



## COVID•Contents

**N. 6 del 13 maggio 2020**

<https://doi.org/10.36170/COVIDCONT620>





# COVID•Contents

N. 6 del 13 maggio 2020

<https://doi.org/10.36170/COVIDCONT620>

Aggiornamento bibliografico delle pubblicazioni internazionali su COVID-19

A cura del Gruppo di lavoro ISS  
“Aggiornamento scientifico COVID-19”

## Indice delle aree

Comunicazione .....	pag.	5
Diagnosi .....	pag.	13
Epidemiologia .....	pag.	23
Infection control .....	pag.	37
Patologia e clinica .....	pag.	47
Preparedness .....	pag.	81
Salute mentale .....	pag.	93
Tecnologie a supporto .....	pag.	105
Telemedicina .....	pag.	113
Terapia .....	pag.	123
Vaccini .....	pag.	143
Altro .....	pag.	153

## COVID•Contents Pubblicazione a cura del Gruppo di lavoro ISS – “Aggiornamento scientifico COVID 19”

### Gruppo di Lavoro ISS “Aggiornamento scientifico COVID-19” (Decreto del Presidente ISS n. 71/2020)

Gianfranco Brambilla, (coordinatore), Segreteria scientifica di Presidenza, ISS  
Paola De Castro, Antonio Mistretta, Patrizia Mochi, Servizio Comunicazione Scientifica, ISS  
Annarita Barbaro, Donatella Gentili, Franco Toni, Servizio Conoscenza, Biblioteca, ISS  
Antonella Rosi, Centro nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, ISS  
Duilio Carusi, Segreteria scientifica di Presidenza, ISS  
Luca Busani, Fabio Magurano, Dipartimento Malattie Infettive, ISS  
Roberto Nisini, Dipartimento di Immunologia, ISS  
Raffaella Bucciardini, Ernesto Costabile, Centro Nazionale Salute Globale, ISS  
Susanna Caminada, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive - Sapienza Università di Roma  
Aurora Angelozzi, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive - Sapienza Università di Roma

**Hanno contribuito a questo numero:** Monica Boirivant, Maria Rosaria Domenici, Fiorella Malchiodi Albedi, Loredana Frasca, Bianca Barletta (Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci - CN RVF, ISS); Antonio Ciaramella, Elena Toschi, Valentina La Sorsa (Servizio Tecnico Scientifico di Coordinamento e Supporto alla Ricerca - CORI ISS); Laura Camoni, Virgilia Toccaceli, Emanuela Medda, Sonia Brescianini, Aldina Venerosi, Laura Camoni (Centro di Riferimento Scienze Comportamentali e Salute Mentale - CR SCIC, ISS); Alessandra Palma, Sandra Morelli, Maria Antonella Tabocchini, Sveva Grande, Valentina Dini, Daniele Giansanti, Evaristo Cisbani (Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica - CN TISP, ISS); Marina Ceccarini, Domenica Taruscio, Amalia Egle Gentile (Centro Nazionale Malattie Rare - CN MR, ISS); Paola Sestili, Nunzia Sanarico, Patrizia Iacovacci, Barbara Brunetto, Carla Raggi, Eleonora Maria; Rosaria Puggioni, Roberto Delogu, Alessandro Ascione (Centro Nazionale Controllo e Valutazione Farmaci - CN CF, ISS); Eliana Marina Coccia, Luca Busani, Vendetti Silvia, Mariarosaria Marinaro, Donatella Negri, Melissa Baggieri, Annapina Palmieri (Dipartimento Malattie Infettive – DMI, ISS); Elena Ortona, Sandra Gessani (Centro di Riferimento Medicina di Genere - MEGE, ISS); Flego Michela, Alessandra Mallano (Centro Nazionale Salute Globale - CN SG, ISS); Federica Tommasi, Alessandro Giuliani, Daniela Mattei (Dipartimento Ambiente e Salute – DAMSA, ISS); Federica Napolitani, Sandra Salinetti, Cosimo Marino Curianò, Massimo Delle Femmine (Servizio Comunicazione Scientifica – COS, ISS); Luigi Bertinato (Segreteria scientifica di Presidenza, ISS).

