 19 anticorpi neutralizzanti che colpiscono una gamma diversificata di siti antigenici sulla proteina S, di cui due hanno mostrato attività di neutralizzazione picomolare (molto forte!) (Brouwer 2020).
- Isolamento di 61 mAb di SARS-CoV-2-neutralizzanti da 5 pazienti ospedalizzati, tra cui 19 mAb che hanno neutralizzato la SARS-CoV-2 autentica *in vitro*, 9 dei quali hanno mostrato una potenza squisita, con concentrazioni di virus inibitori del 50% da 0,7 a 9 ng/mL (Liu 2020).
- I domini anticorpali e i frammenti come il VH (dominio variabile a catena pesante, 15 kDa) sono formati di anticorpi attraenti per i candidati terapeutici. Essi possono avere una migliore penetrazione tissutale rispetto agli anticorpi a grandezza naturale. Uno di questi VH, ab8, in un formato di fusione Fc (IgG1 umano, frammento cristallizzabile), ha mostrato una potente attività di neutralizzazione e specificità contro la SARS-CoV-2 sia *in vitro* che in topi e criceti, possibilmente potenziata dalle sue dimensioni relativamente piccole (Li 2020).

Plasma convalescente (immunizzazione passiva)

Il plasma umano convalescente (CP) potrebbe essere un'opzione rapidamente disponibile per la prevenzione e il trattamento della malattia COVID-19 quando c'è un numero sufficiente di persone che sono guarite e possono donare siero contenente immunoglobuline (Casadevall 2020). La terapia immunitaria passiva sembra essere relativamente sicura. Tuttavia, una conseguenza non intenzionale del ricevere la CP può essere che i riceventi non svilupperanno la propria immunità, mettendo a rischio la possibilità di una reinfezione. Altre questioni che devono essere affrontate nella pratica clinica (Kupferschmidt 2020) sono l'approvvigionamento di plasma (condoni normativi; il flusso di lavoro logistico può diventare una sfida) e i rischi rari ma rilevanti (lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione, in cui gli anticorpi trasferiti danneggiano i vasi sanguigni polmonari, o il sovraccarico circolatorio associato alla trasfusione). Fortunatamente, gli anticorpi che si trovano nella CP sono molto stabili. L'inattivazione del patogeno (con l'uso di psoralene e luce UV) non ha compromesso la stabilità e la capacità neutralizzante degli anticorpi specifici per la SARS-CoV-2, che sono stati conservati al 100% anche quando il plasma è stato congelato a -30°C dopo l'inattivazione del patogeno o conservato come plasma liquido per un massimo di 9 giorni (Tonnelata 2020).

L'avvertenza principale del CP è la coerenza (la concentrazione è diversa). Nel plasma di 149 pazienti raccolti in media 39 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, i titoli neutralizzanti erano estremamente variabili. La maggior parte dei plasma non conteneva alti livelli di attività neutralizzante (Robbiani 2020). Lo screening preliminare della CP può essere necessario per selezionare i donatori con alti livelli di attività neutralizzante per l'infusione nei pazienti con COVID-19 (Bradfute 2020). Sembra esserci una correlazione tra la capacità di neutralizzazione del siero e la gravità della malattia, suggerendo che la raccolta di CP dovrebbe essere limitata a quelli con sintomi da moderati a gravi (Chen 2020). Altri hanno suggerito criteri di selezione più dettagliati: 28 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi con una presentazione della malattia di febbre che dura più di 3 giorni o una temperatura corporea superiore a 38,5°C. Una selezione basata su questi criteri può garantire un'alta probabilità di raggiungere titoli sufficientemente elevati (Li 2020).

Il 26 marzo, la FDA ha approvato l'uso del plasma di pazienti in convalescenza per il trattamento di persone gravemente malate con COVID-19 (Tanne 2020). Si è trattato di una decisione notevole e i dati sono ancora scarsi. I risultati sono almeno modesti:

- Due piccoli studi pilota con 5 e 10 pazienti gravemente malati, che mostrano un rapido miglioramento del loro stato clinico (Shen 2020, Duan 2020).
- Il primo RCT è stato pubblicato a giugno (Li 2020). Purtroppo, lo studio è stato interrotto prematuramente (quando l'epidemia era sotto controllo in Cina, non è stato possibile reclutare altri pazienti) e, di conseguenza, non è stato possibile reclutarne altri. Dei 103 pazienti randomizzati, il miglioramento clinico (su una scala di gravità della malattia di 6 punti) si è verificato entro 28 giorni nel 52% contro il 43%. Non c'è stata una differenza significativa nella mortalità a 28 giorni (16% vs 24%) o nel tempo dalla randomizzazione alla dimissione. Da notare che il trattamento della CP è stato associato a un tasso di conversione negativo della PCR virale a 72 ore nell'87% del gruppo CP contro il 38% (OR, 11,39). Principali case d'accoglienza: La CP non è un proiettile d'argento e l'efficacia antivirale non porta necessariamente a una migliore sopravvivenza.
- Il secondo RCT è arrivato dall'India (Agarwal 2020). Questo RCT a marchio aperto ha studiato l'efficacia della CP negli adulti con COVID-19 moderato, assegnando 235 pazienti a due dosi di 200 ml di CP e 229 pazienti ad un braccio di controllo. La progressione verso la malattia grave o tutti causano mortalità a 28 giorni si è verificata in 44 (19%) e 41 (18%). Inoltre, il trattamento con CP non ha mostrato proprietà antinfiammatorie e non

c'erano differenze tra pazienti con e senza anticorpi neutralizzanti al basale. Limitazione principale: i titoli anticorpali nella CP prima della trasfusione non sono stati misurati perché al momento dell'inizio dello studio non erano disponibili test commerciali convalidati e affidabili.

- In uno studio retrospettivo, con un punteggio di propensione pari a quello di un caso di controllo in 39 pazienti, quelli che hanno ricevuto la CP hanno richiesto un po' meno ossigeno; i dati preliminari potrebbero suggerire un beneficio in termini di mortalità (Liu 2020).
- Rispetto ai 20 controlli abbinati con l'infezione COVID-19 grave o pericolosa per la vita, i parametri di laboratorio e respiratori sono stati migliorati in 20 pazienti dopo l'infusione di CP. Il tasso di mortalità a 7 e 14 giorni nei pazienti con CP è stato confrontato favorevolmente (Hegerova 2020). Tuttavia, questo piccolo studio non è stato randomizzato.
- Non fare troppo tardi: Su 6 pazienti con insufficienza respiratoria che hanno ricevuto plasma convalescente ad una mediana di 21 giorni dopo il primo rilevamento della perdita virale, tutti sono risultati negativi all'RNA di 3 giorni dopo l'infusione. Tuttavia, 5 alla fine sono morti (Zeng 2020).
- Dati retrospettivi non controllati su 1430 pazienti con COVID-19 grave che hanno ricevuto solo un trattamento standard, tra cui 138 pazienti che hanno ricevuto anche CP compatibile con ABO (Xia 2020). Nonostante il livello di gravità più elevato, solo 3 pazienti con CP (2,2%) sono morti, rispetto al 4,1% dei pazienti senza CP. Tuttavia, in questo studio retrospettivo non si sono potuti escludere fattori di confusione (ad esempio, assegnazioni parziali dei pazienti). Inoltre, non erano disponibili dati completi sui titoli anticorpali neutralizzanti.

4. Immunomodulatori

Mentre è più probabile che i farmaci antivirali impediscano che i casi lievi di COVID-19 diventino gravi, saranno necessarie strategie adjuvanti, soprattutto nei casi gravi. Le infezioni da coronavirus possono indurre risposte immunitarie dell'ospite eccessive e aberranti, in ultima analisi inefficaci, associate a gravi danni ai polmoni (Channappanavar 2017). Analogamente alla SARS e alla MERS, alcuni pazienti affetti da COVID-19 sviluppano la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), spesso associata a una tempesta di citochine. Questo è caratterizzato da un aumento delle concentrazioni plasmatiche di varie interleuchine, chemochine e proteine infiammatorie.

Diverse terapie specifiche per l'ospite mirano a limitare gli immensi danni causati dalla disregolazione delle reazioni pro-infiammatorie alle citochine e alle chemochine (Zumla 2020). Anche gli immunosoppressori, gli agenti bloc-

canti dell'interleuchina-1 come gli inibitori di anakinra o JAK-2 sono un'opzione (Mehta 2020). Queste terapie possono potenzialmente agire sinergicamente se combinate con antivirali. Si discute di numerosi farmaci, tra cui quelli per l'abbassamento del colesterolo, per il diabete, l'artrite, l'epilessia e il cancro, ma anche di antibiotici. Si dice che essi modulino l'autofagia, promuovano altri meccanismi immuno-effettoriali e la produzione di peptidi antimicrobici. Altri approcci immunomodulatori e altri approcci nei test clinici includono il bevacizumab, la brilacidina, la ciclosporina, il fedratinib, il fingolimod, il lenadilomide e la talidomide, il sildenafil, la teicoplanina e molti altri. Tuttavia, per la maggior parte delle strategie sono in attesa dati clinici convincenti.

Corticosteroidi

I corticosteroidi sono finora gli unici farmaci che forniscono un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti con COVID-19 grave. Durante i primi mesi della pandemia, secondo le attuali linee guida dell'OMS, gli steroidi sono stati discussi in modo controverso e non sono stati raccomandati al di fuori degli studi clinici. Con un comunicato stampa del 16 giugno 2020 che riportava i risultati della sperimentazione RECOVERY nel Regno Unito, il trattamento della COVID-19 ha subito un importante cambiamento. Nel gruppo dei desametasoni, l'incidenza di decessi era inferiore a quella del gruppo di cura abituale tra i pazienti che ricevevano una ventilazione meccanica invasiva. I risultati di RECOVERY hanno avuto un impatto enorme su altri RCT in tutto il mondo. Il valore terapeutico dei corticosteroidi è stato ora dimostrato in numerosi studi:

- **RECUPERO:** In questo studio aperto (confrontando una serie di trattamenti), i pazienti ospedalizzati sono stati randomizzati per ricevere dexametasona per via orale o endovenosa (alla dose di 6 mg una volta al giorno) per un massimo di 10 giorni o per ricevere le cure abituali da soli. Complessivamente, 482 pazienti (22,9%) del gruppo dexametasona e 1110 pazienti (25,7%) del gruppo di cura abituale sono deceduti entro 28 giorni (rapporto di tasso aggiustato in base all'età, 0,83). Il tasso di mortalità è stato inferiore tra i pazienti che hanno ricevuto una ventilazione meccanica invasiva (29,3% vs. 41,4%) e tra quelli che hanno ricevuto ossigeno senza ventilazione meccanica invasiva (23,3% vs. 26,2%), ma non tra quelli che non hanno ricevuto supporto respiratorio (17,8% vs. 14,0%).
- **REMAP-CAP (diversi paesi):** In questo RCT bayesiano, 384 pazienti sono stati randomizzati a dosi fisse ($n = 137$), dipendenti dallo shock ($n = 146$) e senza idrocortisone ($n = 101$). Il trattamento con un decorso a dose fissa di 7 giorni o con un dosaggio di idrocortisone dipendente dallo shock, rispet-

to all'assenza di idrocortisone, ha portato rispettivamente al 93% e all'80% di probabilità di superiorità per quanto riguarda le probabilità di miglioramento dei giorni di supporto degli organi liberi entro 21 giorni. Tuttavia, a causa dell'interruzione prematura della sperimentazione, nessuna strategia di trattamento ha soddisfatto i criteri prestabiliti di superiorità statistica, precludendo conclusioni definitive.

- CoDEX (Brasile). Un RCT multicentrico a marchio aperto in 299 pazienti COVID-19 (350 previsti) con ARDS da moderato a grave (Tomazini 2020). Venti mg di desametasone per via endovenosa al giorno per 5 giorni, 10 mg di desametasone al giorno per 5 giorni o fino alla dimissione in terapia intensiva, più lo standard di cura (n= 151) o il solo standard di cura (n= 148). I pazienti randomizzati al gruppo desametasone hanno avuto una media di 6,6 giorni senza ventilatore durante i primi 28 giorni contro 4,0 giorni senza ventilatore nel gruppo di cura standard (differenza, 2,26; 95% CI, 0,2-4,38; p= 0,04). Non c'è stata alcuna differenza significativa negli esiti secondari predefiniti della mortalità totale a 28 giorni, nei primi 28 giorni senza terapia intensiva, nella durata della ventilazione meccanica a 28 giorni, o nella scala ordinata a 6 punti a 15 giorni.
- CAPO CODICE: RCT multicentrico in doppio cieco, in 149 (290 previsti) pazienti in terapia intensiva (ICU) per insufficienza respiratoria acuta correlata a COVID-19 (Dequin 2020). L'esito primario, l'insuccesso del trattamento al 21° giorno, si è verificato in 32 dei 76 pazienti (42,1%) del gruppo idrocortisone rispetto a 37 dei 73 (50,7%) del gruppo placebo (p=0,29).
- Una meta-analisi prospettica dell'OMS che ha messo insieme i dati di 7 studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia dei corticosteroidi in 1703 pazienti con COVID-19 gravemente malati. I rapporti di probabilità riassuntive ad effetto fisso per l'associazione con la mortalità erano 0,64 (95% IC, 0,50-0,82; p<0,001) per il desametasone rispetto alle cure abituali o al placebo, 0,69 (95% CI, 0,43-1,12; p=0,13) per l'idrocortisone e 0,91 (95% CI, 0,29-2,87; p=0,87) per il metilprednisolone, rispettivamente. Non vi è stato alcun suggerimento di un aumento del rischio di eventi avversi gravi.
- Un altro studio con 206 pazienti ha suggerito che l'effetto dei corticosteroidi sulla dispersione virale può essere in un modo dose-risposta. Ad alto dosaggio (80 mg/d) ma non a basso dosaggio di corticosteroidi (40 mg/d) ha ritardato la dispersione virale dei pazienti con COVID-19 (Li 2020).
- I trattamenti per le malattie respiratorie, in particolare i corticosteroidi inalati (ICS) non hanno un effetto protettivo. In 148.557 persone con BPCO e 818.490 persone con asma a cui sono stati somministrati farmaci respira-

tori rilevanti nei 4 mesi precedenti la data di riferimento (1 marzo), le persone con BPCO a cui sono stati prescritti ICS erano a maggior rischio di morte per COVID-19 rispetto alle combinazioni LABA-LAMA prescritte (rettificato HR 1,39) (Schultze 2020). Rispetto a quelli prescritti solo beta agonisti ad azione breve, le persone con asma che sono stati prescritti ICS ad alte dosi erano ad un aumentato rischio di morte (1,55, 1,10-2,18]), mentre quelli a bassa o media dose non lo erano. Le analisi di sensibilità hanno mostrato che l'apparente associazione dannosa potrebbe essere spiegata da differenze relativamente piccole tra le persone a cui è stato prescritto l'ICS e quelle a cui non è stato prescritto l'ICS.

Conclusioni: L'OMS suggerisce di NON utilizzare corticosteroidi nel trattamento di pazienti con COVID-19 non grave. L'OMS raccomanda l'uso di corticosteroidi sistemici per il trattamento di pazienti con COVID-19 grave e critico (raccomandazione forte, basata su prove di certezza moderate). Tuttavia, il gruppo di esperti dell'OMS ha notato che la soglia di saturazione dell'ossigeno del 90% per definire la COVID-19 grave era arbitraria e dovrebbe essere interpretata con cautela quando viene usata per determinare quali pazienti devono essere somministrati corticosteroidi sistemici. Ad esempio, i medici devono usare il loro giudizio per determinare se una bassa saturazione di ossigeno è un segno di gravità o è normale per un dato paziente che soffre di malattia polmonare cronica. Analogamente, una saturazione superiore al 90-94% dell'aria della stanza può essere anormale se il medico sospetta che questo numero sia in calo.

Interferenze

La risposta dell'interferone (IFN) costituisce la prima linea di difesa principale contro i virus. Questa complessa strategia di difesa dell'ospite può, con un'accurata comprensione della sua biologia, essere tradotta in terapie antivirali sicure ed efficaci. In una recente revisione completa, vengono descritti i recenti progressi nella nostra comprensione delle risposte antivirali innate di tipo I e III mediate dall'IFN contro i coronavirus umani (Park 2020).

IFN può lavorare su COVID-19 se somministrato in anticipo. Diversi studi clinici stanno attualmente valutando gli interferoni sintetici somministrati prima o subito dopo l'infezione, al fine di domare il virus prima che provochi una grave malattia (breve panoramica: Wadman2020). Le osservazioni *in vitro* fanno luce sull'attività antivirale di IFN- β 1a contro la SARS-CoV-2 quando somministrato dopo l'infezione delle cellule, evidenziando la sua possibile efficacia in un setting terapeutico precoce (Clementi 2020). Nei pazienti con coronavirus come il MERS, tuttavia, gli studi sull'interferone sono stati deludenti. Nonostante gli impressionanti effetti antivirali nelle colture cellulari

(Falzarano 2013), negli studi clinici in combinazione con la ribavirina non è stato dimostrato alcun beneficio convincente (Omrani 2014). Ciononostante, l'inalazione di interferone è ancora raccomandata come opzione nelle linee guida di trattamento cinesi COVID-19. Da notare che nel grande RCT di SOLIDARIETÀ (la carta non è ancora stata sottoposta a peer-reviewing, vedi sopra) non vi è stato alcun effetto.

- Un RCT di fase II, multicentrico, a marchio aperto, proveniente da Hong Kong, ha randomizzato 127 pazienti con COVID-19 (mediana a 5 giorni dall'insorgenza del sintomo) per ricevere solo lopinavir/r o una tripla combinazione composta da lopinavir/r, ribavirina e interferone (Hung 2020). Questo studio indica che la combinazione tripla può essere benefica se iniziata precocemente. La terapia di combinazione è stata somministrata solo in pazienti con meno di 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi e consisteva di lopinavir/r, ribavirina (400 mg BID) e interferone beta-1b (1-3 dosi di 8 Mio IE a settimana). La terapia combinata ha portato ad un tempo mediano significativamente più breve per ottenere risultati negativi nel tampone rinofaringeo (7 contro 12 giorni, $p = 0,001$) e in altri campioni. Il miglioramento clinico è stato significativamente migliore, con un tempo più breve per completare l'attenuazione dei sintomi e una più breve permanenza in ospedale. Da notare che tutte le differenze sono state determinate dai 76 pazienti che hanno iniziato il trattamento meno di 7 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. In questi pazienti, sembra che l'interferone abbia fatto la differenza. Fino ad ora, questo è l'unico RCT più grande che mostra una risposta virologica di un regime farmacologico specifico.
- Uno studio di coorte multicentrico retrospettivo su 446 pazienti di COVID-19, sfruttando "le disparità di stock di farmaci" tra due centri medici di Hubei. La somministrazione precoce ≤ 5 giorni dopo l'ammissione di IFN- $\alpha 2b$ è stata associata a una riduzione della mortalità in ospedale rispetto all'assenza di IFN- $\alpha 2b$, mentre la somministrazione tardiva di IFN- $\alpha 2b$ è stata associata a un aumento della mortalità (Wang 2020).

Inibitori JAK

Diverse citochine infiammatorie che si correlano con esiti clinici avversi in COVID-19 impiegano una distinta via di segnalazione intracellulare mediata da gianochinasi (JAK). La segnalazione JAK-STAT può essere un eccellente obiettivo terapeutico (Luo 2020).

Baricitinib (Olumiant®) è un inibitore JAK approvato per l'artrite reumatoide. Utilizzando algoritmi di screening virtuali, il baricitinib è stato identificato come una sostanza in grado di inibire l'endocitosi mediata dall'ACE2

(Stebbing 2020). Come altri inibitori JAK come il fedratinib o il ruxolitinib, anche l'inibizione di segnalazione può ridurre gli effetti dell'aumento dei livelli di citochine che si vedono spesso nei pazienti con COVID-19. Ci sono alcune prove che il baricitinib potrebbe essere l'agente ottimale in questo gruppo (Richardson 2020). Altri esperti hanno sostenuto che il farmaco non sarebbe un'opzione ideale a causa del fatto che la baricitinib causa linfocitopenia, neutropenia e riattivazione virale (Praveen 2020) così come la pancreatite (Cerdeña-Contreras 2020). Esiste anche un'associazione dose-dipendente con eventi tromboembolici arteriosi e venosi (Jorgensen 2020). È possibile che le tendenze protrombotiche possano esacerbare uno stato ipercoagulabile, sottolineando l'importanza di limitare l'uso di baricitinib agli studi clinici. Diversi studi sono in corso in Italia e negli Stati Uniti, tra cui un enorme studio (ACTT-II), che mette a confronto baricitinib e remdesivir con il solo remdesivir in più di 1.000 pazienti.

- Finora, uno studio osservazionale fornisce alcune prove di un effetto sinergico di baricitinib e corticosteroidi (Rodríguez-García 2020). I pazienti con polmonite da moderata a grave SARS-CoV-2 hanno ricevuto lopinavir/r e HCQ più corticosteroidi (controlli, n=50) o corticosteroidi e baricitinib (n=62). Nei controlli, una percentuale più elevata di pazienti ha richiesto ossigeno supplementare sia alla dimissione (62% vs 26%) che un mese dopo (28% vs 13%),

Ruxolitinib (Jakavi®) è un inibitore JAK prodotto da Incyte. Viene utilizzato per mielofibrosi, policitemia vera (PCV) e alcune malattie croniche da innesto contro l'ospite in pazienti che hanno subito un trapianto di midollo osseo. Come molti dei segnali di citochine elevate attraverso Janus kinase (JAK)1/JAK2, l'inibizione di questi percorsi con ruxolitinib ha il potenziale di mitigare la tempesta di citochine associate a COVID-19 e ridurre la mortalità.

- In uno studio retrospettivo, 12/14 pazienti hanno ottenuto una riduzione significativa del "COVID-19 Inflammation Score" con un miglioramento clinico sostenuto in 11/14 pazienti (La Rosée 2020). Il trattamento è stato sicuro con alcuni segnali di efficacia per prevenire o superare il fallimento multiorgano. È stata avviata una fase II di RCT (NCT04338958).

Bloccanti citochine e terapie anticomplemento

L'ipotesi che l'attenuazione della tempesta di citochine con terapie antinfiammatorie dirette a ridurre l'interleuchina 6 (IL-6), IL-1, o anche il fattore di necrosi tumorale TNF alfa potrebbe essere benefico ha portato a diversi studi in corso. È suggestivo che le strategie di blocco dell'interleuchina possano migliorare lo stato iper-infiammatorio visto in COVID-19 grave. Una recente

revisione di questa strategia, tuttavia, è stata meno entusiasta e ha esortato alla cautela (Remy 2020). I tentativi passati di bloccare la tempesta di citochine associata ad altre infezioni microbiche e alla sepsi non hanno avuto successo e, in alcuni casi, hanno peggiorato gli esiti. Inoltre, vi è la preoccupazione che la soppressione del sistema immunitario innato e adattivo per affrontare l'aumento delle concentrazioni di citochine possa consentire una replicazione virale libera, sopprimere l'immunità adattiva e ritardare i processi di recupero. C'è un crescente riconoscimento del fatto che anche i potenti meccanismi immunosoppressivi sono prevalenti in questi pazienti. Di seguito, parleremo brevemente delle prove sui bloccanti delle citochine.

Anakinra (Kineret®) è un trattamento approvato dalla FDA per l'artrite reumatoide e la malattia infiammatoria multisistemica ad insorgenza neonatale. È un antagonista umano ricombinante del recettore IL-1 che impedisce il legame dell'IL-1 e blocca la trasduzione del segnale. Anakinra è pensato per abrogare la risposta immunitaria disfunzionale in COVID-19 iperinflammatoria ed è attualmente in fase di studio in quasi 20 studi clinici. Alcune serie di casi hanno riportato risultati incoraggianti.