Per informazioni su questo documento scrivere a: [pubblicazioniconvid-19@iss.it](mailto:pubblicazioniconvid-19@iss.it)

Citare questo documento come segue:

COVID Contents n. 6 del 13 maggio 2020. A cura del Gruppo di Studio ISS COVID-19 - Aggiornamento Scientifico.  
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica

© Istituto Superiore di Sanità 2020  
viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma



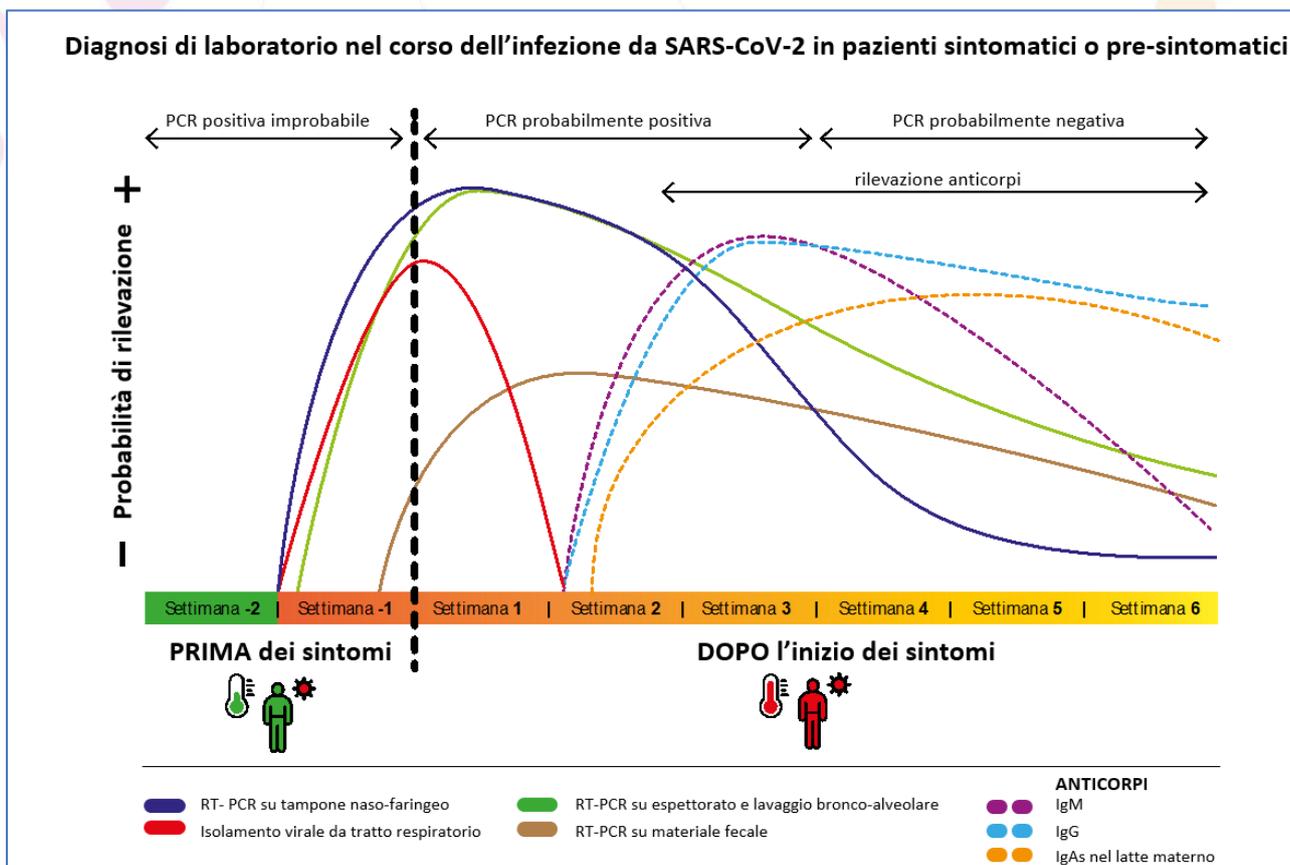
## L'IMMAGINE DELLA SETTIMANA

### La diagnosi di laboratorio

Questa settimana vi proponiamo un'immagine relativa alla interpretazione della diagnosi di laboratorio. La figura\* è una rappresentazione schematica e indicativa della tempistica per la rilevazione di Sars Cov-2 nell'organismo umano e della relativa capacità di contagio, e della risposta immunitaria in grado progressivamente di garantire un minore rischio di circolazione virale, a livello di popolazione. Da notare la possibile presenza di portatori sani - asintomatici in grado di infettare, indipendentemente dalla presenza di una siero-conversione, laddove non si ponga attenzione al distanziamento sociale, alle pratiche igieniche, e all'uso dei dispositivi di protezione individuale, laddove prescritti. L'identificazione dei soggetti asintomatici/pre-sintomatici in grado di essere causa di contagio per RT-PCR positiva può avvenire in maniera più probabile come follow-up del contact tracing, o per depistaggi di tutta la popolazione interessata, ad esempio, all'interno di un focolaio/zona rossa, o perché è esposta a rischio professionale, o perché entra in contatto con gruppi fragili (ad esempio operatori all'interno delle RSA). La positività a RT-PCR decresce progressivamente trascorse due settimane dalla remissione dei sintomi, mentre quella fecale risulta permanere in media una settimana più a lungo. Tale tempistica di diagnosi genomica tuttavia registra degli *outlier*, con positività a RT PCR che oltrepassano il mese di convalescenza. In donne in allattamento positive a Sars-Cov-2 sono state identificate Immunoglobuline Secretorie IgAs, che seguono l'andamento delle IgG, e si ritiene possano conferire immunità passiva al neonato.

Buona lettura.

Gruppo di lavoro ISS  
"Aggiornamento scientifico COVID-19"



\*Modificata da: Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 6]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.8259. doi:10.1001/jama.2020.8259



The background features several stylized, virus-like shapes. On the left, there is a solid pink shape with multiple protrusions. On the right, there is a solid orange shape with similar protrusions. In the center, there are several light green outlines of similar shapes, some overlapping the pink and orange ones.

area

---

# COMUNICAZIONE



Van Bavel JJ, Baicker K, Boggio PS et al.