- Uno studio di Parigi, che mette a confronto 52 pazienti “consecutivi” trattati con anakinra con 44 pazienti storici. Il ricovero in terapia intensiva per ventilazione meccanica invasiva o morte si è verificato nel 25% dei pazienti del gruppo anakinra e nel 73% dei pazienti del gruppo storico. L'effetto terapeutico di anakinra è rimasto significativo nell'analisi multivariata (Hayem 2020). Secondo gli autori, il loro studio non era “perfetto dal punto di vista statistico...”.
- Uno studio di coorte retrospettivo presso l'Ospedale San Raffaele di Milano, Italia, comprendente 29 pazienti con ARDS da moderata a grave e iperinflammazione (proteina C reattiva del siero, CRP \geq 100 mg/L) che sono stati gestiti con ventilazione non invasiva e HCQ e lopinavir/r (Cavalli 2020). A 21 giorni, il trattamento con anakinra ad alte dosi è stato associato a riduzioni della CRP e a miglioramenti progressivi della funzione respiratoria in 21/29 (72%) pazienti.
- Un'altra piccola serie di casi di pazienti critici con linfocitosi emofagocitica secondaria (sHLH) caratterizzata da pancitopenia, ipercoagulazione, lesione renale acuta e disfunzione epatobiliare. Alla fine del trattamento, i pazienti in terapia intensiva avevano meno bisogno di vasopressori e miglioravano significativamente la funzione respiratoria. Sebbene siano morti 3/8 pazienti, la mortalità è stata inferiore alla serie storica di pazienti con sHLH in sepsi (Dimopoulos 2020).

Canakinumab (Illaris®) è un anticorpo monoclonale umano contro l'IL-1 β , approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide giovanile e di altre sindromi autoinfiammatorie croniche. In uno studio pilota, 10 pazienti con iperinfiammazione (definita come CRP \geq 50 mg/L) e insufficienza respiratoria hanno mostrato un rapido miglioramento dei biomarcatori sierici infiammatori e un miglioramento dell'ossigenazione (Ucciferri 2020).

Infliximab (Remicade®) è un anticorpo monoclonale chimerico anti-TNF, approvato per il trattamento di numerose malattie autoimmuni, tra cui il morbo di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide e la psoriasi. Come componente principale del deterioramento della funzione polmonare nei pazienti con COVID-19 è la perdita capillare, risultato di un'infiammazione guidata da citochine infiammatorie chiave come il TNF, rendendo gli agenti bloccanti del TNF una strategia attraente (Robinson 2020). La somministrazione di anti-TNF ai pazienti per il trattamento delle malattie autoimmuni porta alla riduzione di tutte queste citochine infiammatorie chiave. È stata riportata una piccola serie di casi di sette pazienti che sono stati trattati con una singola infusione di IFX (5 mg / kg di peso corporeo) (Stallmach 2020).

Mavrilimumab è un anti-granulocita-macrofago-stimolante fattore di colonia (GM-CSF) recettore- α anticorpo monoclonale. GM-CSF è una citochina immunoregolatoria con un ruolo fondamentale nell'inizio e nella perpetuazione di malattie infiammatorie (Mehta 2020). In un piccolo studio pilota non controllato su 13 pazienti, il trattamento con mavrilimumab è stato associato a risultati clinici migliori rispetto allo standard di cura in pazienti non ventilati meccanicamente con polmonite COVID-19 grave e iperinfiammazione sistemica. Il trattamento è stato ben tollerato (De Luca 2020).

Tocilizumab (TCZ, RoActemra® o Actemra®) è un anticorpo monoclonale che colpisce il recettore dell'interleuchina 6. Viene utilizzato per l'artrite reumatica e ha un buon profilo di sicurezza. La dose iniziale dovrebbe essere di 4-8 mg/kg, con la dose consigliata di 400 mg (infusione per più di 1 ora). Diversi RCT sono in corso. Da notare che l'attuale livello di evidenza a sostegno dell'uso di TCZ è debole.

- In una coorte retrospettiva di pazienti COVID-19 che avevano bisogno di assistenza in terapia intensiva, si sono verificati decessi in 102/210 (49%) pazienti con TCZ e in 256/420 (61%) che non hanno ricevuto TCZ (Biran 2020). Dopo l'abbinamento di propensione, è stata notata un'associazione tra il ricevere la TCZ e la diminuzione della mortalità (HR 0,64, 95% CI 0,47-0,87).
- In un'altra coorte italiana (Guaraldi 2020), si sono verificati meno decessi in 179 pazienti trattati con TCZ rispetto ai 365 pazienti senza TCZ (7% vs

20%). Dopo l'aggiustamento per sesso, età, durata dei sintomi e punteggio SOFA, il trattamento con TCZ è stato associato ad un ridotto rischio di ventilazione o di morte (HR corretto 0,61, 95% CI 0,40-0,92).

- Un'ampia coorte multicentrica comprendeva 3924 pazienti gravemente malati ricoverati in terapia intensiva in 68 ospedali negli Stati Uniti (Gupta 2020). Il rischio di morte in ospedale era più basso con la TCZ (29% contro il 41%). Tuttavia, i pazienti della TCZ erano più giovani e avevano meno comorbidità. Secondo gli autori, i risultati "possono essere suscettibili di confusione non misurata, e sono necessarie ulteriori ricerche da studi clinici randomizzati".
- Il 29 luglio Hoffmann-La Roche ha annunciato i risultati deludenti del suo attesissimo processo di Fase III COVACTA. La TCZ non ha migliorato la mortalità dei pazienti, anche se i pazienti hanno trascorso circa una settimana in meno in ospedale rispetto a quelli sottoposti a placebo (i risultati completi dello studio non sono ancora stati pubblicati). Tuttavia, potrebbe essere troppo presto per abbandonare questa strategia (Furlow 2020). È necessaria un'interpretazione prudente di COVACTA, in considerazione degli ampi criteri di selezione dei pazienti dello studio e di altri fattori di progettazione dello studio.
- Un RCT in doppio cieco, controllato con placebo in 243 pazienti ospedalizzati moderatamente malati, la TCZ non è stata efficace per prevenire l'intubazione o la morte (Stone 2020).
- Un RCT a etichetta aperta in 126 pazienti ospedalizzati con polmonite COVID-19, il tasso di endpoint clinico primario (peggioramento clinico) non era significativamente diverso tra il gruppo di controllo e il gruppo TCZ (Salvarani 2020). La percentuale di pazienti dimessi entro 14 e 30 giorni è stata la stessa. Secondo gli autori, tuttavia, i loro risultati "non permettono di escludere il possibile ruolo del tocilizumab nel ridurre il rischio di morte o di intubazione nei pazienti che presentano una malattia più avanzata".

Il **Siltuximab (Sylvant®)** è un altro agente bloccante anti-IL-6. Tuttavia, questo anticorpo monoclonale chimerico colpisce direttamente l'interleuchina 6 e non il recettore. Il Siltuximab è stato approvato per la malattia idiopatica multicentrica di Castleman (iMCD). In questi pazienti è ben tollerato. I primi risultati di una sperimentazione pilota in Italia ("sperimentazione SISCO") hanno mostrato risultati incoraggianti. Secondo i dati provvisori, presentati il 2 aprile dai primi 21 pazienti trattati con siltuximab e seguiti per un massimo di sette giorni, un terzo (33%) dei pazienti ha registrato un miglioramento clinico con una ridotta necessità di supporto di ossigeno e il 43% dei pazienti ha visto stabilizzarsi la propria condizione, indicata dall'assenza di cambiamenti clinicamente rilevanti (McKee 2020).

Sarilumab (Kevzara®) è un altro antagonista umano ricombinante del recettore IL-6. Uno studio aperto di sarilumab in polmonite grave COVID-19 con iperinfiammazione. Sarilumab 400 mg è stato somministrato per via endovenosa in aggiunta allo standard di cura a 28 pazienti e i risultati sono stati confrontati con 28 pazienti contemporanei trattati con il solo standard di cura. Al giorno 28, il 61% dei pazienti trattati con sarilumab ha registrato un miglioramento clinico e il 7% è morto. Questi risultati non erano significativamente diversi dal gruppo di confronto. Tuttavia, il sarilumab è stato associato a un recupero più rapido in un sottogruppo di pazienti che mostravano un minore consolidamento polmonare al basale (Della-Torre 2020).

Vilobelimab è un'anafilatossina e integra la proteina C5a che blocca l'anticorpo monoclonale. In uno studio aperto, randomizzato di Fase II (parte dello studio PANAMO), a 30 pazienti con COVID-19 grave sono stati assegnati in modo casuale 1:1 per ricevere il vilobelimab (fino a sette dosi di 800 mg per via endovenosa) o solo le migliori cure di supporto (gruppo di controllo). Al quinto giorno dopo la randomizzazione, l'endpoint primario del cambiamento relativo medio nel rapporto tra la pressione parziale dell'ossigeno arterioso e la concentrazione frazionaria di ossigeno nell'aria ispirata (PaO_2/FiO_2) non era significativamente diverso da un gruppo all'altro. Le stime di Kaplan-Meier sulla mortalità di 28 giorni erano del 13% (95% CI 0-31) per il gruppo vilobelimab e del 27% (4-49) per il gruppo di controllo. La frequenza di eventi avversi gravi è stata simile tra i gruppi e non sono stati considerati decessi legati all'assegnazione del trattamento. Secondo gli autori, i risultati dell'esito secondario supportano l'indagine del vilobelimab in uno studio di Fase III che utilizza la mortalità a 28 giorni come endpoint primario. I dati farmacocinetici e farmacodinamici, incluso il C5a, non sono ancora stati pubblicati (Campbell 2020). Gli sperimentatori che utilizzano gli altri inibitori della via del complemento C5 eculizumab e ravulizumab hanno aumentato significativamente la loro dose e la frequenza di dosaggio nell'impostazione acuta di

COVID-19 rispetto alle dosi approvate per l'uso nella sindrome emolitica uremica atipica.

Altri trattamenti per COVID-19 (con meccanismi d'azione sconosciuti o non provati)

Acalabrutinib e ibrutinib

Acalabrutinib e ibrutinib sono inibitori della bruton tirosina chinasi, usati per il trattamento della LLC e del linfoma. L'analisi *ex vivo* ha rivelato un'attività BTK significativamente elevata (BTK regola la segnalazione e l'attivazione dei macrofagi), come evidenziato dall'autofosforilazione, e un aumento della produzione di IL-6 nei monociti di sangue di pazienti con COVID-19 grave rispetto ai monociti di sangue di volontari sani. In uno studio pilota, 19 pazienti con COVID-19 grave hanno ricevuto l'inibitore BTK acalabrutinib (Roschewski 2020). Entro 10-14 giorni, l'ossigenazione è migliorata "nella maggior parte dei pazienti", spesso entro 1-3 giorni, e i marcatori di infiammazione e la linfopenia si sono normalizzati rapidamente nella maggior parte dei pazienti. Alla fine del trattamento con acalabrutinib, 8/11 (72,7%) pazienti della coorte di ossigeno supplementare sono stati dimessi nell'aria ambiente. Questi risultati suggeriscono che puntare all'eccessiva infiammazione dell'ospite con un inibitore della BTK può essere una strategia terapeutica. Un RCT di conferma è in corso. Alcuni rapporti hanno ipotizzato un effetto protettivo di ibrutinib, un altro inibitore della BTK (Thibaud 2020).

Colchicina

La colchicina è una delle più antiche droghe conosciute che è stata usata per oltre 2000 anni come rimedio per i razzi di gotta acuta. Date le sue proprietà antinfiammatorie e antivirali, è anche in fase di test su pazienti affetti da COVID-19. In un potenziale RCT a marchio aperto proveniente dalla Grecia, 105 pazienti ospedalizzati sono stati randomizzati secondo lo standard di cura (SOC) o colchicina più SOC (Deftereos 2020). I partecipanti che hanno ricevuto colchicina avevano statisticamente "migliorato significativamente il tempo di deterioramento clinico". Tuttavia, non ci sono state differenze significative nei biomarcatori e la differenza osservata si basava su un margine ristretto di significatività clinica; secondo gli autori le loro osservazioni "dovrebbero essere considerate come generatrici di ipotesi" e "essere interpretate con cautela". In una coorte retrospettiva c'erano alcune evidenze sul beneficio clinico (Brunetti 2020).

Famotidine

La Famotidine è un antagonista del recettore dell'istamina 2 che sopprime la produzione di acido gastrico. Ha un eccellente profilo di sicurezza. Inizialmente si pensava che inibisse la proteasi 3- chimotripsinasimile (3CLpro), ma sembra agire piuttosto come un immunomodulatore, attraverso il suo antagonismo o l'inverso-agonismo della segnalazione dell'istamina. Mentre i risultati dello studio clinico randomizzato sui benefici della famotidine per via endovenosa nel trattamento del COVID-19 (NCT04370262) sono attesi con impazienza, possiamo solo speculare sui potenziali meccanismi d'azione di questo farmaco (Singh 2020).

- In uno studio retrospettivo su 1620 pazienti, 84 (5,1%) hanno ricevuto diverse dosi di famotidine entro 24 ore dal ricovero in ospedale (Freedberg 2020). Dopo l'aggiustamento per le caratteristiche del paziente di base, l'uso di famotidine è rimasto indipendentemente associato al rischio di morte o di intubazione (rapporto di rischio regolato 0,42, 95% CI 0,21-0,85) e questo è rimasto invariato dopo un'attenta corrispondenza del punteggio di propensione per bilanciare ulteriormente le co-variabili. Da notare che non c'è stato alcun effetto protettivo dei PPI. I valori di ferritina plasmatica durante il ricovero erano più bassi con famotidine, indicando che il farmaco blocca la replicazione virale e riduce la tempesta di citochine.
- Un secondo studio osservazionale sulla propensione ha incluso 878 pazienti consecutivi positivi al COVID-19 ricoverati all'Hartford Hospital, un ospedale di assistenza terziaria nel Connecticut, USA (Mather 2020). In totale, 83 (9,5%) pazienti hanno ricevuto famotidine. Questi pazienti erano un po' più giovani (63,5 contro 67,5 anni e mezzo), ma non differivano rispetto alla demografia di base o alle comorbidità preesistenti. L'uso di famotidine è stato associato a una riduzione del rischio di mortalità in ospedale (odds ratio 0,37, 95% IC 0,16-0,86) e di morte o intubazione combinata (odds ratio 0,47, 95% IC 0,23-0,96). I pazienti che hanno ricevuto famotidine hanno mostrato livelli più bassi di marcatori sierici per malattie gravi, compresi i livelli di CRP, procalcitonina e ferritina. L'analisi della regressione logistica ha dimostrato che la famotidine era un predittore indipendente sia di una minore mortalità che di morte/intubazione combinata.

G-CSF

Il G-CSF può essere utile in alcuni pazienti (Cheng 2020). In uno studio aperto in 3 centri cinesi, 200 pazienti con linfopenia e assenza di comorbidità sono stati randomizzati secondo lo standard di cura o a 3 dosi di G-CSF umano ricombinante (5 µg/kg, per via sottocutanea a 0-2 giorni). Il tempo di migliona-

mento clinico è stato simile tra i gruppi. Tuttavia, la percentuale di pazienti che progrediscono verso l'ARDS, la sepsi o lo shock settico era più bassa nel gruppo del G-CSF-RHG (2% vs 15%). Anche la mortalità era più bassa (2% vs 10%).

Iloprost

L'Iloprost è un agonista del recettore delle prostaciline che promuove la vasodilatazione dei letti circolatori con un impatto minimo sui parametri emodinamici. È autorizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare ed è ampiamente utilizzato per la gestione delle malattie vascolari periferiche e delle vasculopatie digitali, comprese le ulcere digitali e l'ischemia digitale critica nella sclerosi sistemica. Esiste una serie di casi di tre pazienti morbosamente obesi con COVID-19 grave e microvasculopatia sistemica che ovviamente hanno beneficiato del suo utilizzo ([Moezinia 2020](#)).

Altri trattamenti senza effetti

Azitromicina

L'azitromicina come antibiotico macrolide non ha probabilmente alcun effetto contro la SARS-CoV-2 (vedi i numerosi studi sopra riportati, testandola in combinazione con HCQ). In un grande RCT condotto in 57 centri in Brasile, 214 pazienti che avevano bisogno di un'integrazione di ossigeno di più di 4 L/min di flusso, cannula nasale ad alto flusso, o ventilazione meccanica (non invasiva o invasiva) sono stati assegnati al gruppo azitromicina e 183 al gruppo di controllo. L'azitromicina non ha avuto alcun effetto ([Furtado 2020](#)).

Leflunomide

Leflunomide (Arava®) è un antagonista approvato della diidroorotato deidrogenasi, ha alcuni effetti antivirali e antinfiammatori ed è stato ampiamente utilizzato per il trattamento di pazienti con malattie autoimmuni. In un piccolo RCT di Wuhan su 50 pazienti COVID-19 con PCR positiva prolungata, non è stato osservato alcun beneficio in termini di durata della dispersione virale con il trattamento combinato di leflunomide e IFN α -2a vs IFN α -2a da solo ([Wang 2020](#)).

N-acetilcisteina

La N-acetilcisteina non ha avuto alcun effetto, anche a dosi elevate ([De Alencar 2020](#)). In un RCT dal Brasile di 135 pazienti con COVID-19 grave, 16 pazienti (24%) del gruppo placebo sono stati sottoposti a intubazione endotracheale

e ventilazione meccanica, rispetto a 14 pazienti (21%) del gruppo NAC ($p = 0,675$). Non è stata osservata alcuna differenza sugli endpoint secondari.

Prospettive e raccomandazioni

Si spera che almeno alcune delle opzioni indicate in questa panoramica mostrino risultati positivi nel tempo. È anche importante, però, che, nonostante l'immensa pressione, non vengano abbandonati i principi fondamentali dello sviluppo e della ricerca farmacologica, compreso il repurposing. È necessario del tempo.

Lo scopo del libro di testo COVID Reference è quello di scansionare la letteratura, non di scrivere linee guida. Tuttavia, dopo aver esaminato gli studi pubblicati fino al 15 ottobre presentati sopra, si consiglia di rivedere le seguenti opzioni di trattamento, considerando la gravità della malattia:

Ambulatorio, da lieve a moderato (nessun fattore di rischio)

- Non fare nulla, tranne che abbassare la voce del paziente. E assicuratevi che lui o lei (e le loro famiglie) rimangano a casa

Ambulatorio, da lieve a moderato (con fattori di rischio)

- NON utilizzare desametasone (potrebbe essere dannoso) o remdesivir (non è possibile effettuare infusioni giornaliere)
- NON utilizzare idrossiclorochina, cloroquina, tocilizumab, plasma convalescente o lopinavir (non efficace, più effetti collaterali)
- Famotidina: perché no? Il danno potenziale sembra essere limitato
- Considerate REGN-COV2 (se siete il medico personale di una persona famosa)
- L'interferone può funzionare, se somministrato in anticipo (l'uso e l'amministrazione ottimali non sono chiari)

Ospedale, grave

- Utilizzare desametasone (solo pochi giorni)
- Utilizzare il remdesivir (5 giorni) il più presto possibile (nessun beneficio in quelli che richiedono ossigeno ad alto flusso o ventilazione meccanica)
- Considerare tocilizumab o altri agenti bloccanti delle citochine, se disponibili

Referenze

- Abbaspour Kasgari H, Moradi S, Shabani AM, et al. **Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial.** J Antimicrob Chemother. 2020 Nov 1;75(11):3373-3378. PubMed: <https://pubmed.gov/32812025>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa332>
- Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. **Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2020 Sep 30:e206319. PubMed: <https://pubmed.gov/33001138>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6319>
- Abi Jaoude J, Kouzy R, El Alam MB, et al. **Exclusion of Older Adults in COVID-19 Clinical Trials.** Mayo Clin Proc. 2020 Oct;95(10):2293-2294. PubMed: <https://pubmed.gov/33012364>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.018>
- ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. **A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19.** N Engl J Med 2020, published 22 December. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033130>
- Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. **Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial).** BMJ. 2020 Oct 22;371:m3939. PubMed: <https://pubmed.gov/33093056>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3939>
- Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. **A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness.** Int J Infect Dis. 2020 Dec 2:S1201-9712(20)32506-6. PubMed: <https://pubmed.gov/33278625>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
- Baum A, Fulton BO, Wloga E, et al. **Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies.** Science. 2020 Aug 21;369(6506):1014-1018. PubMed: <https://pubmed.gov/32540904>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd0831>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report.** N Engl J Med. 2020 Oct 8;NEJMoa2007764. PubMed: <https://pubmed.gov/32445440>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al. **Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016.** BMC Infect Dis. 2018 Jul 16;18(1):331. PubMed: <https://pubmed.gov/30012113>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. **Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):23. PubMed: <https://pubmed.gov/32330277>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. **A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):517-525. PubMed: <https://pubmed.gov/32492293>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
- Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, et al. **Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: an observational cohort study.** J Allergy Clin Immunol. 2020 Nov 18:S0091-6749(20)31621-3. PubMed: <https://pubmed.gov/33220354>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.006>

- Bradfute SB, Hurwitz I, Yingling AV, et al. **SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Titers in Convalescent Plasma and Recipients in New Mexico: An Open Treatment Study in COVID-19 Patients.** *J Infect Dis.* 2020 Aug 11;jiaa505. PubMed: <https://pubmed.gov/32779705>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa505>
- Brouwer PJM, Caniels TG, van der Straten K, et al. **Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability.** *Science.* 2020 Aug 7;369(6504):643-650. PubMed: <https://pubmed.gov/32540902>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc5902>
- Brunetti L, Diawara O, Tsai A, et al. **Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19.** *J Clin Med.* 2020 Sep 14;9(9):E2961. PubMed: <https://pubmed.gov/32937800>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/jcm9092961>
- Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19.** *www.Livescience.com*
- Campbell CM. **The opening salvo of anti-complement therapy against COVID-19.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Sep 28. PubMed: <https://pubmed.gov/33015642>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30353-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30353-2)
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32187464>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Cao Y, Su B, Guo X, et al. **Potent Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Identified by High-Throughput Single-Cell Sequencing of Convalescent Patients' B Cells.** *Cell.* 2020 Jul 9;182(1):73-84.e16. PubMed: <https://pubmed.gov/32425270>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.025>
- Cao Y, Wei J, Zou L, et al. **Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial.** *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):137-146.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32470486>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019>
- Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19.** *J Clin Invest.* 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32167489>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
- Cavalli G, Dagna L. **The right place for IL-1 inhibition in COVID-19.** *Lancet Respir Med* January 22, 2021. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00035-7)
- Cerda-Contreras C, Nuzzolo-Shihadeh L, Camacho-Ortiz A, Perez-Alba E. **Baricitinib as treatment for COVID-19: friend or foe of the pancreas?** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 14;ciaa1209. PubMed: <https://pubmed.gov/32797239>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1209>
- Channappanavar R, Perlman S. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.** *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529-539. PubMed: <https://pubmed.gov/28466096>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** Posted March 27, medRxiv. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Chen P, Nirula A, Heller B, et al. **SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 28. PubMed: <https://pubmed.gov/33113295>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>
- Chen X, Pan Z, Yue S, et al. **Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19.** *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Sep 2;5(1):180. PubMed: <https://pubmed.gov/32879307>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00301-9>
- Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, et al. **Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 10:e205503. PubMed: <https://pubmed.gov/32910179>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5503>

- Chi X, Yan R, Zhang J, et al. **A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2.** *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):650-655. PubMed: <https://pubmed.gov/32571838>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc6952>
- Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. **QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin.** *Heart Rhythm*. 2020 May 11;S1547-5271(20)30435-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32407884>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014>
- Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. **Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19.** *Anesth Analg*. 2020 Oct 21. PubMed: <https://pubmed.gov/33093359>. Full-text: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005292>
- Clementi N, Ferrarese R, Crisculo E, et al. **Interferon- β 1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection.** *J Infect Dis*. 2020 Aug 4;222(5):722-725. PubMed: <https://pubmed.gov/32559285>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa350>
- Cohen J. **Monoclonal antibodies can prevent COVID-19—but successful vaccines complicate their future.** *Sciencemag* January 22, 2021. <https://www.sciencemag.org/news/2021/01/monoclonal-antibodies-can-prevent-covid-19-successful-vaccines-complicate-their-future>
- Contini C, Enrica Gallenga C, Neri G, Maritati M, Conti P. **A new pharmacological approach based on remdesivir aerosolized administration on SARS-CoV-2 pulmonary inflammation: A possible and rational therapeutic application.** *Med Hypotheses*. 2020 May 24;144:109876. PubMed: <https://pubmed.gov/32562915>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109876>
- Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. **Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets.** *Nat Microbiol* 2020, published 3 December. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>
- D'Alessio A, Del Poggio P, Bracchi F, et al. **Low-dose ruxolitinib plus steroid in severe SARS-CoV-2 pneumonia.** *Leukemia* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01087-z>
- Dai W, Zhang B, Jiang XM, et al. **Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease.** *Science*. 2020 Jun 19;368(6497):1331-1335. PubMed: <https://pubmed.gov/32321856>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb4489>
- Davis MR, McCreary EK, Pogue JM. **That Escalated Quickly: Remdesivir's Place in Therapy for COVID-19.** *Infect Dis Ther*. 2020 Jul 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32651941>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00318-1>
- De Alencar JCG, Moreira CL, Müller AD, et al. **Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by COVID-19.** *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 23;ciaa1443. PubMed: <https://pubmed.gov/32964918>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1443>
- De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. **GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study.** *Lancet Rheumatology* 2020, June 16. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30170-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30170-3)
- De Meyer S, Bojkova D, Cinatl J, et al. **Lack of antiviral activity of darunavir against SARS-CoV-2.** *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:7-10. PubMed: <https://pubmed.gov/32479865>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.085>
- Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. **Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial.** *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e2013136. PubMed: <https://pubmed.gov/32579195>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. **Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses.** *Antiviral Res*. 2018 May;153:85-94. PubMed: <https://pubmed.gov/29524445>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>

- Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, et al. **Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study.** *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32620597>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218122>
- Deng L, Li C, Zeng Q, et al. **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study.** *J Infect.* 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32171872>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. **Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. PubMed: <https://pubmed.gov/32876689>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
- Doi Y, Hibino M, Hase R, et al. **A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Sep 21: AAC.01897-20. PubMed: <https://pubmed.gov/32958718>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/AAC.01897-20>
- Du YX, Chen XP. **Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection.** *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246834>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cpt.1844>
- Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19.** *Life Sci.* 2020 May 1;248:117477. PubMed: <https://pubmed.gov/32119961>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. **Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques.** *Nat Med.* 2013 Oct;19(10):1313-7. PubMed: <https://pubmed.gov/24013700>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nm.3362>
- FDA. Fact sheet for health care providers. **Emergency use authorization (EUA) of Remdesivir. (GS-5734™).** <https://www.fda.gov/media/137566/download>
- Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. **Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study.** *Gastroenterology.* 2020 May 21:S0016-5085(20)34706-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32446698>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053>
- Furlow B. **COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e592. PubMed: <https://pubmed.gov/32929415>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30313-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30313-1)
- Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. **Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial.** *Lancet.* 2020 Oct 3;396(10256):959-967. PubMed: <https://pubmed.gov/32896292>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6)
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. **Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379955>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. **Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 27:NEJMoa2015301. PubMed: <https://pubmed.gov/32459919>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
- Gottlieb RL, Chen P, Boscia J, et al. **Effect of Bamlanivimab as Mono-therapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial.** *JAMA* January 21, 2021. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
- Gregoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ, et al. **Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients.** *J Antimicrob Chemother.* 2020 May 22: dkaa195. PubMed: <https://pubmed.gov/32443151>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa195>

- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32275812>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. **Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19.** JAMA Intern Med. 2020 Oct 20:e206252. PubMed: <https://pubmed.gov/33080002>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>
- Hansen J, Baum A, Pascal KE, et al. **Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail.** Science. 2020 Aug 21;369(6506):1010-1014. PubMed: <https://pubmed.gov/32540901>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd0827>
- Hayem G, Huet T, Jouveshomme S, Beaussier H, Chatellier G, Mourad JJ. **Anakinra for severe forms of COVID-19 - Authors' reply.** Lancet Rheumatol. 2020 Oct;2(10):e587-e588. PubMed: <https://pubmed.gov/32838321>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30274-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30274-5)
- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. **Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):32-40. PubMed: <https://pubmed.gov/33080017>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
- Hoang TN, Pino M, Boddapati AK. **Baricitinib treatment resolves lower airway macrophage inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques.** Cell November 09, 2020.ft <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.007>
- Hoffmann C. **Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):e101. PubMed: <https://pubmed.gov/32412707>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2015312>
- Hoffmann La Roche. **Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia.** <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hueso T, Poudroux C, Péré H, et al. **Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19.** Blood 136 (20): 2290–2295. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008423>
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. **Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial.** Lancet. 2020 May 8:S0140-6736(20)31042-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32401715>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
- Huo J, Zhao Y, Ren J, et al. **Neutralization of SARS-CoV-2 by Destruction of the Prefusion Spike.** Cell Host Microbe. 2020 Sep 9;28(3):497. PubMed: <https://pubmed.gov/32910920>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.002>

- Irie K, Nakagawa A, Fujita H, et al. **Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients with COVID-19.** Clin Transl Sci. 2020 May 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32475019>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/cts.12827>
- Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. **AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial.** Clin Infect Dis. 2020 Aug 9;ciaa1176. PubMed: <https://pubmed.gov/32770240>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>
- Jin Z, Du X, Xu Y, et al. **Structure of M(pro) from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors.** Nature. 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32272481>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
- Jorgensen SCJ, Burry L, Tse CLY, Dresser LD. **Baricitinib: Impact on COVID-19 coagulopathy?** Clin Infect Dis. 2020 Aug 14;ciaa1208. PubMed: <https://pubmed.gov/32797237>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1208>
- Joyner MJ, Carter RD, Seneff JW, et al. **Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19.** N Engl J Med 2021, pub-lished 13 January. Full-text: DOI: 10.1056/NEJMoa2031893
- Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. **Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection.** Nature. 2020 May 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32454513>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>
- Kalil A, Patterson TF, Mehta AK, et al. **Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19.** N Engl J Med 2020, published 11 De-cember. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
- Katia F, Myriam DP, Ucciferri C, et al. **Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia.** Immun Inflamm Dis. 2021 Jan 19. PubMed: <https://pubmed.gov/33465283> . Full-text: <https://doi.org/10.1002/iid3.400>
- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. **Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry.** J Virol. 2012 Jun;86(12):6537-45. PubMed: <https://pubmed.gov/22496216>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
- Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, et al. **A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19.** Ann Intern Med. 2020 Jun 16;172(12):819-821. PubMed: <https://pubmed.gov/32227189>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1223>
- Kupferschmidt K. **Scientists put survivors' blood plasma to the test.** Science. 2020 May 29;368(6494):922-923. PubMed: <https://pubmed.gov/32467367>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.368.6494.922>
- La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, et al. **The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation.** Leukemia. 2020 Jun 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32518419>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0891-0>
- Landi L, Ravaglia C, Russo E, et al. **Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19.** Sci Rep. 2020 Dec 11;10(1):21775. PubMed: <https://pubmed.gov/33311551>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78492-y>
- Ledford H. **Antibody therapies could be a bridge to a coronavirus vaccine - but will the world benefit?** Nature. 2020 Aug;584(7821):333-334. PubMed: <https://pubmed.gov/32782402>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02360-y>
- Ledford H. **Chloroquine hype is derailing the search for coronavirus treatments.** Nature. 2020 Apr;580(7805):573. PubMed: <https://pubmed.gov/32332911>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01165-3>
- Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. **Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19A Randomized Clinical Trial.** JAMA 2020, published 12 November. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760>

- Li L, Tong X, Chen H, et al. **Characteristics and serological patterns of COVID-19 convalescent plasma donors: optimal donors and timing of donation.** *Transfusion.* 2020 Jul 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32627216>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/trf.15918>
- Li L, Zhang W, Hu Y, et al. **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 2020 Jun 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32492084>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
- Li S, Hu Z, Song X. **High-dose but not low-dose corticosteroids potentially delay viral shedding of patients with COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 26:ciaa829. PubMed: <https://pubmed.gov/32588877>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa829>
- Li W, Schäfer A, Kulkarni SS, et al. **High Potency of a Bivalent Human V_H Domain in SARS-CoV-2 Animal Models.** *Cell.* 2020 Oct 15;183(2):429-441.e16. PubMed: <https://pubmed.gov/32941803>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.007>
- Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. **Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study.** *Clin Microbiol Infect.* 2020 Apr 25:S1198-743X(20)30234-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32344167>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.026>
- Libster R, Marc PG, Wappner D, et al. **Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults.** *N Engl J Med* 2021, published 6 January. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>
- Lim SY, Osuna CE, Best K, et al. **A direct-acting antiviral drug abrogates viremia in Zika virus-infected rhesus macaques.** *Sci Transl Med.* 2020 Jun 10;12(547):eaau9135. PubMed: <https://pubmed.gov/32522808>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau9135>
- Luo W, Li YX, Jiang LJ, Chen Q, Wang T, Ye DW. **Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19.** *Trends Pharmacol Sci.* 2020 Aug;41(8):531-543. PubMed: <https://pubmed.gov/32580895>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.007>
- Lv Z, Deng YQ, Ye Q, et al. **Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody.** *Science.* 2020 Sep 18;369(6510):1505-1509. PubMed: <https://pubmed.gov/32703908>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc5881>
- Martinot M, Jary A, Fafi-Kremer S, et al. **Remdesivir failure with SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA-polymerase mutation in a B-cell immunodeficient patient with protracted Covid-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 28:ciaa1474. PubMed: <https://pubmed.gov/32986807>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1474>
- Mather JF, Seip RL, McKay RG. **Impact of Famotidine Use on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19.** *Am J Gastroenterol.* 2020 Oct;115(10):1617-1623. PubMed: <https://pubmed.gov/32852338>. Full-text: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000832>
- McKee S. **Positive early data from siltuximab COVID-19 trial.** April 2, 2020. http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** *Lancet.* 2020 Mar 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32192578>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Mehta P, Porter JC, Manson JJ, et al. **Therapeutic blockade of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in COVID-19-associated hyperinflammation: challenges and opportunities.** *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):822-830. PubMed: <https://pubmed.gov/32559419>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30267-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30267-8)
- Moezinia CJ, Ji-Xu A, Azari A, Horlick S, Denton C, Stratton R. **Iloprost for COVID-19-related vasculopathy.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e582-e583. PubMed: <https://pubmed.gov/32838311>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30232-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30232-0)
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: <https://pubmed.gov/31774950>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>

- Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. **Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2014 Nov;14(11):1090-1095. PubMed: <https://pubmed.gov/25278221>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
- Park A, Iwasaki A. **Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19.** *Cell Host Microbe.* 2020 Jun 10;27(6):870-878. PubMed: <https://pubmed.gov/32464097>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>
- Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. **Baricitinib - a janus kinase inhibitor - not an ideal option for management of COVID-19.** *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Apr 4:105967. PubMed: <https://pubmed.gov/32259575>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105967>
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. **Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report.** *N Engl J Med.* 2020 Jul 17:NEJMoa2021436. PubMed: <https://pubmed.gov/32678530>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. **Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 8. PubMed: <https://pubmed.gov/33031652>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
- RECOVERY Collaborative Group. **Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial.** *Lancet.* 2020 Oct 5;396(10259):1345-52. PubMed: <https://pubmed.gov/33031764>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
- Regeneron. **REGN-COV-2 Antibody Cocktail Program Updates,** September 29, 2020. <https://investor.regeneron.com/static-files/a596a85e-e72d-4529-8eb5-d52d87a99070>.
- REMAP-CAP Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. **Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1317-1329. PubMed: <https://pubmed.gov/32876697>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
- Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, et al. **Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis.** *Lancet Respir Med.* 2020 Apr 28:S2213-2600(20)30217-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32444269>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30217-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30217-4)
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. **Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. PubMed: <https://pubmed.gov/32032529>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. **Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals.** *Nature.* 2020 Aug;584(7821):437-442. PubMed: <https://pubmed.gov/32555388>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>
- Robinson PC, Richards D, Tanner HL, Feldmann M. **Accumulating evidence suggests anti-TNF therapy needs to be given trial priority in COVID-19 treatment.** *Lancet* 2020, published 4 September. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30309-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30309-X)
- Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizuet JM, Martinez-Alfaro E. **Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study.** *Rheumatology (Oxford).* 2020 Oct 6:keaa587. PubMed: <https://pubmed.gov/33020836>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa587>
- Rogers TF, Zhao F, Huang D, et al. **Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model.** *Science.* 2020 Aug 21;369(6506):956-963. PubMed: <https://pubmed.gov/32540903>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc7520>
- Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. **Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19.** *Sci Immunol.* 2020 Jun 5;5(48):eabd0110. PubMed: <https://pubmed.gov/32503877>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd0110>
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. **Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York**

- State.** JAMA. 2020 May 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32392282>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
- Salama C, Han J, Yau L, et al. **Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia.** N Engl J Med 2021; 384:20-30. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
- Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. **Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2020 Oct 20:e206615. PubMed: <https://pubmed.gov/33080005>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>
- Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. **Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Ann Intern Med. 2020 May 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32422065>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1550>
- Schoof M, Faust B, Saunders RA, et al. **An ultrapotent synthetic nano-body neutralizes SARS-CoV-2 by stabilizing inactive Spike.** Science 05 Nov 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe3255>
- Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. **Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform.** Lancet Respir Med. 2020 Sep 24;8(11):1106-20. PubMed: <https://pubmed.gov/32979987>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X)
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al for the PlasmAr Study Group. **A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia.** N Eng J Med, November 24, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>
- Singh VP, El-Kurdi B, Rood C. **What underlies the benefit of famotidine formulations used during COVID-19?** Gastroenterology. 2020 Aug 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32777281>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.051>
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. **Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial.** Ann Intern Med. 2020 Oct 20;173(8):623-631. PubMed: <https://pubmed.gov/32673060>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-4207>
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. **Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. PubMed: <https://pubmed.gov/32821939>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
- Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, Coldewey SM, Reuken P, Bauer M. **Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure-a cautionary case series.** Crit Care. 2020 Jul 17;24(1):444. PubMed: <https://pubmed.gov/32680535>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03158-0>
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32113509>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. **Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Oct 21. PubMed: <https://pubmed.gov/33085857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial.** BMJ. 2020 May 14;369:m1849. PubMed: <https://pubmed.gov/32409561>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
- Tanne JH. **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** BMJ. 2020 Mar 26;368:m1256. PubMed: <https://pubmed.gov/32217555>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- The CORIMUNO-19 Collaborative group. **Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial.** Lancet Resp Med January 22, 2021. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30556-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30556-7)

- Thibaud S, Tremblay D, Bhalla S, Zimmerman B, Sigel K, Gabrilove J. **Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19.** *Br J Haematol.* 2020 Jul;190(2):e73-e76. PubMed: <https://pubmed.gov/32433778>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16863>
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. **Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. PubMed: <https://pubmed.gov/32876695>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
- Tonn T, Corman VM, Johnsen M, et al. **Stability and neutralising capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma.** *Lancet Microbe.* 2020 Jun;1(2):e63. PubMed: <https://pubmed.gov/32835332>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30037-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30037-9)
- Tortorici MA, Beltramello M, Lempp FA, et al. **Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms.** *Science.* 2020 Sep 24:eabe3354. PubMed: <https://pubmed.gov/32972994>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe3354>
- Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. **Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Aug;2(8):e457-ee458. PubMed: <https://pubmed.gov/32835251>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30167-3)
- Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. **Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial.** *Int J Infect Dis.* 2020 Nov 16;103:62-71. PubMed: <https://pubmed.gov/33212256>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.142>
- Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al. **Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus dis-ease 2019: randomised controlled trial.** *BMJ.* 2021 Jan 20;372:m84. PubMed: <https://pubmed.gov/33472855>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.n84>
- Wadman M. **Can boosting interferons, the body's frontline virus fighters, beat COVID-19?** *Science News* Jul 8, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd7137>
- Wan J, Xing S, Ding L, et al. **Human-IgG-Neutralizing Monoclonal Antibodies Block the SARS-CoV-2 Infection.** *Cell Rep.* 2020 Jul 21;32(3):107918. PubMed: <https://pubmed.gov/32668215>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107918>
- Wang C, Li W, Drabek D, et al. **A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection.** *Nat Commun.* 2020 May 4;11(1):2251. PubMed: <https://pubmed.gov/32366817>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>
- Wang M, Zhao Y, Hu W, et al. **Treatment of COVID-19 Patients with Prolonged Post-Symptomatic Viral Shedding with Leflunomide -- a Single-Center, Randomized, Controlled Clinical Trial.** *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 21:ciaa1417. PubMed: <https://pubmed.gov/32955081>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1417>
- Wang N, Zhan Y, Zhu L, et al. **Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients.** *Cell Host Microbe.* 2020 Sep 9;28(3):455-464.e2. PubMed: <https://pubmed.gov/32707096>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005>
- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1569-1578. PubMed: <https://pubmed.gov/32423584>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. **REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19.** *NEJM* December 17, 2020, Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>
- WHO 20200902. **Corticosteroids for COVID-19, living guidance September 2, 2020.** Full-text: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>

- WHO 20201120. **WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients. WHO 2020, published 20 November.** Full-text: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan, H, Peto R, et al. **Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results.** medRxiv 2020, posted 15 October. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
- WHO Solidarity Trial Consortium. **Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results.** N Engl J Med 2020, published 2 December. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
- WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.** March 13 [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- WHO. **Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Meta-analysis.** JAMA September 2, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.
- Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. **Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2.** Nature. 2020 Jun 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32516797>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.** JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32167524>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu D, Yang XO. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32205092>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. **Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).** J Intern Med. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220033>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Wu Y, Wang F, Shen C, et al. **A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2.** Science. 2020 Jun 12;368(6496):1274-1278. PubMed: <https://pubmed.gov/32404477>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc2241>
- Xiang Y, Nambulli S, Xiao Z, et al. **Versatile and multivalent nanobodies efficiently neutralize SARS-CoV-2.** Science 05 Nov 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe4747>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. **Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19.** J Infect. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32283143>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
- Zoufaly A, Poglitsch M, Aberle JH, et al. **Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19.** Lancet Resp Med September 24, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30418-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30418-5)
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. PubMed: <https://pubmed.gov/32035018>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32113509>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)

- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. **Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 21. PubMed: <https://pubmed.gov/33085857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial.** *BMJ.* 2020 May 14;369:m1849. PubMed: <https://pubmed.gov/32409561>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
- Tanne JH. **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1256. PubMed: <https://pubmed.gov/32217555>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- Thibaud S, Tremblay D, Bhalla S, Zimmerman B, Sigel K, Gabrilove J. **Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19.** *Br J Haematol.* 2020 Jul;190(2):e73-e76. PubMed: <https://pubmed.gov/32433778>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16863>
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. **Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. PubMed: <https://pubmed.gov/32876695>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
- Tonn T, Corman VM, Johnsen M, et al. **Stability and neutralising capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma.** *Lancet Microbe.* 2020 Jun;1(2):e63. PubMed: <https://pubmed.gov/32835332>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30037-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30037-9)
- Tortorici MA, Beltramello M, Lempp FA, et al. **Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms.** *Science.* 2020 Sep 24;eabe3354. PubMed: <https://pubmed.gov/32972994>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe3354>
- Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. **Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Aug;2(8):e457-ee458. PubMed: <https://pubmed.gov/32835251>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30167-3)
- Wadman M. **Can boosting interferons, the body's frontline virus fighters, beat COVID-19?** *Science News* Jul 8, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd7137>
- Wan J, Xing S, Ding L, et al. **Human-IgG-Neutralizing Monoclonal Antibodies Block the SARS-CoV-2 Infection.** *Cell Rep.* 2020 Jul 21;32(3):107918. PubMed: <https://pubmed.gov/32668215>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107918>
- Wang C, Li W, Drabek D, et al. **A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection.** *Nat Commun.* 2020 May 4;11(1):2251. PubMed: <https://pubmed.gov/32366817>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>
- Wang M, Zhao Y, Hu W, et al. **Treatment of COVID-19 Patients with Prolonged Post-Symptomatic Viral Shedding with Leflunomide -- a Single-Center, Randomized, Controlled Clinical Trial.** *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 21;ciaa1417. PubMed: <https://pubmed.gov/32955081>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1417>
- Wang N, Zhan Y, Zhu L, et al. **Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients.** *Cell Host Microbe.* 2020 Sep 9;28(3):455-464.e2. PubMed: <https://pubmed.gov/32707096>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005>
- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1569-1578. PubMed: <https://pubmed.gov/32423584>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- WHO 20200902. **Corticosteroids for COVID-19, living guidance September 2, 2020.** Full-text: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan, H, Peto R, et al. **Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results.** medRxiv 2020, posted 15 October. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>

- WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.** March 13 [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- WHO. **Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Meta-analysis.** JAMA September 2, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.
- Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. **Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2.** Nature. 2020 Jun 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32516797>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.** JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32167524>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu D, Yang XO. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32205092>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. **Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).** J Intern Med. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220033>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Wu Y, Wang F, Shen C, et al. **A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2.** Science. 2020 Jun 12;368(6496):1274-1278. PubMed: <https://pubmed.gov/32404477>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc2241>
- Xia X, Li K, Wu L, et al. **Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion.** Blood. 2020 Aug 6;136(6):755-759. PubMed: <https://pubmed.gov/32573724>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007079>
- Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients.** J Infect Dis. 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348485>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. **Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19.** J Infect. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32283143>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
- Zoufaly A, Poglitsch M, Aberle JH, et al. **Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19.** Lancet Resp Med September 24, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30418-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30418-5)
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. PubMed: <https://pubmed.gov/32035018>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)

9. COVID-19 severo

L'ultima versione inglese di questo capitolo è stata pubblicata a novembre del 2020: <https://covidreference.com/comorbs>.

10. Comorbidità

Christian Hoffmann

Centinaia di articoli sono stati pubblicati negli ultimi sei mesi, facendo tentativi ben intenzionati di determinare se i pazienti con comorbidità diverse sono più suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 o a più alto rischio di malattia grave. Questo diluvio di pubblicazioni scientifiche ha portato a un'incertezza a livello mondiale. Per una serie di ragioni, molti studi devono essere interpretati con estrema cautela.

In primo luogo, in molti articoli, il numero di pazienti con comorbidità specifiche è basso. Le piccole dimensioni del campione impediscono un confronto accurato del rischio COVID-19 tra questi pazienti e la popolazione generale. Possono anche sovrastimare la mortalità, specialmente se le osservazioni sono state fatte in ospedale (bias di segnalazione). Inoltre, la manifestazione clinica e la rilevanza di una condizione può essere eterogenea. L'ipertensione è trattata o non trattata? Qual è lo stadio della BPCO, solo lieve o molto grave con bassi livelli di ossigeno nel sangue? Il "cancro" è curato, non trattato o viene trattato attivamente? Stiamo parlando di un seminoma curato con orchietomia chirurgica anni fa o di cure palliative per il cancro al pancreas? Cos'è un "ex-fumatore": qualcuno che ha deciso di smettere 20 anni fa dopo aver sbuffato per qualche mese durante l'adolescenza o qualcuno con 40 anni di esperienza che ha smesso il giorno prima del trapianto di polmoni? HIV" significa un'infezione ben controllata durante una terapia antiretrovirale di lunga durata e di successo o un caso di AIDS non trattato? Purtroppo, molti ricercatori tendono a combinare questi casi, per ottenere un numero maggiore di casi e far pubblicare il loro lavoro.

In secondo luogo, ci sono numerosi fattori di confusione da considerare. In alcuni casi vengono descritti solo i pazienti sintomatici, in altri solo quelli che sono stati ricoverati in ospedale (e che hanno di *per sé* un rischio maggiore di malattia grave). In alcuni Paesi, ogni paziente con infezione da SARS-CoV-2 sarà ricoverato in ospedale, in altri solo quelli con fattori di rischio o con COVID-19 grave. Le politiche di test variano notevolmente da un paese all'altro. Il gruppo di controllo (con o senza comorbidità) non è sempre ben definito. I campioni possono non essere rappresentativi, i fattori di rischio non sono presi correttamente in considerazione. A volte, ci sono informazioni incomplete sulla distribuzione per età, l'etnia, le comorbidità, il fumo, l'uso di droghe e il sesso (ci sono alcune prove che, nelle pazienti di sesso femminile, le comorbidità hanno un impatto nullo o minore sul decorso della malattia, ri-

petto a quello maschile (Meng 2020)). Tutte queste problematiche presentano importanti limiti e solo pochi studi le hanno affrontate tutte.