## Using social and behavioural science to support COVID-19 pandemic response

<https://www.nature.com/articles/s41562-020-0884-z>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Prospettive

### Obiettivo

Contribuire all'individuazione di misure e modalità di comunicazione efficaci attraverso le evidenze che emergono dalla ricerca socio-comportamentale in setting simili, per favorire l'allineamento tra i comportamenti individuali e le raccomandazioni di sanità pubblica a contenimento della pandemia da COVID-19. Individuazione di aree della ricerca psico-socio-comportamentale "scoperte" che necessitano di approfondimenti per fornire procedure e target di comunicazione capaci di fronteggiare l'attuale emergenza.

### Metodologia

Overview dei risultati della ricerca socio-comportamentale sulla comunicazione. Analisi e sistematizzazione delle aree concettuali di rilievo per l'argomento "pandemia".

### Risultati

Le evidenze riguardano "percezione del rischio", "contesto sociale", "comunicazione scientifica", "interessi collettivi e individuali", "stress e coping". Tra queste: appellarsi alla paura produce risultati solo se si percepiscono come "efficaci" i comportamenti richiesti; la *bias* da "ottimismo" va contenuta senza sconfinare nella induzione di ansia. L'evidenza smentisce che nei disastri prevalga il panico distruttivo, dietro alla "cooperazione" ci sono concetti di "identificazione". Norme "descrittive" di comportamento (es. il distanziamento sociale) senza informazioni sulla approvazione di larga parte della popolazione sono meno efficaci. Tecniche come "fact-checking", "psychological inoculation" e "crowdsourcing" possono contribuire alla lotta alle "fake news". La ricerca è concorde sulla necessità di fornire indicazioni chiare sullo stato pandemico perché induce maggiormente le persone "indecise" a adottare comportamenti "altruistici" (es. non tornare al lavoro se non richiesto). L'uso intelligente dei media, di IT diadico e sincrono può mitigare stress e favorire comportamenti prosociali. Urgenza di: informazioni di sanità pubblica più disegnate su diversi target socio-culturali di audience; maggiore cooperazione tra organizzazioni sul territorio e autorità; favorire lo sviluppo di atteggiamenti mentali positivi dimostratisi più efficaci in contesti pandemici del tentativo diretto di riduzione dello stress.

### Rilevanza

L'articolo risulta interessante perché fa ordine tra i possibili "rischi" e "vantaggi" psico-sociali di cui tenere conto nella comunicazione e nella proposizione di misure a contenimento della pandemia. Inoltre, di rilievo è l'analisi proposta che approda alla sollecitazione di nuova ricerca e nuove evidenze poiché sull'esperienza pandemica in contesti moderno-contemporanei ve ne è molto poca. Nuove evidenze sarebbero, quindi, utilissime per informare le policy da adottare a contrasto efficace dell'epidemia da COVID-19.

Scheda redatta da: Virgilia Toccaceli, CR SCIC ISS

il 7 maggio 2020

Orso D, et al., *European Journal of Emergency Medicine* 2020

### **Infodemic and the spread of fake news in the COVID-19-era**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202120/>

DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000713

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Mettere in guardia e far riflettere gli addetti ai lavori (medici, scienziati) sulla possibilità di diffondere involontariamente notizie reali ma inesatte sull'epidemia, dovute ad una percezione sbagliata del fenomeno, ad analisi basate su dati insufficienti o dall'elevato grado di incertezza, all'eccessivo affidarsi a esperienze pregresse e competenze acquisite.

#### **Metodologia**

Viene analizzata la difficoltà di diffondere, soprattutto nella prima fase di sviluppo dell'epidemia, notizie affidabili anche da parte di canali apparentemente validi, quali medici o fonti governative. Come esempi vengono portati l'invito a non usare farmaci antinfiammatori perché potenzialmente pericolosi o l'affermazione che COVID-19 non sarebbe stata molto diversa da una normale influenza stagionale. Notizie rivelatesi poi errate. Paradossalmente si sono avvicinati di più alla verità persone non esperte che, fin dall'inizio, diffondevano messaggi allarmistici e spaventati. A volte un semplice controllo sulla letteratura scientifica avrebbe dovuto rivelare l'infondatezza di molte affermazioni.

#### **Risultati**

In molti casi, si è riscontrato come sia stato il prevalere di un'opinione personale, sia pure espressa da soggetti qualificati e affidabili, a far da cassa di risonanza sui media e i nuovi strumenti di comunicazione sociale. Ma queste sono realmente notizie false? In termini tecnici, no. Provengono da fonti ritenute affidabili e non c'è motivo di dubitare della loro "autenticità". Non sono parole attribuite fittiziamente a qualcuno. Tuttavia, in gran parte, si tratta di notizie reali ma inesatte e non corroborate da solide argomentazioni scientifiche. La condivisione di dati scientifici ha due aspetti critici: la presenza o l'assenza di "filtri" in grado di aumentare l'affidabilità delle informazioni; e la responsabilità individuale di rendere pubbliche le informazioni e la diffusione. Occorre che entrambi gli aspetti vengano attentamente considerati da ogni membro della comunità scientifica.

#### **Rilevanza**

Considerazioni di carattere generale che evidenziano l'importanza della responsabilità individuale nella diffusione delle informazioni e della necessità di valutazione del pericolo e dello sconcerto che la diffusione di dati non attendibili e validati può ingenerare nella popolazione.

Scheda redatta da: Franco Toni, SC ISS

il 4 maggio 2020

## Questionnaire on Perception of Threat from COVID-19

<https://doi.org/10.3390/jcm9041196>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Partendo dalla considerazione che la percezione di una malattia ha un ruolo rilevante nell'adattamento psicologico dell'individuo, lo studio si propone di validare uno strumento che misuri il processo psicologico della malattia causata dal COVID-19. Per conseguire questo risultato gli autori si sono avvalsi del consolidato Questionario sulla percezione della malattia (IPQ) composto da 38 voci e della sua versione breve BIP-Q in nove voci, che sono stati rielaborati per generare un nuovo questionario breve sulla percezione della malattia denominato BIP-Q5, riadattato sulle esigenze del COVID-19.

### Metodologia

Il campione era composto da 1.043 adulti spagnoli provenienti da 19 Regioni autonome. Il questionario aveva domande di controllo per rilevare risposte casuali o incongruenti che hanno portato all'eliminazione di 29 soggetti, in modo che il campione finale è risultato composto da 1014 persone di cui il 67,2% (n = 681) erano donne e il 32,8% (n = 333) uomini, con un'età media rispettivamente di 39,88 (deviazione standard (DS) = 12,35) e 42,92 anni (SD = 12,33) ed una complessiva di 40,87 (DS = 12,42) compresa tra i 18 e i 76 anni. Per giungere alla validazione del questionario BIP-Q5 le analisi dei dati sono state eseguite in due fasi, secondo un metodo già collaudato.

### Risultati

L'analisi di dati ha mostrato la validità del modello BIP-Q5 per valutare la percezione della minaccia dovuta all'epidemia COVID-19. Per completezza, gli autori riportano anche alcuni limiti riscontrati e che meritano di essere menzionati, quali la necessità di valutare l'adattabilità del modello in altri paesi o anche la distribuzione in base al sesso del campione, dato che nel caso in questione la campionatura è stata fatta sulla base delle caratteristiche della popolazione spagnola.