In terzo luogo, i documenti sulla comorbidità hanno portato ad un sovraccarico di informazioni. Sì, praticamente ogni disciplina medica e ogni specialista deve affrontare l'attuale pandemia. E sì, tutti devono stare all'erta in questi giorni, sia gli psichiatri che i chirurghi estetici. Sono state pubblicate centinaia di linee guida o prese di posizione, cercando di bilanciare la paura della COVID-19 con le terribili conseguenze di non trattare altre malattie oltre alla COVID-19 in modo efficace e tempestivo - e tutto questo in assenza di dati. Il 15 maggio una ricerca PubMed ha prodotto 530 linee guida o considerazioni su specifiche malattie nel contesto di COVID-19, tra cui quelle per il glioma di grado IV (Bernhardt 2020, linea di fondo: non ritardare il trattamento), ma anche per la disfonia e la riabilitazione della voce (Mattei 2020: può essere rinviata), gli emangiomi infantili (Frieden 2020: Usa la telesalute), l'allergia oculare (Leonardi 2020: molto controverso), l'anoscopia ad alta risoluzione (Mistrangelo 2020: anch'essa controversa), la gestione dell'emicrania (Szperka 2020: usa la telesalute) e la ricostruzione del seno (Salgarello 2020: rimandare "quando possibile"), per citarne solo alcuni. Di solito queste raccomandazioni non sono utili. Si applicano per alcune settimane, durante gli scenari di crisi sanitaria acuta, come si è visto in sistemi sanitari travolti a Wuhan, Bergamo, Madrid o New York. In altre città o anche qualche settimana dopo, gli algoritmi proposti sono già obsoleti. Nessuno ha bisogno di una raccomandazione di 60 pagine, concludendo che "il giudizio clinico e il processo decisionale dovrebbero essere esercitati caso per caso".

Tuttavia, negli ultimi mesi sono stati pubblicati alcuni importanti articoli, un paio dei quali con dati molto utili, a sostegno della gestione dei pazienti con comorbidità. Di seguito ne parleremo brevemente.

Ipertensione e comorbidità cardiovascolare

Fin dall'inizio della pandemia, l'ipertensione e/o le malattie cardiovascolari (CVD) sono state identificate come potenziali fattori di rischio per malattie gravi e morte (Tabella 1). Tuttavia, tutti gli studi sono stati retrospettivi, includendo solo i pazienti ospedalizzati e non distinguendo tra ipertensione incontrollata e ipertensione controllata, né utilizzando definizioni diverse per la CVD. Solo in pochi studi sono state eseguite analisi multivariate per l'aggiustamento dei confonditori. Inoltre, sono stati analizzati diversi risultati e gruppi di pazienti. Secondo alcuni esperti, i dati attuali non implicano necessariamente una relazione causale tra ipertensione e gravità della COVID-19. Non esiste uno studio che dimostri il valore predittivo indipendente dell'ipertensione. Non è "chiaro se la pressione sanguigna non controllata sia

un fattore di rischio per l'acquisizione di COVID-19, o se la pressione sanguigna controllata tra i pazienti con ipertensione sia o meno un fattore di rischio" (Schiffrin 2020). Lo stesso vale per il CVD, con la differenza che qui i numeri sono ancora più bassi.

Da un punto di vista meccanicistico, tuttavia, sembra plausibile che i pazienti con malattie cardiovascolari sottostanti e danni preesistenti ai vasi sanguigni come l'arteriosclerosi possano affrontare rischi più elevati per malattie gravi. Nelle ultime settimane è emerso chiaramente che la SARS-CoV-2 può attaccare direttamente o indirettamente il cuore, i reni e i vasi sanguigni. Diverse manifestazioni cardiache della COVID-19 si manifestano contemporaneamente in molti pazienti (vedi capitolo *Presentazione clinica*, pagina 247). L'infezione può portare a danni al muscolo cardiaco, alla costrizione dei vasi sanguigni e a livelli elevati di citochine che inducono l'infiammazione. Questi effetti avversi diretti e indiretti del virus possono essere particolarmente deleteri nei pazienti con malattie cardiache già accertate. Nei prossimi mesi, impareremo di più sul ruolo e i contributi dell'arteriosclerosi nella patogenesi di COVID-19.

Tabella 1. Ipertensione in studi di coorte più ampi, prevalenza ed esito

Studio	Impostazione	Ipertensione presente?	Rapporto multivariato, pericolo o quote (95% CI) per il punto finale
Wang 2020	344 ICU pts, Tongji, Cina	Sopravvissuti vs non sopravvissuti: 34 vs 52%	Non fatto
Grasselli 2020	521 PST di Terapia Intensiva, 72 ospedali in Italia	Dimissione da terapia intensiva contro la morte in terapia intensiva: 40 vs 63%	Non fatto
Guan 2020	1.099 ospedali ricoverati, 522 ospedali in Cina	Malattia non grave vs grave: 13 vs 24%	Non fatto
Zhou 2020	191 pazienti ospedalizzati da Jinyintan e Wuhan	Sopravvissuti vs non sopravvissuti: 23 vs 48%.	Non fatto
Shi 2020	487 Provincia di Ptsin Zhejing ricoverata in ospedale	Malattia non grave al momento del ricovero vs grave: 17 vs 53%	OR 2.7 (1.3-5.6) per malattia grave al momento del ricovero
Guan 2020	1.590 ospedali ospedalizzati, 575 ospedali in Cina	Corsi non gravi vs gravi: 13 vs 33%	HR 1.6 (1.1-2.3) per corso grave (ICU, IMV, decesso)
Goyal 2020	393 ospedali ricoverati, 2 ospedali a New York	Nessun IMV contro IMV durante il soggiorno: 48 vs 54%	Non fatto

Ventilazione meccanica invasiva IMV, unità di terapia intensiva in terapia intensiva

Trattamento dell'ipertensione durante la pandemia

Non c'è stato quasi mai un argomento che abbia tenuto i medici e i loro pazienti così occupati come la questione se i farmaci antiipertensivi come gli ACE inibitori (ACEI) o i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) possano causare danni ai pazienti. Le osservazioni incontrollate dell'aumento del rischio di mortalità nei pazienti con ipertensione, CVD (vedi sopra) e diabete hanno sollevato preoccupazioni. Queste condizioni condividono la patofisiologia del sistema renina-angiotensina-aldosterone che può essere clinicamente interessante. In particolare, l'attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) è aumentata nelle malattie cardiovascolari (Vaduganathan 2020). Poiché l'ingresso del SARS-CoV-2 dipende dall'ACE2 (Hoffmann 2020), l'aumento dei livelli di ACE2 può aumentare la virulenza del virus all'interno del polmone e del cuore.

ACEI o ARB possono alterare l'ACE2, e la variazione dell'espressione dell'ACE2 può essere in parte responsabile della virulenza della malattia. Tuttavia, il primo studio sostanziale per esaminare l'associazione tra le concentrazioni plasmatiche di ACE2 e l'uso di ACEI/ARB non ha sostenuto questa ipotesi: in due grandi coorti dell'era pre-COVID-19, le concentrazioni plasmatiche di ACE2 erano nettamente più elevate negli uomini che nelle donne, ma non con l'uso di ACEI/ARB (Sama 2020). Una recente revisione di 12 studi su animali e 12 studi sull'uomo implica che la somministrazione di entrambe le classi di farmaci non aumenta l'espressione dell'ACE2 (Sriram 2020).

Tuttavia, permangono alcune preoccupazioni sugli effetti deleteri e alcune fonti mediatiche e persino documenti scientifici hanno chiesto l'interruzione di questi farmaci. Questo è notevole in quanto i dati clinici puntano in realtà nella direzione opposta. Anche se tutti erano osservazionali (con la possibilità di confondere), il loro messaggio era coerente - nessuno mostrava alcuna prova di danno.

- Tra i 2573 pazienti con ipertensione arteriosa COVID-19 di New York City, non ci sono state differenze nella probabilità di COVID-19 grave per le diverse classi di farmaci antiipertensivi - ACE inibitori, ARB, betabloccanti, calcio-antagonisti e diuretici tiazidici (Reynolds 2020).
- Confrontando 6272 casi italiani (positivi per la SARS-CoV-2) con 30.759 controlli (corrispondenti per sesso, età e comune di residenza), non è stata trovata alcuna prova che gli ACE inibitori o gli ARB modifichino la suscettibilità al COVID-19 (Mancia 2020). I risultati sono stati applicati ad entrambi i sessi e alle persone più giovani e più anziane.
- In uno studio retrospettivo della Danimarca (uno dei paesi con i migliori dati epidemiologici) su 4480 pazienti di COVID-19, l'uso precedente di

ACEI/ARB, rispetto al non uso, non era significativamente associato alla mortalità. In uno studio caso-controllo nidificato su una coorte di 494.170 pazienti con ipertensione, l'uso di ACEI/ARB, rispetto all'uso di altri farmaci antiipertensivi, non è stato associato in modo significativo alla diagnosi di COVID-19 (Fosbøl 2020).

In conclusione, gli ACE inibitori e/o gli ARB non devono essere interrotti. Diversi studi randomizzati prevedono di valutare ACEI e ARB per il trattamento di COVID-19 (Mackey 2020). Secondo una breve revisione, il trattamento adiuvante e la continuazione della terapia con statine preesistenti potrebbero migliorare il decorso clinico dei pazienti con COVID-19, sia per la loro azione immunomodulatoria sia per la prevenzione dei danni cardiovascolari (Castiglion 2020). In uno studio retrospettivo su 13.981 pazienti nella provincia di Hubei, in Cina, l'uso delle statine è stato indipendentemente associato a una minore mortalità totale (5,2% contro 9,4%). Sono necessari studi controllati randomizzati che prevedano il trattamento con statine per COVID-19.

Trattamento delle malattie coronariche durante la pandemia

Le malattie cardiovascolari preesistenti sono legate a una maggiore morbilità e mortalità nei pazienti con COVID-19, mentre la stessa COVID-19 può indurre lesioni miocardiche, aritmia, sindrome coronarica acuta e tromboembolia venosa (bella recensione: Nishiga 2020). Lesione miocardica, evidenziata da biomarcatori cardiaci elevati, è stata riconosciuta tra i primi casi e l'infarto miocardico (STEMI o NSTEMI) e può rappresentare la prima manifestazione clinica di COVID-19. Da notare che una lesione colpevole spesso non è identificabile dall'angiografia coronarica. In uno studio su 28 pazienti con STEMI, questo è stato il caso del 39% (Stefanini 2020). Secondo gli autori, per i pazienti affetti da STEMI con COVID-19 dovrebbe essere delineato un percorso diagnostico dedicato, volto a minimizzare i rischi procedurali e il rischio di infezione per gli operatori sanitari. Esistono già segnalazioni preliminari di un significativo calo del 32% del numero di interventi coronarici percutanei per le sindromi coronariche acute (Piccolo 2020). Altri autori hanno suggerito che, in contesti con risorse limitate per proteggere la forza lavoro, le terapie fibrinolitiche possono essere preferite rispetto agli interventi coronarici percutanei primari (Daniels 2020).

Da notare che diversi studi hanno riscontrato un calo spettacolare dei ricoveri per la STEMI durante il picco dell'epidemia. In Francia è stato riscontrato un forte calo del 25% sia per la STEMI acuta (< 24 ore) che per la presentazione tardiva (> 24 ore) (Rangé 2020). Osservazioni simili sono state fatte anche in Italia (De Filippo 2020) e negli Stati Uniti (Salomone 2020). Le possibili spiegazioni di questo fenomeno possono essere il timore dei pazienti di venire in

ospedale o di disturbare gli operatori sanitari impegnati, soprattutto nel caso di presentazione clinica di STEMI lieve. Altri motivi ipotetici sono la riduzione dell'inquinamento dell'aria, una migliore aderenza al trattamento, un'attività fisica limitata o l'assenza di stress professionale durante l'isolamento. Tuttavia, vi sono alcune prove che la minore incidenza non riflette un vero declino, ma solo un ulteriore danno collaterale della pandemia. Ad esempio, i ricercatori italiani hanno riscontrato un aumento del 58% degli arresti cardiaci fuori dall'ospedale nel marzo 2020 rispetto allo stesso periodo del 2019 (Baldi 2020). A New York, questo aumento sembrava essere ancora più pronunciato (Lai 2020). Altri hanno osservato un aumento del rapporto di mortalità osservata/attesa durante il primo periodo COVID-19, indicando che i pazienti cercano di evitare il ricovero ospedaliero (Gluckman 2020).

References

- Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. **Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348640>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010418>
- Bernhardt D, Wick W, Weiss SE, et al. **Neuro-oncology Management During the COVID-19 Pandemic With a Focus on WHO Grade III and IV Gliomas.** *Neuro Oncol.* 2020 May 5;22(7):928-35. PubMed: <https://pubmed.gov/32369601>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa113>
- Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. **Statin therapy in COVID-19 infection.** *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 Jul 1;6(4):258-259. PubMed: <https://pubmed.gov/32347925>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042>
- Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. **Reperfusion of STEMI in the COVID-19 Era - Business as Usual? Circulation.** 2020 Apr 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32282225>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122>
- De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. **Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy.** *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):88-89. PubMed: <https://pubmed.gov/32343497>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009166>
- Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. **Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality.** *JAMA.* 2020 Jul 14;324(2):168-177. PubMed: <https://pubmed.gov/32558877>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11301>
- Frieden IJ, Puttgen KB, Drolet BA, et al. **Management of Infantile Hemangiomas during the COVID Pandemic.** *Pediatr Dermatol.* 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32298480>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/pde.14196>
- Gluckman TJ, Wilson MA, Chiu ST, et al. **Case Rates, Treatment Approaches, and Outcomes in Acute Myocardial Infarction During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic.** *JAMA Cardiol.* 2020 Aug 7:e203629. PubMed: <https://pubmed.gov/32766756>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3629>
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302078>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. **Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.** *JAMA.* 2020 Apr 6. pii: 2764365. PubMed: <https://pubmed.gov/32250385>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>

- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis.** *Eur Respir J.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32217650>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell.* 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32558876>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Lai PH, Lincet EA, Weiden MD, et al. **Characteristics Associated With Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Resuscitations During the Novel Coronavirus Disease 2019 Pandemic in New York City.** *JAMA Cardiol.* 2020 Jun 19;5(10):1154-63. PubMed: <https://pubmed.gov/32558876>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2488>
- Leonardi A, Fauquert JL, Doan S, et al. **Managing ocular allergy in the time of COVID-19.** *Allergy.* 2020 Sep;75(9):2399-2402. PubMed: <https://pubmed.gov/32402114>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/all.14361>
- Mackey K, Kansagara D, Vela K. **Update Alert 2: Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults.** *Ann Intern Med.* 2020 Jul 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32701362>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/L20-0969>
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2431-2440. PubMed: <https://pubmed.gov/32356627>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Mattei A, Amy de la Bretèque B, Crestani S, et al. **Guidelines of clinical practice for the management of swallowing disorders and recent dysphonia in the context of the COVID-19 pandemic.** *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2020 May;137(3):173-175. PubMed: <https://pubmed.gov/32332004>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.04.011>
- Meng Y, Wu P, Lu W, et al. **Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients.** *PLoS Pathog.* 2020 Apr 28;16(4):e1008520. PubMed: <https://pubmed.gov/32343745>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>. eCollection 2020 Apr
- Mistrangelo M, Naldini G, Morino M. **Do we really need guidelines for HRA during COVID-19 pandemic?** *Colorectal Dis.* 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379928>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/codi.15116>
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. **COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives.** *Nat Rev Cardiol.* 2020 Sep;17(9):543-558. PubMed: <https://pubmed.gov/32690910>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
- Piccolo R, Bruzzese D, Mauro C, et al. **Population Trends in Rates of Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes Associated with the COVID-19 Outbreak.** *Circulation.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352318>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047457>
- Rangé G, Hakim R, Motreff P. **Where have the ST-segment elevation myocardial infarctions gone during COVID-19 lockdown?** *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020 Jul 1;6(3):223-224. PubMed: <https://pubmed.gov/32348457>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa034>
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356628>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>
- Salgarello M, Adesi LB, Visconti G, Pagliara DM, Mangialardi ML. **Considerations for performing immediate breast reconstruction during the COVID-19 pandemic.** *Breast J.* 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32383321>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/tbj.13876>
- Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. **Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-**

- angiotensin-aldosterone inhibitors.** Eur Heart J. 2020 May 14;41(19):1810-1817. PubMed: <https://pubmed.gov/32388565>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>
- Schifffrin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb C. **Hypertension and COVID-19.** Am J Hypertens. 2020 Apr 6. pii: 5816609. PubMed: <https://pubmed.gov/32251498>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057>
- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** Crit Care. 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: <https://pubmed.gov/32188484>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
- Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. **The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction.** N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):691-693. PubMed: <https://pubmed.gov/32427432>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2015630>
- Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. **ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes.** Circulation. 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352306>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>
- Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, et al. **Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers.** Headache. 2020 May;60(5):833-842. PubMed: <https://pubmed.gov/32227596>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/head.13810>
- Wang Y, Lu X, Chen H, et al. **Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19.** Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32267160>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE>
- Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, et al. **In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19.** Cell Metab. 2020 Aug 4;32(2):176-187.e4. PubMed: <https://pubmed.gov/32592657>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** Lancet. 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Diabete mellito

Il diabete mellito è una condizione cronica caratterizzata da diverse anomalie macrovascolari e microvascolari. Come per l'ipertensione e la CVD, molti degli studi sopra citati hanno anche rivelato che i pazienti diabetici erano sovrarappresentati tra i pazienti più gravemente malati di COVID-19 e quelli che soccombono alla malattia. Tra i 23.698 decessi in ospedale legati al COVID-19 nei primi mesi nel Regno Unito, un terzo si è verificato in persone con diabete: 7.434 (31,4%) nelle persone con diabete di tipo 2, 364 (1,5%) in quelle con diabete di tipo 1 (Barron 2020).

I dati attuali suggeriscono che il diabete nei pazienti affetti da COVID-19 è associato ad un doppio aumento della mortalità e della gravità del COVID-19, rispetto ai non diabetici. In una meta-analisi di 33 studi e 16.003 pazienti (Kumar 2020), il diabete è stato trovato significativamente associato alla mortalità da COVID-19 con un pooled odds ratio di 1,90 (95% CI: 1,37-2,64). Il diabete è stato anche associato a COVID-19 grave e a un pooled odds ratio di 2,75

(95% IC: 2,09-3,62). La prevalenza del diabete in pool nei pazienti con COVID-19 è stata del 9,8% (95% IC: 8,7%-10,9%). Tuttavia, è troppo presto per dire se il diabete agisce come fattore indipendente responsabile della gravità e della mortalità del COVID o se è solo un fattore di confusione.

Un ampio studio retrospettivo sull'impatto del diabete di tipo 2 (T2D) ha analizzato attentamente 7337 casi di COVID-19 nella provincia di Hubei, in Cina, tra cui 952 con T2D preesistente (Zhu 2020). Gli autori hanno trovato che i soggetti con T2D richiedevano più interventi medici e avevano una mortalità significativamente più alta (7,8% contro il 2,7%; rapporto di rischio corretto, 1,49) e lesioni d'organo multiple rispetto ai soggetti non diabetici. Da notare che il glucosio nel sangue ben controllato è stato associato a una mortalità nettamente inferiore (tasso di mortalità in ospedale 1,1% contro 11,0%) rispetto ai soggetti con glucosio nel sangue scarsamente controllato. Risultati simili sono stati riscontrati in un'ampia coorte del Regno Unito (Holman 2020).

Una recente revisione ha fornito alcuni suggerimenti sui possibili meccanismi fisiopatologici del rapporto tra diabete e COVID-19, e la sua gestione (Hussain 2020). Un rigoroso monitoraggio del glucosio e un'attenta considerazione delle interazioni farmacologiche potrebbero attenuare il peggioramento dei sintomi e degli esiti negativi. In uno studio di coorte retrospettivo su 1213 individui ospedalizzati con COVID-19 e T2D preesistente, l'uso di metformina è stato significativamente associato a una maggiore incidenza di acidosi, in particolare nei casi con COVID-19 grave, ma non con la mortalità legata al COVID-19 a 28 giorni (Cheng 2020).

Alcune strategie di trattamento per COVID-19 come steroidi e lopinavir/r comportano un rischio di iperglicemia. D'altra parte, l'idrossiclorochina può migliorare il controllo glicemico nei pazienti con diabete scompensati e con trattamento refrattario (Gerstein 2002, Rekedal 2010). Tuttavia, non è ancora chiaro quale strategia di trattamento COVID-19 funzioni meglio e se il trattamento dei pazienti diabetici debba essere diverso da quello dei pazienti senza diabete. Non è inoltre chiaro se specifici farmaci per il diabete, come gli inibitori della DPP4, aumentino o diminuiscano la suscettibilità o la gravità dell'infezione da SARS-CoV-2.

References

- Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. **Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):813-822. PubMed: <https://pubmed.gov/32798472>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
- Cheng X, Liu YM, Li H, et al. **Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes.** *Cell*

- Metab. 2020 Oct 6;32(4):537-547.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32861268>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.013>
- Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. **The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonyleureas—a randomized trial.** Diabetes Res Clin Pract. 2002 Mar;55(3):209-19. PubMed: <https://pubmed.gov/11850097>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(01\)00325-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(01)00325-4)
- Holman N, Knighton P, Kar P, et al. **Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study.** Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Oct;8(10):823-833. PubMed: <https://pubmed.gov/32798471>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
- Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. **COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress.** Diabetes Res Clin Pract. 2020 Apr;162:108142. PubMed: <https://pubmed.gov/32278764>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.10814>
- Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. **Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis.** Diabetes Metab Syndr. 2020 May 6;14(4):535-545. PubMed: <https://pubmed.gov/32408118>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
- Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, et al. **Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases.** Arthritis Rheum. 2010 Dec;62(12):3569-73. PubMed: <https://pubmed.gov/20722019>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/art.27703>
- Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. **Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes.** Cell Metab. 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32369736>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

BPCO e fumo

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una disfunzione comune e prevenibile del polmone associata alla limitazione del flusso d'aria. Si tratta di una malattia complessa associata ad anomalie delle vie aeree e/o degli alveoli che è prevalentemente causata dall'esposizione a gas nocivi e particolato per un lungo periodo. Una meta-analisi di 15 studi, tra cui un totale di 2473 casi confermati di COVID-19 ha mostrato che i pazienti con BPCO erano a più alto rischio di malattia più grave (calcolato RR 1,88) e con il 60% di mortalità più alta (Alqahtani 2020). Sfortunatamente, i numeri in questa revisione erano molto piccoli e solo 58 (2,3%) avevano la BPCO.

Una meta-analisi di 5 studi iniziali che comprendono 1399 pazienti ha osservato solo una tendenza, ma nessuna associazione significativa tra il fumo attivo e la gravità di COVID-19 (Lippi 2020). Tuttavia, altri autori hanno sottolineato che i dati attuali non consentono di trarre conclusioni definitive sull'associazione della gravità del COVID-19 con lo stato di fumo (Berlino 2020). In una revisione più recente, gli attuali fumatori hanno avuto una probabilità 1,45 volte maggiore di avere gravi complicazioni rispetto ai precedenti e mai fumatori. Gli attuali fumatori hanno anche un tasso di mortalità più elevato (Alqahtani 2020).

Il fumo ha aumentato l'espressione polmonare ACE2 del 25% (Cai 2020). Il significativo effetto del fumo sull'espressione polmonare ACE2 può suggerire

un aumento del rischio di legame virale e di ingresso della SARS-CoV-2 nei polmoni dei fumatori. Il fumo di sigaretta innesca un aumento delle cellule positive all'ACE2 guidando l'espansione delle cellule secretorie (Smith 2020). La sovrabbondanza di ACE2 nei polmoni dei fumatori può spiegare in parte una maggiore vulnerabilità dei fumatori.