### Rilevanza

Studio estremamente dettagliato e di buon livello metodologico, che affronta un aspetto di non secondaria importanza quale l'aspetto psicologico nella percezione della minaccia costituita dal COVID-19 e che fornisce un eventuale modello replicabile anche in altri paesi e contesti.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 5 maggio 2020

**Effective health communication - a key factor in fighting the COVID-19 pandemic**

<https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.03.027>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

La comunicazione sanitaria è un fattore chiave e necessario per salvare vite umane durante l'emergenza pandemica COVID-19. Una comunicazione sanitaria accurata e ben strutturata può facilitare la popolazione a gestire l'incertezza e la paura, favorendo l'adesione ai necessari cambiamenti comportamentali e alimentando la speranza di una soluzione della crisi. I professionisti nei settori della comunicazione sanitaria, dell'educazione del paziente e del comportamento sanitario hanno una particolare responsabilità nel contribuire alla diffusione di informazioni concise, efficaci e valide nei diversi contesti riguardanti l'epidemia.

### Metodologia

Vengono presi in esame quattro elementi che sono particolarmente importanti nel determinare come comunicare efficacemente le informazioni sulla salute al pubblico: 1) è importante dichiarare apertamente e onestamente ciò che è noto e ciò che è sconosciuto e attenersi ai fatti il più possibile; 2) è necessario fornire le informazioni in un linguaggio chiaro, specifico, inequivocabile e coerente; 3) è importante dimostrare una forte capacità decisionale in una situazione caratterizzata da grande incertezza; 4) occorre tenere presente l'impatto emotivo sull'individuo ed evitare quindi di essere troppo distanti o troppo concreti per non alimentare ansia, depressione e angoscia.

### Risultati

Sono suggerite una serie di indicazioni pratiche da attuare, quali: l'utilità di creare un modello di semplice comprensione su come funziona la contaminazione e su come prevenirla; la richiesta di un cambiamento di comportamento non deve limitarsi solo alle raccomandazioni verbali, ma comportare anche interventi concreti sull'ambiente e persino sulla legislazione; sostituire comportamenti usuali e consolidati con altri già esistenti e praticati, di facile apprendimento; stimolare la consapevolezza dell'importanza sociale dei comportamenti e il senso di appartenenza alla comunità; sottolineare l'importanza di superare il problema del mantenimento nel tempo dei comportamenti; rafforzare il rapporto di dialogo e fiducia tra medici, pazienti e parenti.

### Rilevanza

Lo studio propone una serie di considerazioni utili e interessanti che riguardano il rapporto tra operatori sanitari e popolazione e di quali fattori deve tenere conto un corretto flusso informativo orientato su necessità e percezioni degli individui.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 7 maggio 2020

Ahmed W, Vidal-Alaball J, Downing J, López Seguí F, *J Med Internet Res* 2020;22(5):e19458 PMID: 32352383

## COVID-19 and the 5G Conspiracy Theory: Social Network Analysis of Twitter Data

<https://www.jmir.org/2020/5/e19458/>

DOI: 10.2196/19458

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Tra le diverse teorie del complotto che si sono diffuse sui social media in queste settimane di emergenza sanitaria, vi è quella che lega la diffusione del COVID-19 alle reti 5G. Teoria che, nel Regno Unito, ha causato il diffondersi di numerosi atti di vandalismo contro le torri-antenna della rete mobile, alcune delle quali sono state date alle fiamme in diverse parti del territorio. Obiettivo del presente articolo è capire come si sviluppino in rete le teorie basate su informazioni non veritiere e cosa si possa fare per contrastarne la diffusione.

### Metodologia

L'articolo analizza i contenuti apparsi su Twitter con hashtag #5GCoronavirus, nell'arco di una singola settimana (27 marzo-4 aprile 2020), nel Regno Unito. L'utilizzo di NodeXL (Social Media Research Foundation) e dell'algoritmo Clauset-Newman-Moore, per l'analisi dei dati ricavati dai social, hanno permesso di ottenere risultati interessanti. La metodologia utilizzata e l'analisi statistica sono descritte in maniera estesa ed esaustiva, rendendone possibile l'utilizzo per futuri studi in questo settore.