Tuttavia, non è così facile - sia smettere di fumare che trovare correlazioni cliniche con gli esperimenti cellulari di cui sopra. All'interno di una rete di sentinelle di assistenza primaria di un centro di sorveglianza, sono stati utilizzati modelli di regressione logistica multivariata per identificare i fattori di rischio per i test SARS-CoV-2 positivi (Lusignan 2020). Da notare che il fumo attivo è stato associato a una diminuzione delle probabilità (sì, diminuito: corretto OR 0,49, 95% CI 0,34-0,71). Secondo gli autori, i loro risultati non dovrebbero essere utilizzati per concludere che il fumo previene l'infezione da SARS-CoV-2 o per incoraggiare il fumo in corso. Vengono fornite diverse spiegazioni, come il pregiudizio di selezione (i fumatori hanno più probabilità di avere la tosse, test più frequenti potrebbero aumentare la percentuale di fumatori con risultati negativi). Il fumo attivo può anche influire sulla sensibilità del test RT-PCR.

References

- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. **Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis.** PLoS One. 2020 May 11;15(5):e0233147. PubMed: <https://pubmed.gov/32392262>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** Nicotine Tob Res. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Cai G, Bosse Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. **Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2.** Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329629>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0693LE>
- de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study.** Lancet Infect Dis. 2020 Sep;20(9):1034-1042. PubMed: <https://pubmed.gov/32422204>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
- Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Eur J Intern Med. 2020 Mar 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32192856>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Smith JC, Sausville EL, Girish V, et al. **Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract.** Dev Cell. 2020 Jun 8;53(5):514-529.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32425701>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>

Infezione da HIV

L'infezione da HIV è di particolare interesse nella crisi attuale. In primo luogo, molti pazienti assumono terapie antiretrovirali che si pensa abbiano un certo effetto contro la SARS-CoV-2. In secondo luogo, l'HIV serve come modello di immunodeficienza cellulare. Terzo, e il punto di gran lunga più importante, il danno collaterale causato dal COVID-19 nella popolazione HIV può essere molto più alto di quello del COVID-19 stesso.

I dati preliminari suggeriscono che non vi sia un'elevata incidenza di COVID-19. In 5.700 pazienti di New York, solo 43 (0,8%) sono risultati sieropositivi (Richardson 2020). A Barcellona, il tasso di incidenza standardizzato era più basso nelle persone che vivono con l'HIV (PLWH) che nella popolazione generale (Inciarte 2020). Dato il fatto che i pazienti affetti da HIV+ possono essere più a rischio per altre malattie infettive come le MST, queste percentuali sono state così basse che alcuni esperti hanno già speculato su potenziali fattori "protettivi" (ad esempio, terapie antivirali o attivazione immunitaria). Inoltre, un'immunità cellulare difettosa potrebbe paradossalmente essere protettiva per una grave disregolazione delle citochine, prevenendo la tempesta di citochine vista nei casi gravi di COVID-19.

Mancano ancora gli studi adeguatamente potenziati e progettati, necessari per trarre conclusioni sull'effetto di COVID-19. Tuttavia, la nostra analisi retrospettiva su 33 infezioni da SARS-CoV-2 confermate tra l'11 marzo e il 17 aprile in 12 centri HIV tedeschi partecipanti non ha rivelato un eccesso di morbilità o mortalità (Haerter 2020). La definizione dei casi clinici è stata lieve in 25/33 casi (76%), grave in 2/33 casi (6%) e critica in 6/33 casi (18%). All'ultimo follow-up, 29/32 pazienti con esito documentato (90%) si sono ripresi. Tre pazienti su 32 erano morti. Un paziente aveva 82 anni, uno aveva un numero di cellule T CD4 di 69/ μ l e uno soffriva di diverse comorbidità. Un'osservazione simile è stata fatta a Milano, Italia, dove 45/47 pazienti con HIV e COVID-19 (solo 28 con infezione confermata da SARS-CoV-2) si sono ripresi (Gervasoni 2020). In un altro studio di Madrid su 51 pazienti sieropositivi con COVID-19 (35 casi confermati), sei pazienti erano gravemente malati e due sono morti (Vizcarra 2020). In questi studi, come nella nostra coorte, la grave immunodeficienza era rara. Durante gli ultimi mesi, ci sono state crescenti prove che i pazienti HIV+ con viremia incontrollata e/o basse cellule CD4 sono a più alto rischio di malattia grave. In uno studio condotto su un'ampia popolazione sudafricana, l'HIV è stato associato in modo indipendente all'aumento della mortalità COVID-19, mostrando un rapporto di rischio corretto per la mortalità di 2,14 per l'HIV (95% CI 1,70-2,70) (Boulle 2020). Tra i 286 pazienti affetti da HIV che sono stati inclusi dagli operatori sanitari statunitensi, i tassi di mortalità erano più alti nei pazienti con un basso numero di CD4 (< 200 cellule/mm³) (Dandachi 2020).

È ancora in corso un dibattito sui potenziali effetti delle terapie antiretrovirali contro la SARS-CoV-2. Per il lopinavir/r (e il darunavir/r), vi sono ora forti prove del fatto che non funzionano (vedi il capitolo sul *trattamento*, pagina 303). Un regime ART non dovrebbe essere modificato per includere un PI per prevenire o trattare la COVID-19 (EACS 2020, US 2020). L'alafenamide tenofovir (TAF) ha alcune somiglianze chimiche con il [remdesivir](#) ed è stato dimostrato che si lega alla SARS-CoV-2 RNA polimerasi (RdRp) con elevate energie di legame, ed è stato suggerito come potenziale trattamento per COVID-19 (Elfiky 2020). In Spagna, un grande studio randomizzato di Fase III controllato con placebo (EPICOS, NCT04334928) confronta l'uso di tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC), idrossiclorochina o la combinazione di entrambi contro placebo come profilassi per COVID-19 negli operatori sanitari. La nostra osservazione che la maggior parte (22/33) dei pazienti affetti da HIV+ con COVID-19 sono stati trattati con tenofovir, compresi quelli che hanno sviluppato una malattia grave o critica, indica un effetto clinico nullo o minimo contro la SARS-CoV-2 (Härter 2020). Nelle coorti di Milano e Madrid, non ci sono prove che un farmaco antiretrovirale specifico (come il tenofovir o il PI) abbia influito sulla suscettibilità o sulla gravità del COVID-19 (Gervasoni 2020, Vizcarra 2020). La maggior parte dei pazienti, tuttavia, ha ricevuto TAF e non TDF per i quali i dati preliminari dalla Spagna suggeriscono un effetto benefico. Su 77.590 sieropositivi+ che hanno ricevuto l'ART in Spagna, 236 hanno ricevuto la diagnosi di COVID-19, 151 sono stati ricoverati in ospedale, 15 sono stati ricoverati in terapia intensiva e 20 sono morti (Del Amo 2020). Il rischio di ricovero per COVID-19 era più alto tra i pazienti che ricevevano TAF/FTC e ABC/3TC, rispetto a quelli che ricevevano TDF/FTC. Tuttavia, non si può escludere completamente la confusione residua dovuta a condizioni di co-morbilità. In un piccolo gruppo proveniente dalla Francia, i tassi di attacco non sono stati inferiori con TDF/FTC negli utenti PrEP (Charre 2020).

La preoccupazione più grave per quanto riguarda l'HIV, tuttavia, è il danno collaterale indotto da COVID-19. Nei Paesi occidentali, esistono poche segnalazioni di pazienti sieropositivi che hanno problemi ad accedere ai loro farmaci per l'HIV o che hanno difficoltà ad assumerli a causa di COVID-19 o dei piani per gestirlo (Sanchez 2020). Al contrario, l'interruzione dell'erogazione dell'assistenza sanitaria in contesti dell'Africa subsahariana potrebbe portare a conseguenze negative che vanno oltre quelle del COVID-19 stesso. L'isolamento, le restrizioni al trasporto e la paura dell'infezione da coronavirus hanno già portato a un drastico calo dei pazienti affetti da HIV e tubercolosi che raccolgono farmaci in diversi paesi africani (Adepoju 2020). Utilizzando cinque diversi modelli matematici esistenti di epidemiologia dell'HIV e

programmi di intervento nell'Africa subsahariana, le indagini hanno già stimato l'impatto di diverse interruzioni dei servizi di prevenzione e trattamento dell'HIV. La previsione di un eccesso relativo medio annuo di decessi legati all'HIV e di nuove infezioni da HIV (causate da HIV RNA non soppresso durante le interruzioni del trattamento) per il periodo 2020-2024 nei Paesi dell'Africa subsahariana, che risulterebbe da 3 mesi di interruzione dei servizi specifici per l'HIV, è stata rispettivamente di 1,20-1,27 per i decessi e di 1,02-1,33 per le nuove infezioni. Un'interruzione di 6 mesi dell'ART comporterebbe oltre 500.000 decessi per HIV in eccesso nell'Africa subsahariana (range di stime 471.000 - 673.000). L'interruzione dei servizi potrebbe anche invertire i guadagni ottenuti nella prevenzione della trasmissione da madre a figlio. Secondo l'OMS, c'è un chiaro bisogno di sforzi urgenti per assicurare la continuità del servizio HIV e prevenire le interruzioni del trattamento dovute alle restrizioni della COVID-19 nell'Africa subsahariana.

References

- Adepoju P. **Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19.** *Lancet HIV.* 2020 May;7(5):e319-e320. PubMed: <https://pubmed.gov/32277870>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30109-0)
- Boulle A, Davies MA, Hussey H, et al. **Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa.** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 29;ciaa1198. PubMed: <https://pubmed.gov/32860699>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198>
- Charre C, Icard V, Pradat P, et al. **Coronavirus disease 2019 attack rate in HIV-infected patients and in preexposure prophylaxis users.** *AIDS.* 2020 Oct 1;34(12):1765-1770. PubMed: <https://pubmed.gov/32889852>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002639>
- Dandachi D, Geiger G, Montgomery MW, et al. **Characteristics, Comorbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients with HIV and Coronavirus Disease-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 9;ciaa1339. PubMed: <https://pubmed.gov/32905581>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1339>
- Del Amo J, Polo R, Moreno S, et al. **Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy : A Cohort Study.** *Ann Intern Med.* 2020 Oct 6;173(7):536-541. PubMed: <https://pubmed.gov/32589451>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3689>
- EACS & BHIVA. **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH).** <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>
- Elfiky AA. **Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study.** *Life Sci.* 2020 Mar 25;253:117592. PubMed: <https://pubmed.gov/32222463>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>
- Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. **Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 14;ciaa579. PubMed: <https://pubmed.gov/32407467>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa579>
- Härter G, Spinner CD, Roeder J, et al. **COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients.** *Infection.* 2020 Oct;48(5):681-686. PubMed: <https://pubmed.gov/32394344>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z>
- Inciarte A, Gonzalez-Cordon A, Rojas J, et al. **Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic COVID-19 in adults living with HIV: a single-center, prospec-**

- tive observational study.** AIDS. 2020 Aug 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32773471>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002643>
- Jewell BL, Mudimu E, Stover J, et al. **Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple mathematical models.** Lancet HIV. 2020 Sep;7(9):e629–e640. PubMed: <https://pubmed.gov/32771089>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30211-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30211-3)
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. **Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.** JAMA. 2020 Apr 22:e206775. PubMed: <https://pubmed.gov/32320003>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Sanchez TH, Zlotorzynska M, Rai M, Baral SD. **Characterizing the Impact of COVID-19 on Men Who Have Sex with Men Across the United States in April, 2020.** AIDS Behav. 2020 Apr 29:1–9. PubMed: <https://pubmed.gov/32350773>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02894-2>
- U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv>
- Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, et al. **Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort.** Lancet HIV. 2020 May 28:S2352-3018(20)30164-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32473657>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8)

Immunosoppressione (diversa dall’HIV)

L’immunosoppressione può comportare un rischio più elevato di infezione da SARS-CoV-2 e COVID-19 grave. Ma la storia non è così semplice. Né è chiaro cosa significhi effettivamente immunosoppressione, né i dati disponibili sono sufficienti per trarre conclusioni. Non ne sappiamo abbastanza. Una revisione sistematica e una meta-analisi su 8 studi e 4.007 pazienti sono giunti alla conclusione che “l’immunosoppressione e l’immunodeficienza sono state associate a un aumento del rischio di malattia COVID-19 grave, anche se le differenze statistiche non erano significative” (Gao 2020). Gli autori affermano inoltre che “in risposta alla pandemia COVID-19, dovrebbero essere previste speciali misure preventive e protettive”. Non vi è alcuna evidenza per questa impressionante affermazione. Il numero totale di pazienti con immunosoppressione nello studio è stato di 39 (senza HIV: 11!), con 6/8 studi che descrivono meno di 4 pazienti con diverse modalità di immunosoppressione.

Nonostante la grande assenza di dati, sono stati pubblicati numerosi punti di vista e linee guida su come gestire i pazienti immunosoppressi che possono essere più suscettibili di acquisire l’infezione da COVID-19 e sviluppare gravi decorsi. Ci sono raccomandazioni per i corticosteroidi intranasali nella rinite allergica (Bousquet 2020), immunosoppressori per la psoriasi e altre malattie cutanee (Conforti 2020, Torres 2020), malattie reumatiche (Favalli 2020, Figueroa-Parra 2020) o malattie infiammatorie intestinali (Kennedy 2020, Pasha 2020). La linea di fondo di questi eroici tentativi di bilanciare il rischio di far-

maci immuno-modificanti con il rischio associato alle malattie attive: ciò che è generalmente necessario, deve essere fatto (o deve essere continuato). La profilassi dell'esposizione è importante.

Tuttavia, diversi studi hanno effettivamente trovato prove di effetti deleteri dei glucocorticoidi, indicando che questi farmaci dovrebbero essere somministrati con particolare cautela in questi giorni.

- In 600 pazienti COVID-19 con malattie reumatiche provenienti da 40 paesi, i modelli multivariati hanno rivelato una dose di prednisone ≥ 10 mg al giorno associata a maggiori probabilità di ospedalizzazione. Non c'era alcun rischio con i farmaci antireumatici convenzionali che modificano la malattia (DMARD) da soli o in combinazione con i biologici e gli inibitori della janus chinasi (JAK) (<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>).
- In 525 pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD) provenienti da 33 paesi (Brennero 2020), i fattori di rischio per la COVID-19 grave includevano corticosteroidi sistemici (rapporto di probabilità corretto 6,9, 95% CI 2,3-20,5), e uso di sulfasalazina o 5-aminosalicilato (aOR 3.1). Il trattamento con antagonista TNF non è stato associato a COVID-19 grave.
- In 86 pazienti con IBD e COVID-19 sintomatico, tra cui 62 che hanno ricevuto inibitori biologici o JAK, i tassi di ospedalizzazione sono stati più elevati in pazienti trattati con glucocorticoidi orali, idrossiclorochina e metotrexate ma non con inibitori JAK (Haberman 2020).

References

- Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. **Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement.** *Allergy*. 2020 Mar 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32233040>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/all.14302>
- Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, et al. **Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry.** *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):481-491.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32425234>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.032>
- Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action.** *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13298. PubMed: <https://pubmed.gov/32157783>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/dth.13298>
- Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!** *Autoimmun Rev*. 2020 Mar 20:102523. PubMed: <https://pubmed.gov/32205186>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
- Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** *Ann Rheum Dis*. 2020 Mar 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32205336>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322>

- Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. **Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *J Infect.* 2020 May 14;S0163-4453(20)30294-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32417309>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.017>
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. **Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry.** *Ann Rheum Dis.* 2020 May 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32471903>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>
- Haberman R, Axelrad J, Chen A, et al. **Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348641>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009567>
- Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, et al. **British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic.** *Gut.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32303607>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321244>
- Pasha SB, Fatima H, Ghouri YA. **Management of Inflammatory Bowel Diseases in the Wake of COVID-19 Pandemic.** *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246874>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jgh.15056>
- Torres T, Puig L. **Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic.** *Am J Clin Dermatol.* 2020 Apr 10. pii: 10.1007/s40257-020-00514-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32277351>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2>.

Cancro

Fornire un'assistenza continua e sicura ai pazienti affetti da cancro è una sfida in questa pandemia. I pazienti oncologici possono essere vulnerabili alle infezioni a causa della loro malattia di base e dello stato spesso immunosoppresso e possono essere a maggior rischio di sviluppare gravi complicazioni da virus. D'altra parte, il triage e la gestione di COVID-19 possono allungare un sistema già fragile e lasciare potenzialmente scoperte alcune attività vitali, come la somministrazione del trattamento o gli interventi chirurgici. È ben stabilito che un tempismo non ottimale e un trattamento oncologico ritardato possono portare alla progressione della malattia, portando a risultati peggiori in termini di sopravvivenza. Ci sono diverse raccomandazioni per ridurre al minimo l'esposizione dei pazienti oncologici al COVID-19 senza compromettere l'esito oncologico: Radiazioni per il cancro al seno (Coles 2020), trapianto di cellule ematopoietiche (Dholaria 2020) e trattamento della leucemia (Zeidan 2020).

Cosa si sa sui fattori di rischio, oltre ai fattori di rischio generali come l'età, il sesso maschile e altre comorbidità?

- Rispetto ai 519 pazienti statisticamente abbinati senza cancro, 232 pazienti di Wuhan avevano più probabilità di avere una COVID-19 grave (64% vs 32%). Uno stadio avanzato del tumore era un fattore di rischio (odds ratio 2,60, 95% CI 1,05-6,43) (Tian 2020).

- Una revisione sistematica di tutti gli studi fino al 3 giugno ha indicato che i pazienti con tumori maligni ematologici, specialmente quelli diagnosticati di recente (e probabilmente quelli con tumori maligni mieloidi), erano a maggior rischio di morte con COVID-19 rispetto alla popolazione generale. L'evidenza che questo rischio è più elevato rispetto a quelli con tumori maligni solidi era contraddittoria ([El-Sharkawi 2020](#)).
- I pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) sembrano essere particolarmente a rischio di morte. Su 198 pazienti affetti da LLC con diagnosi di LLC sintomatica COVID-19, il 39% è stato seguito “guarda e aspetta” mentre il 61% ha ricevuto almeno una terapia per la LLC. A 16 giorni, il CFR complessivo era del 33%, mentre un altro 25% era ancora in ospedale ([Mato 2020](#)).
- In uno studio retrospettivo condotto in Italia, che includeva 536 pazienti con diagnosi di malignità ematologica, 198 (37%) erano morti. Lo stato di malattia progressiva, la diagnosi di leucemia mieloide acuta, la leucemia mieloide indolente o aggressiva sono stati associati a un peggioramento della sopravvivenza complessiva ([Passamonti 2020](#)).
- In un ampio studio di coorte su 928 pazienti affetti da cancro con COVID-19 provenienti da USA, Canada e Spagna, la maggior parte dei tumori maligni prevalenti erano al seno (21%) e alla prostata (16%). In totale 121 (13%) pazienti erano morti. I fattori di rischio indipendenti erano uno stato ECOG di cancro 2 o superiore e “attivo” ([Kuderer 2020](#)).
- La carica virale della SARS-CoV-2 in campioni di tampone rinofaringeo di 100 pazienti con cancro che sono stati ricoverati in tre ospedali di New York City ha previsto l'esito. Gli autori hanno anche scoperto che i pazienti con tumori maligni ematologici avevano una carica virale mediana più alta rispetto ai pazienti senza cancro ([Westblade 2020](#)).

Il trattamento anti-neoplastico comporta un aumento del rischio di complicazioni?

- Su un totale di 309 pazienti, la chemioterapia citotossica somministrata entro 35 giorni dalla diagnosi di COVID-19 non è stata associata in modo significativo ad un evento grave o critico di COVID-19. Tuttavia, i pazienti con neoplasie ematologiche o polmonari attive, linfopenia o neutropenia basale hanno avuto esiti peggiori della COVID-19.
- Su 423 casi di pazienti sintomatici di COVID-19, il 40% è stato ricoverato in ospedale e il 12% è morto entro 30 giorni. L'età superiore ai 65 anni e il trattamento con inibitori dei punti di controllo immunitari erano predit-

tori per il ricovero in ospedale e per le malattie gravi, mentre la chemioterapia e gli interventi chirurgici importanti non lo erano (Robilotti 2020).

Tutti questi studi non sono controllati. Una miriade di fattori potenziali può portare a una differenza negli esiti di COVID-19 e nel rischio per i pazienti con tumori maligni, rispetto al resto della popolazione (bella recensione: El-Sharkawi 2020). Questi includono il comportamento del paziente (esposizione al virus?), il comportamento degli operatori sanitari (ad esempio, sottoporre a test i pazienti con una storia di cancro per COVID-19 più frequentemente?), le differenze biologiche ma anche diversi fattori di confusione (più co-morbilità, età più avanzata nei pazienti affetti da cancro). L'analisi continua dei dati è necessaria per ottenere un'ulteriore comprensione dei fattori di rischio per i pazienti affetti da cancro in questa pandemia.

Infine, non è solo un trattamento, ma anche una diagnosi. I ritardi diagnostici possono portare ad un aumento del numero di tumori evitabili (Maringe 2020). Durante la pandemia, un ampio studio trasversale negli Stati Uniti ha osservato un significativo calo in diversi tipi di cancro, che vanno dal 24,7% per il cancro al pancreas al 51,8% per il cancro al seno, indicando che un ritardo nella diagnosi porterà probabilmente a una presentazione in stadi più avanzati e a risultati clinici più scadenti (Kaufman 2020).

References

- Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. **International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic**. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020 May;32(5):279-281. PubMed: <https://pubmed.gov/32241520>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.006>
- Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):239-240. PubMed: <https://pubmed.gov/32180224>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16597>
- El-Sharkawi D, Iyengar S. **Haematological Cancers and the risk of severe COVID-19: Exploration and critical evaluation of the evidence to date**. *Br J Haematol*. 2020 Jun 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32559308>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16956>.
- Jee J, Foote MB, Lumish M, et al. **Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer**. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 20;38(30):3538-3546. PubMed: <https://pubmed.gov/32795225>. Full-text: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01307>
- Kaufman HW, Chen Z, Niles J, Fesko Y. **Changes in the Number of US Patients With Newly Identified Cancer Before and During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic**. *JAMA Netw Open*. 2020 Aug 3;3(8):e2017267. PubMed: <https://pubmed.gov/32749465>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17267>
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. **Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study**. *Lancet*. 2020 May 28;S0140-6736(20)31187-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32473681>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
- Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. **The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study**. *Lancet Oncol*. 2020 Aug;21(8):1023-1034. PubMed: <https://pubmed.gov/32702310>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0)

- Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, et al. **Outcomes of COVID-19 in Patients with CLL: A Multi-center, International Experience.** *Blood.* 2020 Jul 20;blood.2020006965. PubMed: <https://pubmed.gov/32688395>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006965>.
- Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. **Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study.** *Lancet Haematol.* 2020 Oct;7(10):e737-e745. PubMed: <https://pubmed.gov/32798473>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9)
- Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, et al. **Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer.** *Nat Med.* 2020 Aug;26(8):1218-1223. PubMed: <https://pubmed.gov/32581323>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0979-0>
- Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. **Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study.** *Lancet Oncol.* 2020 May 29;S1470-2045(20)30309-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32479790>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0)
- Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19.** *Cancer Cell.* 2020 Nov 9;38(5):661-671.e2. PubMed: <https://pubmed.gov/32997958>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.007>
- Zeidan AM, Boddu PC, Patnaik MM, et al. **Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts.** *Lancet Haematol.* 2020 Aug;7(8):e601-e612. PubMed: <https://pubmed.gov/32563283>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30205-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30205-2)

Trapianto

Durante una crisi sanitaria come la pandemia di COVID, è fondamentale bilanciare attentamente costi e benefici nell'esecuzione di un trapianto d'organo (Andrea 2020). Non c'è dubbio che la situazione attuale abbia profondamente influenzato la donazione di organi e che ciò rappresenti un importante danno collaterale della pandemia. Tutti i Paesi Eurotransplant hanno attuato politiche di screening preventivo per i potenziali donatori di organi. Per informazioni dettagliate sulla politica nazionale, visitare il sito <https://www.eurotransplant.org/2020/04/07/covid-19-and-organ-donation/>. I dati preliminari indicano una riduzione significativa dei tassi di trapianto anche nelle regioni in cui i casi di COVID-19 sono bassi, suggerendo un effetto globale e nazionale che va oltre la prevalenza locale dell'infezione da COVID-19 (Loupy 2020). Nei mesi di marzo e aprile, la riduzione complessiva dei trapianti di donatori deceduti dopo l'epidemia di COVID-19 è stata del 91% in Francia e del 51% negli USA, rispettivamente. Sia in Francia che negli Stati Uniti, questa riduzione è stata guidata principalmente dal trapianto di rene, ma si è visto un effetto sostanziale anche per i trapianti di cuore, polmoni e fegato, che forniscono tutti un significativo miglioramento delle probabilità di sopravvivenza. I riceventi di trapianti di organi solidi sono generalmente a più alto rischio di complicazioni di infezioni virali respiratorie (in particolare l'influenza), a causa del loro regime immunosoppressivo cronico, e questo

può essere particolarmente vero per l'infezione da SARS-CoV-2. La prima coorte di COVID-19 nei riceventi di trapianto dagli Stati Uniti ha effettivamente indicato che i riceventi di trapianto sembrano avere esiti più gravi (Pereira 2020). Alcuni studi chiave:

Fegato: Nella coorte più grande, 16/100 pazienti sono morti di COVID-19. Da notare che la mortalità è stata osservata solo in pazienti di 60 anni o più (16/73) ed è stata più comune nei maschi che nelle femmine (Belli 2020). Anche se non è statisticamente significativo, sono morti più pazienti che sono stati trapiantati almeno 2 anni prima di quelli che hanno ricevuto il trapianto negli ultimi 2 anni (18% vs 5%). Una ricerca sistematica del 15 giugno ha rivelato 223 riceventi di trapianto di fegato con COVID-19 in 15 studi (Fraser 2020). Il tasso di mortalità dei casi è stato del 19,3%. La dispnea alla presentazione, il diabete mellito e l'età di 60 anni o più sono stati significativamente associati a un aumento della mortalità ($p=0,01$) con una tendenza a un tasso di mortalità più elevato osservato in coloro che soffrono di ipertensione e in coloro che ricevono corticosteroidi al momento della diagnosi di COVID-19. Tuttavia, in uno studio di coorte multicentrico, confrontando 151 destinatari adulti di trapianto di fegato provenienti da 18 Paesi con 627 pazienti che non avevano subito un trapianto di fegato, il trapianto di fegato non ha aumentato significativamente il rischio di morte nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 (Webb 2020).

Rene: In un unico centro con 36 riceventi di trapianto di rene, 10/36 sono morti (Akalin 2020). I pazienti sembrano avere meno febbre come sintomo iniziale, un numero inferiore di cellule T CD4 e CD8 e una progressione clinica più rapida.

Cuore: In un caso di 28 pazienti che avevano ricevuto un trapianto di cuore in un grande centro accademico di New York, 22 pazienti (79%) sono stati ricoverati in ospedale. Alla fine del follow-up, 4 sono rimasti in ospedale e 7 (25%) sono morti (Latif 2020). Anche in Germania la mortalità è stata elevata e sono morti 7/21 pazienti (Rivinius 2020).

References

- Akalin E, Azzi Y, Bartash B. **Covid-19 and Kidney Transplantation**. N Engl J Med. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329975>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>
- Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside**. Am J Transplant. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32181969>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15853>
- Belli LS, Duvoux C, Karam V, et al. **COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry**. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Aug;5(8):724-725. PubMed: <https://pubmed.gov/32505228>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30183-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30183-7)

- Fraser J, Mousley J, Testro A, Smibert OC, Koshy AN. **Clinical Presentation, Treatment, and Mortality Rate in Liver Transplant Recipients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Quantitative Analysis.** *Transplant Proc.* 2020 Jul 30;50(4):1345-1348. PubMed: <https://pubmed.gov/32891405>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.07.012>
- Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, et al. **Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019.** *JAMA Cardiol.* 2020 May 13:e202159. PubMed: <https://pubmed.gov/32402056>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2159>
- Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. **Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic.** *Lancet.* 2020 May 23;395(10237):e95-e96. PubMed: <https://pubmed.gov/32407668>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31040-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31040-0)
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. **COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Initial Report from the US Epicenter.** *Am J Transplant.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32330343>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
- Rivinius R, Kaya Z, Schramm R, et al. **COVID-19 among heart transplant recipients in Germany: a multicenter survey.** *Clin Res Cardiol.* 2020 Aug 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32783099>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01722-w>
- Webb GJ, Marjot T, Cook JA, et al. **Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study.** *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;5(11):1008-1016. PubMed: <https://pubmed.gov/32866433>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30271-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30271-5)

Altre comorbidità

In definitiva, la situazione attuale potrebbe portare a cambiamenti sostanziali nel modo in cui la ricerca e la medicina sono praticate in futuro. La pandemia di SARS-CoV-2 ha creato grossi dilemmi in quasi tutti i settori dell'assistenza sanitaria. Operazioni programmate, numerosi tipi di trattamento e appuntamenti sono stati cancellati in tutto il mondo o rinviati a posti letto ospedalieri prioritari e assistenza per chi è gravemente malato di COVID-19. In tutto il mondo, i sistemi sanitari hanno dovuto prendere in considerazione risposte in rapida evoluzione, pur basandosi su informazioni inadeguate. In alcuni contesti come l'infezione da HIV o da TBC, l'oncologia o il trapianto di organi solidi, questi danni collaterali possono essere stati anche maggiori dei danni causati dalla COVID-19 stessa. Le interruzioni del trattamento, le catene di fornitura di farmaci perturbate e la conseguente penuria di farmaci probabilmente aggraveranno questo problema. Nei prossimi mesi, impareremo di più e forniremo maggiori informazioni sulle conseguenze di questa crisi su varie malattie.

Dialisi

- Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. **Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.** *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Mar 20. pii: 5810637. PubMed: <https://pubmed.gov/32196116>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>

Xiong F, Tang H, Liu L, et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol*. 2020 May 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32385130>. Full-text: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030354>

Neuropsychiatrico

French JA, Brodie MJ, Caraballo R, et al. **Keeping people with epilepsy safe during the Covid-19 pandemic**. *Neurology*. 2020 Apr 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32327490>. Full-text: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009632>

Li L, Li F, Fortunati F, Krystal JH. **Association of a Prior Psychiatric Diagnosis With Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection**. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2023282. PubMed: <https://pubmed.gov/32997123>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23282>

Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. **Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis**. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1079-1088. PubMed: <https://pubmed.gov/32589189>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581>

Wang H, Li T, Barbarino P, et al. **Dementia care during COVID-19**. *Lancet*. 2020 Apr 11; 395(10231):1190-1191. PubMed: <https://pubmed.gov/32240625>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30755-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30755-8)

Yao H, Chen JH, Xu YF. **Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic**. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e21. PubMed: <https://pubmed.gov/32199510>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30090-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30090-0)

Vari

Dave M, Seoudi N, Coulthard P. **Urgent dental care for patients during the COVID-19 pandemic**. *Lancet*. 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32251619>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30806-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30806-0)

Little P. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19**. *BMJ*. 2020 Mar 27;368:m1185. PubMed: <https://pubmed.gov/32220865>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1185>

Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F, et al. **Factors Associated With Surgical Mortality and Complications Among Patients With and Without Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy**. *JAMA Surg*. 2020 Jun 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32530453>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2713>

Ibáñez-Samaniego L, Bighelli F, Usón C, et al. **Elevation of liver fibrosis index FIB-4 is associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19**. *J Infect Dis*. 2020 Jun 21;jiaa355. PubMed: <https://pubmed.gov/32563190>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa355>

11. Pediatria

Tim Niehues

Jennifer Neubert

L'ultima versione inglese di questo capitolo è stata pubblicata a novembre del 2020: <https://covidreference.com/pediatrics>.

12. I Primi 5 Mesi

Domenica 1° dicembre 2019

Secondo uno **studio retrospettivo pubblicato su The Lancet** il 24 gennaio 2020, il primo caso di COVID-19 confermato in laboratorio a Wuhan, in Cina, era un uomo i cui sintomi erano iniziati il 1° dicembre 2019. Non è stato possibile provare alcun collegamento epidemiologico con altri casi iniziali. Nessuno della sua famiglia si è ammalato.

Giovedì 12 dicembre 2019

A Wuhan, le autorità sanitarie iniziano a investigare un cluster di pazienti con polmonite virale. Alla fine, scoprono che la maggior parte dei pazienti ha in comune le visite al mercato all'ingrosso di frutti di mare di Wuhan. Il mercato è noto per essere un centro di vendita di pollame, pipistrelli, serpenti e altri animali selvatici.

Lunedì 30 dicembre 2019

Li Wenliang, un oculista di 34 anni di Wuhan, pubblica alla fine di dicembre un messaggio sul gruppo WeChat che avvisa i colleghi medici della presenza di una nuova malattia da coronavirus nel suo ospedale. Scrive che sette pazienti hanno sintomi simili alla SARS e sono in quarantena. Li Wenliang chiede ai suoi amici di informare i loro famigliari e consiglia ai colleghi di indossare dispositivi di protezione individuale.

Martedì 31 dicembre 2019

La polizia di Wuhan annuncia che sta indagando otto persone per aver diffuso indiscrezioni su di un nuovo focolaio di malattie infettive (vedi 30 dicembre).

La Commissione Sanitaria Municipale di Wuhan **riferisce di 27 pazienti con polmonite virale** e una anamnesi di esposizione al mercato all'ingrosso di frutti di mare di Wuhan. Sette pazienti sono gravemente malati. Le manifestazioni cliniche dei casi comprendevano principalmente la **febbre**, alcuni pazienti avevano **difficoltà a respirare**, e le radiografie del torace mostravano **lesioni infiltrative polmonari bilaterali**. Il rapporto afferma che la "malattia è prevenibile e controllabile". L'OMS viene informata del primo focolaio.

Giovedì 1° gennaio 2020

Il mercato all'ingrosso di frutti di mare di Wuhan viene chiuso.

Venerdì 3 gennaio

Durante l'esame del liquido di lavaggio bronco-alveolare raccolto da pazienti ospedalizzati tra il 24 e il 29 dicembre, i ricercatori cinesi dell'Istituto Nazionale per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie Virali hanno escluso la possibilità di infezione da parte di 26 virus respiratori noti, **hanno determinato la sequenza genetica di un nuovo genere coronavirus** (chiamandolo '2019-nCoV') e ne hanno identificato tre ceppi distinti.

Li Wenliang viene convocato in un ufficio locale di pubblica sicurezza a Wuhan per "aver diffuso false informazioni". Li è costretto a firmare un documento in cui ammette di aver fatto "commenti falsi" e "perturbato l'ordine sociale". Li firma inoltre una dichiarazione in cui si impegna a non discutere ulteriormente della malattia.

Sul social network Weibo, la polizia di Wuhan afferma di aver intrapreso un'azione legale contro le persone che "hanno pubblicato e condiviso dicerie in rete", "causando un effetto negativo sulla società". Il giorno seguente le informazioni vengono riprese da CCTV, la televisione di stato. La CCTV non specifica che le otto persone accusate di "diffondere false informazioni" siano medici.

Domenica 5 gennaio

L'OMS **dirama un'allerta globale** menzionando che 44 pazienti con polmonite di eziologia sconosciuta sono stati segnalati dalle autorità nazionali in Cina. Dei 44 casi segnalati, 11 sono gravemente malati mentre i restanti 33 pazienti sono in condizioni stabili.

Martedì 7 gennaio

Le autorità cinesi annunciano di aver identificato un **nuovo coronavirus** (CoV) in pazienti di Wuhan (**pre-pubblicato 17 giorni dopo**). I coronavirus sono un gruppo di virus che causano malattie nei mammiferi e negli uccelli. Nell'uomo, i coronavirus più comuni (HCoV-229E, -NL63, -OC43 e -HKU1) circolano continuamente nella popolazione umana causando raffreddori, a volte associati a febbre e mal di gola, principalmente in inverno e all'inizio della primavera. Due altri coronavirus hanno provocato le epidemie nell'uomo di SARS e MERS. Questi virus si diffondono inalando le goccioline generate quando le persone infette tossiscono o starnutiscono, oppure toccando una superficie dove sono cadute queste goccioline e quindi toccandosi il viso.

Venerdì 10 gennaio

I dati sulla sequenza genetica del nuovo virus sono stati pubblicati su Virological.org dai ricercatori dell'Università Fudan di Shanghai. Altre tre sequenze sono pubblicate sul portale GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data).

Il 10 gennaio 2020, Li Wenliang, prima fonte sul coronavirus, ha iniziato ad avere sintomi di tosse secca. Due giorni dopo, Wenliang inizia ad avere la febbre e il 14 gennaio è ricoverato in ospedale. Anche i suoi genitori avevano contratto il coronavirus e furono ricoverati in ospedale con lui. Wenliang è risultato ripetutamente negativo al test fino a quando non è risultato positivo per il coronavirus il 30 gennaio 2020.

Domenica 12 gennaio

I laboratori di diversi paesi iniziano a produrre test diagnostici specifici PCR utilizzando le sequenze genetiche del nuovo virus messe a disposizione tramite l'OMS.

Il governo cinese riferisce che non ci sono prove sicure che il virus si trasmetta facilmente da persona a persona.

Lunedì 13 gennaio

La Thailandia notifica il primo caso al di fuori della Cina, una donna che era arrivata da Wuhan. Anche Giappone, Nepal, Francia, Australia, Malesia, Singapore, Corea del Sud, Vietnam, Taiwan, Thailandia e Corea del Sud notificheranno dei casi nei successivi dieci giorni.

Martedì 14 gennaio

L'OMS twitta che "le indagini preliminari condotte dalle autorità cinesi non hanno evidenziato prove certe della trasmissione da uomo a uomo del nuovo coronavirus (2019-nCoV) identificato a Wuhan, in Cina". Lo stesso giorno, [Maria Van Kerkhove dell'OMS](#) afferma che vi era stata una "limitata trasmissione da uomo a uomo" del coronavirus, principalmente in piccoli cluster familiari, aggiungendo che "è evidente in questo momento che non abbiamo una trasmissione sostenuta da uomo a uomo"

Sabato 18 gennaio

La Guida alla Letteratura medica Amedeo (www.amedeo.com) attira l'attenzione di oltre 50.000 abbonati su di uno studio dell'Imperial College di Londra, [Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan](#)

City, China, di Imai et al. Gli autori stimano che “un totale di 1.723 casi di 2019-nCoV nella città di Wuhan (IC 95%: 427 - 4.471) hanno manifestato sintomi entro il 12 gennaio 2020”. I casi segnalati ufficialmente al 16 gennaio erano solo 41.

Lunedì 20 gennaio

La Cina notifica tre morti e oltre 200 infezioni. I casi vengono ora diagnosticati anche al di fuori della provincia di Hubei (a Pechino, Shanghai e Shenzhen). Vari paesi asiatici iniziano a introdurre lo screening obbligatorio negli aeroporti di tutti gli arrivi da aree ad alto rischio della Cina.

Dopo che due membri del personale medico si sono infettati nel Guangdong, il team di investigazione della Commissione Nazionale Cinese per la Salute [conferma per la prima volta](#) che il coronavirus può essere trasmesso tra persone.

Mercoledì 22 gennaio 2020

Una [missione sul campo a Wuhan](#) dell'ufficio cinese dell'OMS rilascia una dichiarazione affermando che a Wuhan c'erano prove della trasmissione da uomo a uomo, ma erano necessarie ulteriori indagini per comprendere la reale portata della trasmissione.

Giovedì 23 gennaio

Con una mossa coraggiosa e senza precedenti, il governo cinese mette in **quarantena** decine di milioni di persone. Nulla di simile è stato mai fatto nella storia dell'umanità. Nessuno sa se e quanto potrà essere efficace. Tutti gli eventi per il Nuovo Anno Lunare cinese (a partire dal 25 gennaio) vengono cancellati.

Il Comitato di Emergenza OMS del Regolamento Sanitario Internazionale (RSI) (2005), convocato il 22-23 gennaio, riconosce che si stava verificando la trasmissione da uomo a uomo con una stima preliminare R_0 dell'1,4-2,5, e che il 25% dei casi confermati era grave. Tuttavia, il Comitato ha ritenuto che la trasmissione fosse ancora limitata e che non vi fossero “prove certe” della diffusione del virus a livello comunitario al di fuori della Cina. Non potendo raggiungere un consenso fra i membri presenti, il [Comitato ha ritenuto](#) che fosse ancora troppo presto per dichiarare un'Emergenza di Sanità Pubblica di Portata Internazionale (PHEIC) e ha deciso di riunirsi nuovamente dopo circa dieci giorni.

Una pre stampa scientifica dell'Istituto di virologia di Wuhan, successivamente pubblicata su Nature, annuncia che un virus del pipistrello con una omolo-

gia del 96% era stato identificato e sequenziato in una grotta dello Yunnan nel 2013. [La sequenza è stata pubblicata il giorno successivo](#) su database pubblici. È confermato che il nuovo coronavirus utilizza lo stesso recettore di ingresso del SARS-CoV.

Venerdì 24 gennaio

Almeno 830 casi sono stati diagnosticati in nove paesi: Cina, Giappone, Thailandia, Corea del Sud, Singapore, Vietnam, Taiwan, Nepal e Stati Uniti.

Le prime conferme della trasmissione da uomo a uomo al di fuori della Cina sono [documentate dall'OMS in Vietnam](#).

[La Francia notifica la conferma dei suoi primi tre casi](#) importati, i primi nell'UE.

[Zhu et al.](#) pubblicano il loro rapporto dettagliato sull'isolamento del nuovo coronavirus diverso da MERS-CoV e SARS-CoV. Descrivono anche dei test sensibili per rilevare l'RNA virale nei campioni clinici.

[Huang et al.](#) pubblicano su *The Lancet* le caratteristiche cliniche di 41 pazienti. L'articolo segnala il rischio di infezione contagiosa senza segni premonitori durante il periodo di incubazione e suggerisce un "potenziale pandemico" per il nuovo virus.

[Chan et al.](#) descrivono un focolaio in un nucleo familiare di polmonite associato al nuovo coronavirus del 2019, che evidenzia la trasmissione da persona a persona.

Sabato 25 gennaio

Il governo cinese impone restrizioni nei movimenti in altre città della provincia dell'Hubei. Il numero di persone interessate dalle misure di quarantena è pari a 56 milioni.

Hong Kong dichiara lo stato d'emergenza. Le celebrazioni del Nuovo Anno vengono cancellate e i collegamenti con la Cina continentale sono soggetti a restrizioni.

Lunedì 27 gennaio

In Germania viene identificato [il primo focolaio di infezione](#) con trasmissione da persona a persona e da pazienti asintomatici in Europa. La fonte dell'infezione era una persona residente a Shanghai che stava visitando un'azienda in Baviera e che ha sviluppato dei sintomi durante il viaggio di ritorno in Cina. I contatti presso l'azienda sono stati sottoposti al test e la trasmissione del virus è stata confermata ai contatti asintomatici ma anche a

persone che non hanno avuto contatti diretti con il paziente indice. [Gli autori dello studio](#) affermano che “Il fatto che le persone asintomatiche siano potenziali fonti di infezione 2019-nCoV potrebbe giustificare una rivalutazione della dinamica di trasmissione dell’epidemia in corso”.

Martedì 28 gennaio

Il Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, DG OMS, ha incontrato il presidente cinese Xi Jinping a Pechino. I due hanno condiviso le ultime informazioni sull’epidemia e hanno ribadito il loro impegno a metterle sotto controllo. [La delegazione dell’OMS](#) ha molto apprezzato gli interventi che la Cina ha attuato in risposta alla epidemia, la sua velocità nell’individuare il virus, e l’apertura alla condivisione di informazioni con l’OMS e altri paesi.

Giovedì 30 gennaio

Su parere del Comitato di Emergenza RSI, il DG OMS ha dichiarato l’epidemia una Emergenza di Sanità Pubblica di Portata Internazionale e ha raccomandato che “tutti i paesi dovrebbero essere preparati per il contenimento, compresa la sorveglianza attiva, la diagnosi precoce, l’isolamento e la gestione dei casi, la ricerca dei contatti e la prevenzione della successiva diffusione dell’infezione 2019-nCoV e dovrebbero condividere i dati completi con l’OMS. “ L’OMS aveva ricevuto in quel momento segnalazioni di 83 casi in 18 paesi al di fuori della Cina e vi erano prove di trasmissione da uomo a uomo in 3 paesi. La Cina riporta 7.711 casi e 170 morti. Il virus si è ora diffuso in tutte le province cinesi.

Giuseppe Conte, primo ministro italiano, conferma i primi due casi importati di COVID-19 in Italia.

Venerdì 31 gennaio

Li Wenliang descrive la sua esperienza con la stazione di polizia di Wuhan (vedi 3 gennaio) in la lettera di monito sui social media. Il suo post diventa virale.

India, Filippine, Russia, Spagna, Svezia, Regno Unito, Australia, Canada, Giappone, Singapore, Stati Uniti, Emirati Arabi Uniti e Vietnam confermano i loro primi casi.

Domenica 2 febbraio

Il primo decesso fuori dalla Cina, di un cinese proveniente da Wuhan, viene segnalata nelle Filippine. Due giorni dopo viene segnalato un altro decesso a Hong Kong.

Giovedì 6 febbraio

Muore Li Wenliang, il medico che è stato punito per aver tentato di dare l'allarme per il coronavirus. La sua morte provoca un'esplosione di rabbia, di dolore e di richieste di libertà di parola:

Venerdì 7 febbraio

Hong Kong introduce pene detentive per chiunque violi le regole di quarantena.

Sabato 8 febbraio

Il ministro della sanità francese conferma che un cluster di 5 casi di COVID-19 è stato identificato in una stazione sciistica nelle Alpi francesi. Il paziente indice era un cittadino britannico che aveva viaggiato a Singapore il 20-23 gennaio e che poi ha trascorso quattro giorni (24-28 gennaio) in uno chalet a Contamines-Montjoie, nell'Alta Savoia. È risultato positivo al test al suo ritorno in Inghilterra. Quattro contatti nello stesso chalet sono risultati positivi, tra cui un bambino di nove anni che frequentava una scuola locale. Nessuno dei contatti del bambino a scuola o a casa è stato infettato.

Lunedì 10 febbraio

Amedeo lancia una pubblicazione settimanale di letteratura scientifica sul Coronavirus, che verrà chiamato in seguito [Amedeo COVID-19](#).

Martedì 11 febbraio

Meno di tre settimane dopo l'introduzione delle misure di quarantena di massa in Cina, il numero di casi giornalieri notificati inizia a calare.

L'OMS annuncia che la nuova malattia infettiva sarà chiamata COVID-19 ((**C**oronavirus **d**isease 20**19**) e che il nuovo virus sarà chiamato SARS-COV-2.

Mercoledì 12 febbraio

A bordo della nave da crociera Diamond Princess attraccata a Yo-kohama, in Giappone, 175 persone sono infettate dal virus. Nei giorni e nelle settimane seguenti, a bordo saranno infettate quasi 700 persone.

Giovedì 13 febbraio

La Cina ha modificato la definizione di caso COVID-19 per includere la diagnosi clinica (radiologica) dei pazienti senza test PCR di conferma. Di conseguenza, Hubei ha notificato 14.840 nuovi casi confermati, quasi 10 volte di più rispetto al giorno precedente, mentre i decessi sono più che raddoppiati a 242. [L'OMS ha chiarito](#) che per assicurare la coerenza dei dati avrebbe considerato validi solo il numero di casi confermati in laboratorio.

Mercoledì, 19 febbraio

L'Iran notifica i primi due decessi per coronavirus.

Allo stadio San Siro di Milano, la squadra di calcio dell'Atalanta di Bergamo vince la partita di Champions League contro il Valencia 4 a 1 davanti a 44.000 tifosi provenienti da Italia e Spagna. L'assembramento sui mezzi di trasporto collettivo da Bergamo a Milano e ritorno, le ore di cori ed urla, e i successivi festeggiamenti in innumerevoli bar sono stati considerati da alcuni osservatori come una vera e propria "bomba biologica" del coronavirus.

Giovedì 20 febbraio

Un paziente di 30 anni diagnosticato positivo al SARS-COV-2 viene ricoverato nel reparto di terapia intensiva dell'ospedale di **Codogno** (Lodi, Lombardia, Italia). Il paziente sintomatico aveva visitato l'ospedale il giorno prima ma non era stato sottoposto al test poiché non soddisfaceva i criteri epidemiologici di caso sospetto (nessun collegamento con la Cina). Anche sua moglie, 5 membri del personale ospedaliero, 3 pazienti e diversi contatti del paziente indice sono risultati positivi al COVID-19. Nelle 24 ore successive, il numero di casi notificati aumenterà a 36, molti senza collegamenti diretti con il paziente o con casi positivi precedentemente identificati. Viene anche riportato un primo decesso di COVID-19 in un uomo di 78 anni. [È l'inizio dell'epidemia in Italia.](#)

Sabato 22 febbraio

La Corea del Sud riferisce di un improvviso picco di 20 nuovi casi di infezione da coronavirus, sollevando preoccupazioni per un potenziale individuo "super-infettante" che avrebbe già trasmesso l'infezione a 14 persone in una chiesa nella città sud-orientale di Daegu.

Domenica 23 febbraio

L'Italia conferma 73 nuovi casi, portando il totale a 152, e un terzo decesso. Questo rende l'Italia il terzo paese al mondo per numero di casi dopo Cina e Corea del Sud. Si crea una "zona rossa" intorno a Codogno che isola undici aree municipali. Le scuole vengono chiuse

Il **Carnevale di Venezia** termina in anticipo e gli eventi sportivi sono sospesi nelle regioni italiane più colpite.

Lunedì 24 febbraio

Bahreïn, Iraq, Kuwait, Afghanistan e Oman riportano i loro primi casi.

Martedì 25 febbraio

Viene presentato al pubblico [un rapporto della missione congiunta OMS in Cina](#) di 25 esperti internazionali e cinesi. La missione ha viaggiato in diverse province cinesi. Le conclusioni più importanti sono che l'epidemia cinese ha raggiunto il picco e si è stabilizzata tra il 23 gennaio e il 2 febbraio, e in seguito è diminuita progressivamente.

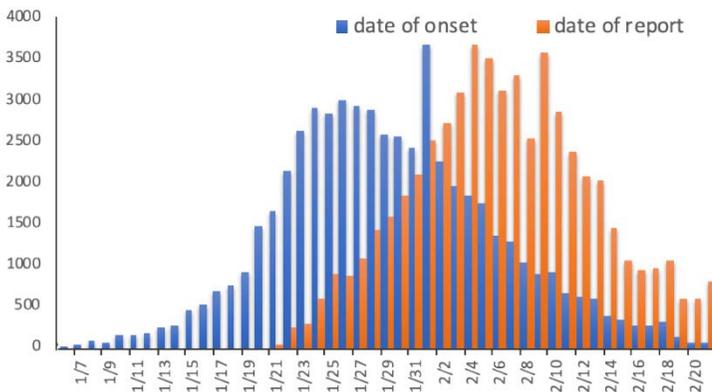


Figura 1. Casi Covid-19 in Cina, gennaio / febbraio 2020. Curve epidemiche per insorgenza dei sintomi e data della notifica al 20 febbraio 2020 per casi COVID-19 confermati in laboratorio per tutta la Cina. Modificato dal rapporto della Missione congiunta OMS-Cina sulla malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19). 16-24 febbraio 2020.

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Questa è stata la prima dimostrazione che **l'uso aggressivo della quarantena** ordinato dal governo cinese era la **cosa giusta da fare**. Sfortunatamente, i paesi europei, che non hanno sperimentato l'epidemia di SARS nel 2003, perderanno tempo prezioso prima di seguire l'esempio cinese.

Mercoledì 26 febbraio

Un presidente, temendo per le sue possibilità di essere rieletto, minimizza la minaccia della pandemia di coronavirus, *twittando*: “Fake News di basso livello. Stanno facendo tutto il possibile per far sembrare il Coronavirus [sic] quanto più possibile cattivo, compresi diffondere panico nei mercati, se possibile”.. “

Due giorni dopo, lo stesso individuo invoca la magia: “Sta per scomparire. Un giorno, come per miracolo, scomparirà.”

P.S.: On 28 March, [The Guardian would ask](#) why this person failed the biggest test of his life.

Venerdì, 28 febbraio

Una rapida analisi dei casi europei diagnosticati fuori dall'Italia dal 24 al 27 febbraio rivela che 31 persone su 54 (57%) hanno viaggiato di recente nel **Nord Italia**. Gli epidemiologi si rendono conto immediatamente che sta emergendo una situazione insolita.

Sabato 7 marzo

I dati ufficiali mostrano che le esportazioni cinesi sono crollate del 17,2 per cento nei primi due mesi dell'anno.

Domenica 8 Marzo

Il governo italiano, guidato dal Primo Ministro Giuseppe Conte, ha il merito di aver instaurato il primo esempio di confinamento e blocco delle attività (Lockdown) europeo, appena due settimane e mezzo dopo che è stato identificato il primo caso autoctono italiano di COVID-19. Per prima cosa sono state imposte severe misure di quarantena a 16 milioni di persone nella regione Lombardia e in altre 14 aree del nord Italia. Due giorni dopo Conte estenderà le misure all'intero paese di 60 milioni di persone, dichiarando il territorio italiano una “zona di sicurezza”. A tutte le persone viene detto di rimanere a casa a meno che non debbano uscire per “validi motivi di lavoro o motivi familiari”. Vengono chiuse tutte le scuole

Lunedì 9 marzo

Un presidente su Twitter: “Quindi l’anno scorso 37.000 americani sono morti per l’influenza stagionale. In media sono tra 27.000 e 70.000 all’anno e niente è chiuso; la vita e l’economia continuano. In questo momento ci sono solo 546 casi confermati di Coronavirus con 22 morti. Rifletti!” ([The Guardian](#))

L’Iran rilascia 70.000 prigionieri a causa dell’epidemia di coronavirus nel paese.

Martedì 10 marzo

Xi Jinping visita la città di Wuhan e rivendica una vittoria temporanea nella battaglia contro covid-19. Gli ultimi due dei 16 ospedali temporanei della città vengono chiusi.

Mercoledì 11 marzo

Con oltre 118,000 casi di COVID-19 notificati in 114 paesi e 4,291 decessi il Direttore Generale dell’OMS dichiara ufficialmente che l’epidemia di coronavirus è una pandemia.

Tutte le scuole di **Madrid** e dintorni, dalle scuole materne alle università, vengono chiuse per due settimane.

Giovedì 12 marzo

L’Italia chiude tutti i negozi tranne i negozi di alimentari e le farmacie.

In **Spagna**, 70.000 persone a Igualada (regione di Barcellona) e in altri tre comuni vengono messi in quarantena per almeno 14 giorni. Questa è la prima volta che la Spagna adotta misure di isolamento per interi comuni.

Emmanuel Macron, presidente francese, annuncia la chiusura di asili nido, scuole e università da lunedì 16 marzo. Dichiara: “Un principio ci guida nel definire le nostre azioni (...) è la fiducia nella scienza. È ascoltare quelli che sanno.” Anche alcuni dei suoi colleghi avrebbero dovuto ascoltare.

Venerdì 13 marzo

Il primo ministro di un **paese ex-UE** introduce la nozione di “immunità di gregge” come la soluzione per ripetute ondate epidemiche da coronavirus. Una terapia shock: accettare che una grande maggioranza della popolazione contragga il virus, sviluppando così un’immunità collettiva ed evitando altre ondate epidemiche di coronavirus nell’immediato futuro. I dati stimati da modelli matematici erano terrificanti. Su poco più di 66 milioni di abitanti, circa 40 milioni di persone si sarebbero infettate, da 4 a 6 milioni si sarebbero

ammalate gravemente, e 2 milioni avrebbero richiesto cure intensive. Circa 400.000 cittadini britannici sarebbero morti. Il primo ministro ha dichiarato: “Molte altre famiglie perderanno i propri cari prima del tempo”.

P.S. Cinque settimane più tardi [The Guardian](#) si chiedeva: “Come ha fatto la Gran Bretagna a sbagliare completante la sua risposta al coronavirus?”

Sabato 14 marzo

Il governo **spagnolo** mette l'intero paese in “lockdown”, chiedendo a tutte le persone di restare a casa. Le eccezioni includono l'acquisto di cibo o forniture mediche, andare in ospedale, andare al lavoro, o altre emergenze.

Il governo **francese** annuncia la chiusura dopo la mezzanotte di tutti i luoghi pubblici “non essenziali” (bar, ristoranti, caffè, cinema, discoteche). Solo i negozi di alimentari, farmacie, banche, tabaccherie e distributori di benzina possono rimanere aperti.

Domenica 15 marzo

La Francia chiama 47 milioni di elettori alle elezioni. Sia i leader del governo che quelli dell'opposizione sembrano essere a favore del mantenimento delle elezioni municipali. È questo un esempio da manuale di inaccettabile ingerenza della politica partitica con la sana gestione di un'epidemia mortale? Agli storici futuri la sentenza.

Lunedì 16 marzo

Ferguson et al. pubblicano un nuovo studio di modellizzazione sul probabile impatto della pandemia di COVID-19 nel Regno Unito e negli Stati Uniti. In (improbabile) assenza di ogni misura di controllo o di cambiamenti spontanei nel comportamento individuale, gli autori si aspettano che si verifichi un picco di mortalità (numero di decessi giornalieri) dopo circa 3 mesi. Ciò porterebbe l'81% della popolazione degli Stati Uniti, circa 264 milioni di persone, a contrarre la malattia. Di questi, 2,2 milioni potrebbero morire, compreso il 4-8% degli americani di età superiore ai 70 anni. Ancora più importante, gli autori stimano che entro la seconda settimana di aprile la domanda di letti di terapia intensiva supererebbe l'offerta di 30 volte.

Il modello analizza quindi due approcci: mitigazione e soppressione della pandemia. Nello scenario di mitigazione, SARS-CoV-2 continua a diffondersi lentamente, in modo da evitare un crollo del sistema ospedaliero. Nello scenario di soppressione, misure di allontanamento sociale estreme e quarantene domestiche fermerebbero completamente la diffusione del virus. Lo studio offre anche una prospettiva sul momento in cui venissero revocate le rigorose

misure di “lockdown”. La prospettiva è cupa: l’epidemia ripartirebbe con una seconda ondata.

La **Francia** impone rigide misure di confinamento.

Martedì 17 marzo

Sette milioni di persone nella zona della **Baia di San Francisco** hanno ricevuto l’ordine di “rifugiarsi in casa” e gli è vietato lasciare il domicilio ad eccezione di casi di “attività essenziali” (acquisto di cibo, medicine e altre necessità). La maggior parte delle attività sono chiuse. Le eccezioni: negozi di alimentari, farmacie, ristoranti (solo per asporto e consegna), ospedali, distributori di benzina, e banche.

Giovedì, 19 marzo

Per la prima volta dall’inizio dell’epidemia di coronavirus, non ci sono stati nuovi casi a **Wuhan** e nella provincia di Hubei.

Il governatore californiano Gavin Newsom ordina a tutta la popolazione della **California** (40 milioni di persone) di “restare a casa”. I residenti possono lasciare le loro case solo per soddisfare le esigenze di base come acquistare cibo, andare in farmacia o dal medico, visitare i parenti, e fare esercizio fisico.

Venerdì 20 marzo

L’Italia conferma 6.000 nuovi casi e 627 decessi in sole 24 ore.

In **Spagna**, il confinamento a causa del coronavirus riduce il tasso di criminalità del 50%.

La **Cina** non segnala nuovi casi di diffusione locale del coronavirus per tre giorni consecutivi. Le restrizioni sono allentate, [si riprende la vita normale](#). Il mondo intero ora guarda alla Cina. Il virus si diffonderà di nuovo?

Lo stato di **New York**, ora il centro dell’epidemia statunitense (popolazione: 20 milioni), dichiara una chiusura generalizzata. Solo le attività essenziali (alimentari, ristoranti ad asporto o consegna, farmacie e lavanderie a gettoni) rimarranno aperte. E i negozi di liquori? Sono negozi essenziali!

Domenica 22 marzo

Byung-Chul Han pubblica *La emergencia viral y the mundo de mañana* (El País): “I paesi asiatici stanno gestendo questa crisi meglio dell’Occidente. Mentre loro lavorano con dati e mascherine, qui si reagisce in ritardo e i confini restano aperti. “

Lunedì 23 marzo

Alla fine, e troppo in ritardo per molti osservatori, il Regno Unito mette in atto misure di chiusura. Sono meno severe di quelle in Italia, Spagna e Francia.

La cancelliera tedesca Angela Merkel si auto-quarantena dopo essere entrata in contatto con una persona che era risultata positiva al coronavirus.

Martedì 24 marzo

Di tutti i casi notificati in Spagna, il 12% è tra gli operatori sanitari.

Le Olimpiadi di Tokyo sono rinviate al 2021.

L'India ordina un lockdown a livello nazionale. A livello globale, tre miliardi di persone sono ora in confinamento domiciliare.

Mercoledì 25 marzo

Dopo settimane di severe misure di contenimento, le autorità cinesi revocano le restrizioni di viaggio nella provincia di Hubei. Per viaggiare, i residenti dovranno disporre del "Codice verde" fornito da un sistema di monitoraggio che utilizza l'app AliPay.

Una giovane di 16 anni muore a Parigi per COVID-19. Non aveva malattie pregresse.

Giovedì 26 marzo

America First: Gli Stati Uniti sono ora il paese con il maggior numero di casi dichiarati di coronavirus al mondo.

Per paura di riattivare l'epidemia, la Cina vieta alla maggior parte degli stranieri di entrare nel paese.

Venerdì 27 marzo

Il [primo ministro](#) e il ministro della salute di un paese ex-UE sono risultati positivi al coronavirus.

The Lancet pubblica *COVID-19 and the NHS-"a national scandal"*.

Un [articolo di McMichael et al.](#) descrive un tasso di mortalità del 33% per i residenti con infezione da SARS-CoV-2 di una struttura di assistenza per lungodegenti nella Contea di King, Washington, USA.

Domenica 29 marzo

The [Guardian](#) e il [Boston Globe](#) si chiedono chi potrebbe avere “le mani sporche di sangue” in questa pandemia. L’evoluzione della epidemia negli Stati Uniti viene definita il “[maggior fallimento dei servizi segreti nella storia degli Stati Uniti.](#)”

Lunedì 30 marzo

[Flaxman S et al.](#) dell’Imperial College COVID-19 Response Team, pubblicano nuove stime aggiornate sul numero reale di persone infettate in **11 paesi europei**. Il loro modello matematico stima che al 28 marzo, in Italia e in Spagna, sarebbero stati infettati rispettivamente 5,9 milioni e 7 milioni di persone (vedere la [tabella](#) online). Germania, Austria, Danimarca e Norvegia avrebbero tassi di infezione (percentuale della popolazione infetta) più bassi. Questi dati suggeriscono che la **mortalità dell’infezione da COVID-19** in Italia potrebbe essere all’incirca dello 0,4% (0,16% -1,2%).

Mosca e **Lagos** (21 milioni di abitanti) vanno in lockdown.

La crisi COVID-19 induce alcuni **leader politici dell’Europa orientale** a proporre una legislazione che conferisca loro poteri straordinari. In un caso, è stata approvata una legge che estende indefinitamente lo stato di emergenza.

SARS-CoV-2 si diffonde a bordo della portaerei USS *Theodore Roosevelt*. L’ufficiale comandante della nave, il capitano Brett Crozier, invia un’e-mail a tre ammiragli nella sua catena di comando, suggerendo di concedergli il permesso di evacuare tutti i marinai non essenziali, di mettere in quarantena i casi noti di COVID-19, e di disinfettare la nave. “Non siamo in guerra. **I marinai non devono morire**“, scrive Crozier nel suo promemoria di quattro pagine. La lettera giunge ai media e viene pubblicata sulle prime pagine di vari giornali. Tre giorni dopo, il 2 aprile, il capitano Crozier viene licenziato.

Più tardi, il test effettuato sul 94% dell’equipaggio di circa 4.800 persone rileva almeno 600 marinai infetti, la maggior parte dei quali, circa 350, sono asintomatici.

Mercoledì 1° aprile

Il Segretario Generale delle Nazioni Unite dichiara che la pandemia di coronavirus rappresenta la “**peggior crisi**” del mondo dopo la Seconda guerra mondiale.

Giovedì 2 aprile

Vengono notificati oltre un milione di casi in tutto il mondo. Il numero reale è probabilmente molto più alto (vedi [l'articolo di Flaxman](#) del 30 marzo).

Vari articoli pubblicati su giornali europei si domandano perché la Germania abbia così pochi decessi per COVID-19.

Venerdì 3 aprile

Alcuni economisti avvertono che la [disoccupazione](#) potrebbe superare i livelli raggiunti durante la [Grande Depressione](#) negli anni '30. La buona notizia: quasi tutti i governi considerano più importante salvare decine o centinaia di migliaia di vite umane rispetto a evitare una massiccia recessione economica. Forse l'umanità è diventata più umana?

Le Monde, il quotidiano francese più influente, suggerisce un [effetto collaterale più banale](#) dell'epidemia. Visto che ai parrucchieri è vietato lavorare, il colore e il taglio dei capelli si degraderanno. Il giornale prevede che “fra due mesi, il 90% delle signore bionde sarà scomparso dalla faccia della Terra”.

Sabato 4 aprile

In Europa si avvertono i primi segni di speranza. In Italia il numero di persone ricoverate in reparti di terapia intensiva diminuisce per la prima volta dall'inizio dell'epidemia. (Figura 2)

La Lombardia decide che a partire da domenica 5 aprile le persone dovranno coprirsi il volto con mascherine o sciarpe. I supermercati devono fornire guanti e gel idroalcolico ai propri clienti.

Un politico italiano, meno avvezzo al ragionamento scientifico alla pari con alcuni dei suoi colleghi negli Stati Uniti e in Brasile, chiede la riapertura delle chiese a Pasqua (12 aprile), dichiarando che “la scienza da sola non basta: è necessario anche il buon Dio”. *Heureux les simples d'esprit* (Beati i poveri di spirito!), come direbbero i francesi.

In Francia, 6.800 pazienti sono ancora ricoverati in reparti di terapia intensiva. Più di 500 sono stati trasferiti da ospedali nei focolai epidemici come l'Alsazia e l'area parigina a regioni con meno casi di COVID-19. Sono stati impiegati treni TGV ad alta velocità TGV e aerei appositamente adattati.

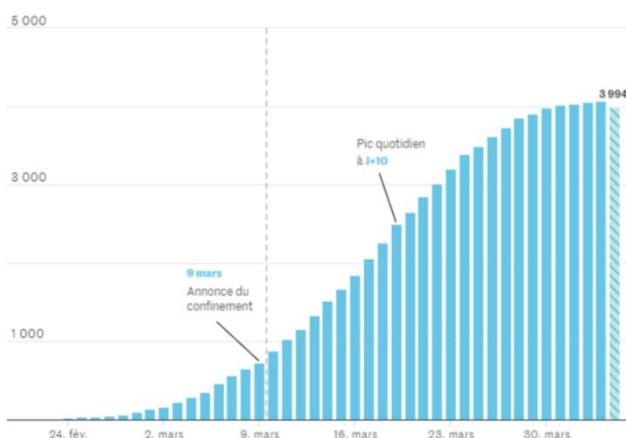


Figura 2. Pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva in Italia. Per la prima volta dall'inizio dell'epidemia, il numero diminuisce a partire dal 4 aprile.

Fonte: Le Monde

Domenica 5 aprile

La Direzione Generale della Sanità Pubblica statunitense avverte che il paese dovrà affrontare una nuova “**Pearl Harbor**” nelle prossime settimane.

Gli Stati Uniti sono il nuovo epicentro dell'epidemia COVID-19. Al 5 aprile sono stati segnalati oltre 300.000 casi e quasi 10.000 decessi. Quasi la metà è stata notificata a New York e in New Jersey.

Martedì 7 aprile

La qualità dell'aria migliora in Italia, Regno Unito e Germania, con livelli di anidride carbonica e biossido di azoto in calo. Un'analisi retrospettiva della chiusura totale rivelerà forse meno casi di asma, infarti e malattie polmonari?

Mercoledì 8 aprile

Il Giappone dichiara lo stato di emergenza; Singapore ordina un lockdown parziale.

A Wuhan le persone vengono autorizzate a viaggiare per la prima volta da quando la città è stata sigillata 76 giorni fa.

The Guardian pubblica una cronologia ben documentata della pandemia: “**Coronavirus: i 100 giorni che hanno cambiato il mondo.**”

Giovedì 9 aprile

I ministri delle finanze dell'UE concordano un piano di emergenza comune per limitare l'impatto della pandemia di coronavirus sull'economia europea. L'Eurogruppo raggiunge un accordo su un [piano di risposta del valore di oltre 500 miliardi di euro](#) per sostenere i paesi più colpiti dall'epidemia.

Il trasporto aereo di passeggeri è diminuito fino al 95%. Quante delle attuali 700 compagnie aeree [sopravviveranno](#) nei prossimi mesi? L'attuale interruzione del trasporto aereo globale modificherà i [nostri comportamenti nei viaggi futuri](#)?

L'epidemia sta devastando l'economia americana. Più di 16 milioni di americani hanno presentato richiesta di disoccupazione nelle ultime tre settimane.

Venerdì 10 aprile

La [Spagna](#) scopre *Covid Reference*. Entro 24 ore, oltre 15.000 persone scaricano il [PDF dell'edizione spagnola](#). L'unica spiegazione: un'enorme piattaforma multimediale ha mostrato il link del nostro libro. Qualcuno sa chi è stato?



Figura 3. Dati di Google Analytics per <http://www.covidreference.com/> il 10 aprile. In un momento preciso, più di 500 persone, per lo più dalla Spagna, visitavano simultaneamente il sito Web.

La cura per la COVID-19 per un dollaro al giorno? [Ricercatori britannici, americani e australiani](#) stimano che la cura potrebbe effettivamente costare solo tra 1 e 29 dollari per trattamento e per paziente.

Un messaggio sul tuo cellulare: “Sei stato in contatto con qualcuno positivo per il coronavirus.” Google e Apple annunciano che stanno **mettendo a punto un sistema di tracciamento del coronavirus su iOS e Android**. Lo sforzo congiunto consentirebbe l’uso della tecnologia Bluetooth per creare una rete volontaria di tracciamento dei contatti. Le app ufficiali delle autorità sanitarie pubbliche otterrebbero un ampio accesso ai dati conservati sui telefonini che si sono trovati vicini l’uno all’altro (George Orwell si sta rigirando nella tomba). Se un utente segnala che gli è stato diagnosticato il COVID-19, il sistema avvisa le persone che sono state in stretto contatto con la persona infetta.

Sabato 11 aprile

Oltre **400 delle 700 strutture di assistenza per lungodegenti francesi** (EHPAD in francese, *Etablissement d’Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes*) notificano casi di COVID-19.

In Italia, **110 medici e circa 30 altri lavoratori ospedalieri**, la metà dei quali infermieri, sono deceduti per COVID-19,.

Domenica 12 aprile

Pasqua 2020. L’Italia registra 361 nuovi decessi, il numero più basso da 25 giorni, mentre la Spagna notifica 603 decessi, in calo di oltre il 30% dal picco di 10 giorni prima.

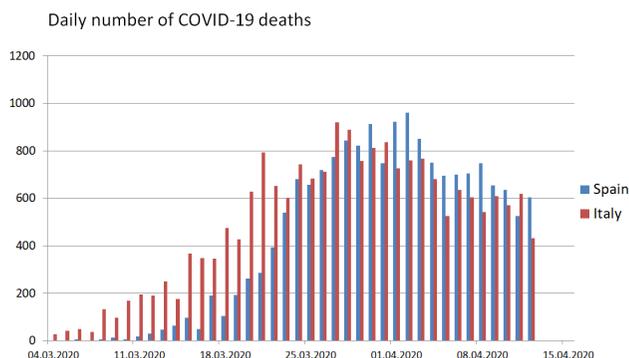


Figura 4. Numero giornaliero di decessi COVID-19 in Italia (rosso) e Spagna (blu).

Il Regno Unito registra il numero più elevato di decessi giornalieri, quasi 1.000. Il numero totale di morti dovuti a COVID-19 ora supera i 10.000. Come in molti altri paesi, i numeri reali potrebbero essere leggermente più alti a causa della sottostima delle persone che **muoiono nelle case di riposo**.

Il numero di decessi correlati a COVID-19 negli Stati Uniti supera i 22.000, mentre il numero totale di casi supera 500.000. A New York ci sono indicazioni che la pandemia potrebbe avvicinarsi al suo apice.

Lunedì 13 aprile

La pandemia COVID-19 evidenzia il **malgoverno**, e non solo in Brasile. Il quotidiano francese *Le Monde* ne rivela gli ingredienti: negazione della realtà, ricerca di un capro espiatorio, onnipresenza nei media, oscuramento dei pareri discordanti, approccio politico, isolazionismo, e visione a breve termine di fronte alla più grande sfida per la salute degli ultimi decenni. Chi è il **colpevole**?

Emmanuel Macron annuncia **l'estensione di un mese delle chiusure** in Francia. Le scuole materne, elementari e superiori riapriranno gradualmente a partire da lunedì 11 maggio, ma non gli istituti di istruzione superiore. Caffè, ristoranti, hotel, cinema e altre attività ricreative continueranno a rimanere chiusi anche dopo l'11 maggio.

Martedì 14 aprile

L'Austria è il primo paese europeo ad **allentare le misure di blocco**. Apre officine per auto e biciclette, autolavaggi, negozi di materiali da costruzione e ferramenta, centri del fai-da-te e giardinaggio (indipendentemente dalle dimensioni) oltre ai rivenditori più piccoli con un'area clienti inferiore a 400 metri quadrati. Questi negozi devono garantire che vi sia un solo cliente ogni 20 metri quadrati. Nella sola Vienna, sono autorizzati a riaprire 4.600 negozi. Gli orari di apertura vengono limitati dalle 7.40 alle 19.00. La tabella di marcia per le prossime settimane e mesi:

- 1° maggio: riaprono tutti i negozi, i centri commerciali e i parrucchieri (vedere anche la voce 3 aprile, pagina 392).
- 15 maggio: Gli altri servizi come ristoranti e hotel resteranno chiusi almeno fino a metà maggio.
- 15 maggio o successivo: possibile riapertura delle lezioni scolastiche.
- Luglio: possibile, ma improbabile, organizzazione di eventi di ogni tipo (sportivi, musicali, teatri, cinema, ecc.).

Vi è un obbligo generico di indossare una mascherina nel fare la spesa e sui trasporti pubblici.

Il Fondo monetario internazionale (FMI) prevede una **contrazione del 3% del PIL mondiale nel 2020**. Non è esclusa la possibilità di una caduta ancora più brutale nel 2021. Quella che è forse la peggiore recessione economica dopo la

Grande Depressione del 1929 non risparmierebbe alcun continente. In una recessione che non ha eguali in tempo di pace da quasi un secolo, i paesi della zona euro, il Regno Unito e gli Stati Uniti potrebbero vedere una contrazione delle attività tra il 5,9% e il 7,5%. L'economia cinese dovrebbe crescere di circa l'1%.

Stati Uniti: il CDC ([Centers for Disease Control and Prevention](#)) riferisce che oltre 9.000 operatori sanitari hanno contratto il COVID-19 con almeno 27 decessi. L'età media era di 42 anni e il 73% era di sesso femminile. I decessi si sono verificati più frequentemente in operatori sanitari di età ≥ 65 anni.

Mercoledì, 15 aprile

[Philip Anfinrud e Valentyn Stadnytsky](#) del National Institutes of Health in Bethesda, descrivono un esperimento di diffusione della luce laser in cui sono state visualizzate goccioline generate dal linguaggio e le loro traiettorie. Hanno scoperto che quando una persona durante il test dice “resta in salute”, vengono generate numerose goccioline che vanno dai 20 ai 500 μm . Quando la stessa frase viene pronunciata tre volte attraverso un panno leggermente umido posto sulla bocca di chi parla, il livello luminoso (e quindi le goccioline) resta vicino al livello di base. Il video supporta la raccomandazione di indossare mascherine in pubblico. Gli autori hanno anche scoperto che il numero di goccioline prodotte aumenta con il volume del parlato. Il nuovo messaggio per i miliardi di persone colpite dall'epidemia COVID-19: parlate sottovoce!

Venerdì 17 aprile

[Luiz Inácio Lula da Silva](#), ex presidente brasiliano, afferma che l'attuale presidente sta conducendo il Brasile al “macello” con la sua irresponsabile gestione del coronavirus. In [un'intervista con The Guardian](#), Lula afferma che il leader “troglodita” del Brasile rischia di far ripetere le scene devastanti che si svolgono in Ecuador, dove le famiglie sono costrette a gettare i cadaveri dei loro cari sulla strada.

Sulla [portaerei francese Charles-de-Gaulle](#), un grande focolaio viene notificato il 17 aprile. Dei 1,760 marinai, 1.046 (59%) sono positivi per SARS-CoV-2, 500 (28%) presentano sintomi, 24 marinai (1,3%) sono ricoverati in ospedale, 8 in ossigenoterapia e uno in terapia intensiva.

Sabato 18 aprile

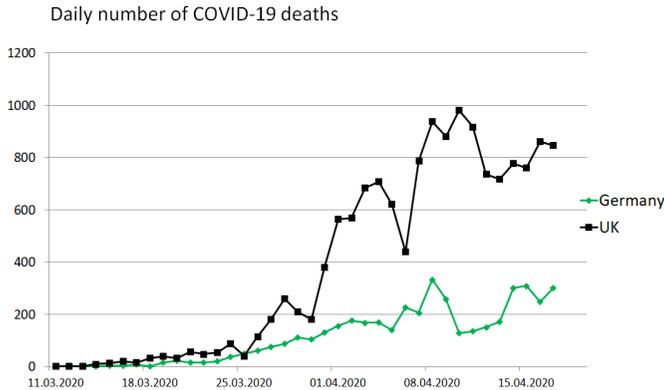


Figura 5. Numero giornaliero di decessi COVID-19 in Germania (verde) e nel Regno Unito (nero).

La cancelliera Angela Merkel fa il suo primo discorso televisivo dopo oltre 14 anni al potere. Descrive la crisi del coronavirus “come la più grande sfida dalla Seconda guerra mondiale” ed esorta il popolo tedesco dicendo: “È una cosa molto grave. Da prendere seriamente.”

Domenica 19 aprile

Il traffico aereo in Europa è crollato di oltre il 95%, come ben mostrato da questo video di YouTube di *The Guardian*: <https://www.youtube.com/watch?v=I0VP2o3c4Gw>

Care England, il più grande ente rappresentativo britannico per le case di cura, afferma che fino a 7.500 residenti potrebbero essere deceduti per COVID-19. Un numero molto superiore ai 1.400 decessi stimati dal governo.

Nella sola Catalogna circa 6,615 operatori ospedalieri e altri 5,934 nelle case di cura per anziani sono sospettati di essere o esser stati positivi al COVID-19.

Lunedì 20 aprile

Per la prima volta nella storia, il West Texas Intermediate (WTI), il prezzo di riferimento per il petrolio statunitense, scende al di sotto di \$0 al barile. Su alcuni contratti specifici il prezzo è sceso a meno 37 dollari (-34 euro). Dopo quasi due mesi di continuo crollo del mercato petrolifero, questa situazione paradossale è il risultato della pandemia di COVID-19 che ha causato un calo della domanda del 30%. Poiché i pozzi petroliferi continuano a produrre, non

c'è posto per immagazzinare il petrolio e gli investitori sono pronti a pagare per liberarsene.

L'[Oktoberfest](#) in Germania è stata cancellata. L'iconico festival della birra, colloquialmente noto come [Die Wiesn](#) o "il prato", attira ogni anno circa 6 milioni di visitatori da tutto il mondo. Della durata di più di due settimane in settembre/ottobre, si tiene in tendoni molto affollati con lunghi tavoli di legno, dove le persone celebrano con cibo, balli, birra e abbigliamenti tradizionali. La perdita economica per la città di Monaco è stimata in circa un miliardo di euro.

Martedì 21 aprile

Il quotidiano spagnolo *El País* pubblica una [descrizione semplificata](#) della battaglia tra SARS-CoV-2 e il corpo umano: "Así es la lucha entre el sistema inmune y el coronavirus." ¡Fantástico!

[Cancer Research UK](#) riferisce che ogni settimana non vengono più esaminate 2.300 persone con sintomi di cancro. Gli esami settimanali di screening per il carcinoma mammario e uterino di oltre 200.000 donne sono stati cancellati. Nel mese di marzo, secondo la [British Heart Foundation](#), c'è stato un calo del 50% di visite in pronto soccorso di persone sospettate di avere un attacco cardiaco. Un calo del 50% sarebbe "equivalente a circa 5.000 persone ogni mese, o più di 1.100 persone ogni settimana, con possibili sintomi di infarto che non si sono presentate nei dipartimenti di emergenza". Scopriremo forse un'epidemia nascosta di morbilità e mortalità correlate a COVID-19 con milioni di persone che sono morte non di coronavirus, ma di altre malattie curabili?

Giovedì 23 aprile

Attacco di "ilarità pandemica" quando un presidente noto per le sue scarse conoscenze scientifiche farfuglia congetture su "[iniezioni di disinfettante](#)" per curare la COVID-19.

Domenica 26 aprile

La città di Wuhan annuncia che tutti i restanti casi COVID-19 sono stati dimessi dagli ospedali.

Lunedì 27 aprile

I geni determinano i sintomi del coronavirus? Dopo aver studiato 2.633 gemelli identici e fraterni a cui è stato diagnosticato il COVID-19, un gruppo di ricerca del King's College di Londra riporta che i sintomi del COVID-19 (febbre, diarrea, delirio e perdita di gusto e olfatto) sembrano essere [attribuibili al 50% a fattori genetici](#). Non è ancora chiaro tuttavia fino a che punto [le morti riferite a gemelli identici](#) possano essere attribuite a fattori genetici.

Venerdì 1° maggio

Un nuovo test SARS-CoV-2 potrebbe essere in grado di identificare i portatori di virus prima che siano infettivi, secondo un articolo di [The Guardian](#). Il test su di un campione di sangue sarebbe in grado di rilevare la presenza del virus già 24 ore dopo l'infezione, molto prima che le persone mostrino dei sintomi e diversi giorni prima che un portatore sia considerato in grado di infettare altre persone.

Domenica 3 maggio

La Roche ottiene l'autorizzazione di emergenza dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per il suo test anticorpale, l'[Elecsys Anti-SARS-CoV-2](#), che ha una specificità di circa il 99,8% e una sensibilità del 100%.

Lunedì 4 maggio

L'Italia sta cautamente allentando le misure di chiusura. Ora le persone possono fare jogging, ma non possono andare in spiaggia; possono navigare ma non nuotare; e possono visitare i parenti fino al 6° grado, ma non amici, fidanzati o amanti.

Un ospedale francese che ha testato nuovamente dei vecchi campioni prelevati da pazienti affetti da polmonite scopre di aver già curato un [uomo con il coronavirus il 27 dicembre](#), un mese prima che il governo francese confermasse i primi casi.

Ricercatori dell'Università di Bonn, in Germania, pubblicano uno [studio siero-epidemiologico](#) su 919 persone a Gangelte, una piccola cittadina tedesca che è stata esposta a un evento di "super diffusione" (festività di carnevale). Il 15,5% è risultato positivo, con un tasso di letalità per infezione stimato allo 0,36%. Il 22% delle persone infettate era asintomatico.

Martedì 5 maggio

Neil Ferguson, epidemiologo presso l'Imperial College, si dimette da membro del Scientific Advisory Group for Emergencies (SAGE) del governo britannico a causa di un "errore di valutazione". Un giornale aveva riferito di come non avesse rispettato le regole di confinamento (che lui stesso aveva contribuito a stabilire!) accogliendo per almeno due volte una donna di 38 anni a casa sua.

Anthony Fauci, il direttore dell'Istituto Nazionale di Allergie e Malattie Infettive degli Stati Uniti, afferma che non ci sono prove scientifiche a sostegno delle teorie secondo cui il coronavirus è stato prodotto in un laboratorio cinese o sia sfuggito da un laboratorio dopo esservi stato portato dall'esterno (CGTN).

Mercoledì 6 maggio

Il bilancio ufficiale delle vittime da COVID-19 nel Regno Unito supera le 30.000.

Giovedì 7 maggio

Secondo i dati diffusi dal Dipartimento del Lavoro degli Stati Uniti, oltre 33 milioni di americani hanno presentato nuove richieste per sussidi di disoccupazione. Ciò corrisponde all'incirca al 21% della forza lavoro del mese di marzo.

Solo 15 paesi al mondo non hanno notificato ufficialmente all'OMS alcun caso di COVID-19, vale a dire: Corea del Nord, Turkmenistan, Kiribati, Isole Marshall, Micronesia, Samoa, Isola Salomon, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Isola di Cook, Nauru, Niue, Palau e Lesotho. (Sappiamo che la Corea del Nord sta imbrogliando, e che il Turkmenistan e il Lesotho non possono durare a lungo ... È una vera e propria pandemia!)

Secondo i dati dell'[Ufficio delle statistiche nazionali](#) del Regno Unito, le persone di colore hanno una probabilità quattro volte maggiore di morire di COVID-19 rispetto ai bianchi.

Venerdì 8 maggio 2020

Dopo le "pipedreams" (tedesco: Hirngespinnste; francese: élucubrations; italiano: idee campate in aria; spagnolo: fantasías) sull'idrossiclorochina e su l'iniezione di disinfettanti, oggi è il giorno in cui COVID-19 "sparirà senza vaccino". I tristi sviluppi della pandemia di coronavirus hanno ora accumulato prove sufficienti a dimostrare che l'individuo non crede lui stesso a quello che dice. Gli annunci sgrammaticati, ma attentamente programmati e ben

orchestrati, obbediscono a una suprema missione vitale: restare nei titoli delle notizie. Purtroppo, c'è un aspetto ancora più tragico in questo dramma: perché mai i media di tutto il mondo insistono nel parlare di questo individuo? Perché non possiamo leggere le notizie senza essere obbligati a vederlo ogni giorno? Perché non potremmo semplicemente *totschweigen*? (*Totschweigen* è un verbo tedesco superbamente descrittivo: 1. tot=*morto*; 2. Schweigen=essere in silenzio; 3. Totschweigen=mettere a tacere – In inglese: to hush up; Francese: passer sous silence; Italiano: fare come se non esistesse; Portoghese: não falar em alguém.)

Oggi facciamo una promessa funebre: non parleremo mai più di questo individuo, nemmeno il giorno della sua morte.

Domenica 10 maggio

“Gli italiani guardano stupiti alla risposta del Regno Unito al coronavirus” afferma [The Guardian](#). E' davvero un caso se la Gran Bretagna e l'America sono i [grandi perdenti nella lotta al coronavirus nel mondo](#)?

Tutto quello che avresti sempre voluto sapere su i falsi negativi e i falsi positivi* (*ma avevi paura di chiedere) è ora riassunto in [10 punti per comprendere gli anticorpi COVID-19](#). I diversi colori ti aiuteranno a memorizzare i veri e falsi negativi e positivi.

El País, il miglior quotidiano spagnolo, pubblica [“ccu ccg ccg gca - Le 12 lettere che hanno cambiato il mondo.”](#) (Se capisci lo spagnolo, dai un'occhiata.)

Lunedì 11 maggio

La Francia allenta le restrizioni tra un senso di incertezza. Il quotidiano [Le Monde scrive](#) che, secondo i dati ufficiali, 8.674 nuovi test positivi per SARS-CoV-2 sono stati registrati tra il 1° e il 9 maggio. L'epidemiologo Daniel Lévy-Bruhl, capo dell'unità delle infezioni respiratorie di Santé Publique France stima che le cifre reali siano probabilmente due o tre volte più alte (da 3.000 a 4.000 nuove infezioni ogni giorno) e questo nonostante le misure protettive, il distanziamento sociale e la chiusura generalizzata.

Martedì 12 maggio

La MMWR pubblica un rapporto su di un [cluster SARS-CoV-2 con alto tasso di attacco](#) in seguito all'esposizione durante le prove di un coro.

Mercoledì 13 maggio

Vi sono prove del fatto che **la Cina stia censurando il COVID Reference**. I dati di Google Analytics su due dozzine di siti Web, sia di scienze mediche (Amedeo, Free Medical Journals, FreeBooks4Doctors) che non mediche (TheWordBrain, Ear2Memory, GigaSardinian, GigaMartinique, SardoXSardi, Polish Yiddish, e ItalianWithElisa, tra gli altri) mostrano che, in base al numero di visitatori, la Cina è sempre stata tra i primi 10 paesi, generando tra il 3,3% e il 14,8% del traffico sul sito Web (vedi <https://covidreference.com/censorship>).

25.	 Costa Rica	790 (0.42%)
26.	 Paraguay	744 (0.40%)
27.	 China	727 (0.39%)
28.	 Netherlands	716 (0.38%)
29.	 Russia	613 (0.33%)

Figura 6. Dati di Google Analytics per www.CovidReference.com del 13 maggio. Sei settimane dopo il lancio di COVID Reference, la Cina è 27° posto, dopo il Paraguay e subito prima dei Paesi Bassi e della Russia.

Non così con COVID Reference. Sei settimane dopo il lancio di COVID Reference, la Cina è 27° posto, dopo il Paraguay, rappresentando solo lo 0,39% del traffico globale. Qualcuno si intrometta sulla linea di scambio dati tra COVID Reference e la Cina? (Figura 6)

Venerdì 15 maggio

In un memorabile [post sul blog del British Medical Journal](#), Paul Garner, professore di malattie infettive alla Liverpool School of Tropical Medicine, parla della sua esperienza con la COVID-19 come “essere passato sulle montagne russe di una malattia grave, di emozioni estreme e uno completo sfinimento” .

Un [esperimento visivo](#) che utilizza la luce nera e una sostanza fluorescente mostra la velocità con cui i germi possono essere diffusi in ambienti come i buffet dei ristoranti e delle navi da crociera: www.youtube.com/watch?v=kGQEuvv9R6E .

Sabato, 16 maggio

Un nuovo virus altamente trasmissibile e potenzialmente mortale viene rilevato in Germania: **SADS**, Sindrome da Demenza Acuta Grave. La nuova sindrome si manifesta con un desiderio irrefrenabile di ignorare il pericolo della COVID-19. In diverse città tedesche, un improbabile alleanza scende in strada - estremisti di sinistra e di destra, antisemiti, teorici della cospirazione, e No-VAX, rivendicando il diritto di vivere e morire senza distanziamento sociale e mascherine sul viso. Il governo tedesco informa immediatamente l'OMS.

Lunedì 18 maggio

Merkel e Macron annunciano un piano di aiuti da 500.000 milioni di euro per la ricostruzione dell'Europa (*El País*).

La casa farmaceutica Moderna annuncia che il suo vaccino sperimentale mRNA-1273 ha stimolato anticorpi in otto volontari sani di età compresa tra 18 e 55 anni. I livelli di anticorpi neutralizzanti corrispondevano o superavano i livelli riscontrati nei pazienti guariti dall'infezione SARS-CoV-2 (*The Guardian*).

Mercoledì 20 maggio

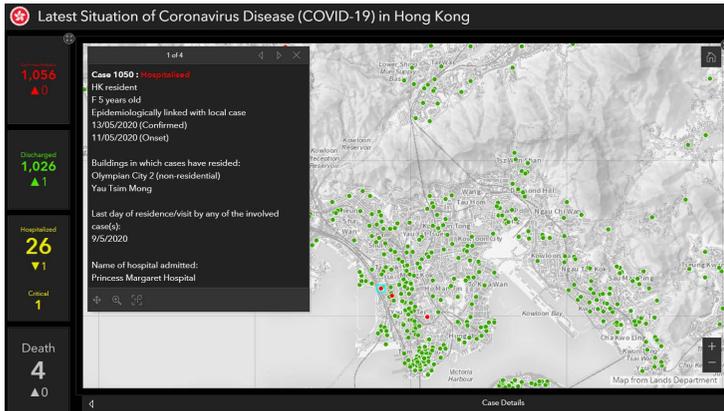


Figura 7. Screenshot della "Recente situazione della malattia di Coronavirus (COVID-19) a Hong Kong", <https://chp-dashboard.geodata.gov.hk/covid-19/en.html>.

Scopriamo un sito Web che mostra dove si trovano in ogni momento le persone infette a Hong Kong: <https://chp-dashboard.geodata.gov.hk/covid-19/en.html> (Figura 7). Non c'è dubbio che più stretto sono i controlli delle persone infette, minore sarà la restrizione che devi imporre ai non infetti. In Europa, misure rigorose come quelle adottate a Hong Kong e in Corea del Sud

non sono attualmente compatibili con la legislazione vigente in materia di privacy.

Dopo un nuovo focolaio di coronavirus, le autorità cinesi sigillano la città di Shulan, una città di 700.000 abitanti vicino al confine russo, imponendo misure di chiusura simili a quelle utilizzate a Wuhan ([The Guardian](#)).

Google e Apple rilasciano il loro sistema di notifica dell'esposizione utilizzato per informare gli utenti di una esposizione al coronavirus: <https://www.google.com/covid19/exposurenotifications>.

Giovedì 21 maggio

Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) informa che i topi fanno affidamento per nutrirsi sul cibo e sui rifiuti generati da ristoranti e altri stabilimenti commerciali, le cui chiusure hanno portato a una carenza di cibo tra i roditori, specialmente nelle dense aree commerciali. CDC lancia un'allerta su possibile [comportamento insolito o aggressivo dei roditori](#).

Il SARS-CoV-2 segnerà il destino dell'Airbus A380? Air France sceglie di mettere fine all'utilizzo dell'aeromobile, giudicato troppo costoso, troppo inquinante e non abbastanza redditizio ([Le Monde](#)).

Venerdì 22 maggio

Zhu et al. pubblicano *Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus type-5 Vectored COVID-19 Vaccine* (Sicurezza, Tollerabilità e Immunogenicità di un vaccino COVID-19 su vettore adenovirus ricombinante di tipo 5.)

Fafi-Kremer 2020 et al. pre-pubblicano un articolo su *Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France*, (le risposte sierologiche all'infezione da SARS-CoV-2 tra il personale ospedaliero con malattia lieve nella Francia orientale) segnalando che gli anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 sono stati individuati in quasi tutto il personale ospedaliero (n=160) su campioni prelevati 13 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi da COVID-19 (vedi anche [Le Monde](#)).

Sabato 23 maggio

Nella Bassa Sassonia, in Germania, 50 persone sono in quarantena in seguito ad un cluster in un ristorante ([Der Spiegel](#)).

A Francoforte, in Germania, le autorità segnalano più di 40 persone infette da SARS-CoV-2 dopo un servizio religioso ([Der Spiegel](#)).

Mercoledì 27 maggio

I designer colombiani preparano letti ospedalieri di cartone che vengono poi utilizzati come bare ([The Guardian](#)).

Andrzej Krauze pubblica [un cartone animato](#) sulle ricadute della pandemia di COVID-19.

Domenica 31 maggio

Più di 50 milioni di persone negli Stati Uniti potrebbero soffrire la fame senza l'aiuto di banche alimentari o altri aiuti ([Feeding America](#)).

Mercoledì 3 giugno

Nella speranza di salvare la propria industria turistica, l'Italia riapre i suoi confini.

Martedì 4 giugno

The Lancet compie una delle [più grandi ritrattazioni di un articolo scientifico nella storia moderna](#) ([The Guardian](#)).

Venerdì 5 giugno

I principali ricercatori dello studio clinico RECOVERY riportano che non vi è [alcun beneficio clinico dall'uso dell'idrossiclorochina nei pazienti ospedalizzati con COVID-19](#).

Sabato 6 giugno

Il Guardian riferisce che circa [600 operatori sanitari statunitensi sono morti per COVID-19](#).

Domenica 7 giugno

Tre episodi separati di super-infezione in un ufficio, un ristorante e un autobus dimostrano quanto facilmente il SARS-CoV-2 possa essere trasmesso su distanze superiori a 1 metro. Anche non conoscendo lo spagnolo, vale la pena dare un'occhiata all'[articolo su El País](#).

Notes

Notes

Notes

Notes