### Risultati

Un interessante grafico a colori permette di visualizzare i diversi cluster di utenti, tra cui spiccano due grandi network, uno di utenti isolati che twittano senza menzionarsi gli uni con gli altri (per esprimere ad es. la propria personale opinione) e uno denominato appunto "broadcast" composto da una fitta rete di retweet che si sviluppa prevalentemente intorno a un centro ben definito (website) promotore della teoria. Da questa analisi è anche emersa la mancanza di una figura di riferimento in grado di contrastare in modo autorevole la trasmissione di informazioni non veritiere.

### Rilevanza

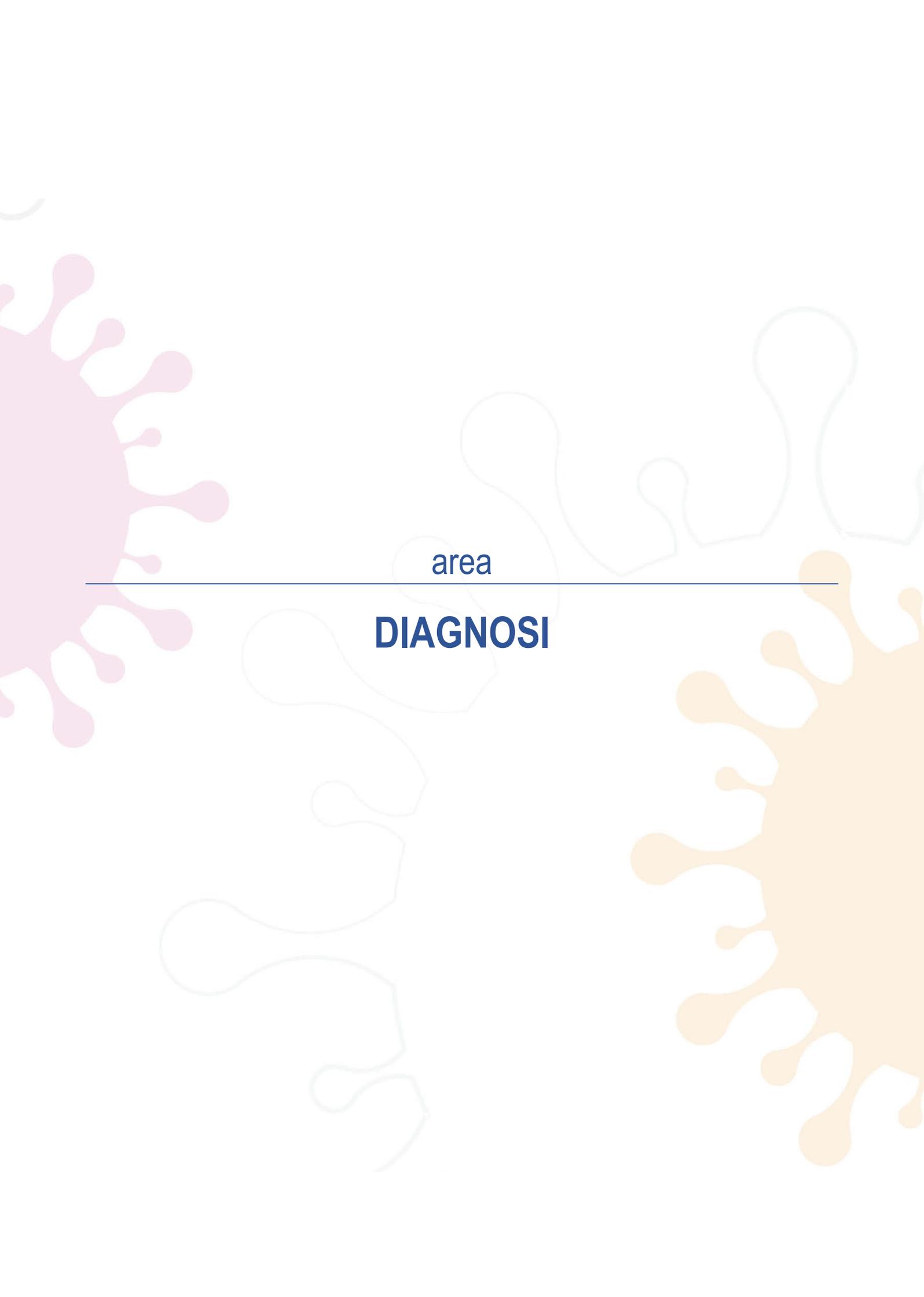
Si tratta di un articolo esteso e ben strutturato. Il primo ad analizzare la teoria del complotto anti-5G attraverso l'analisi dei dati diffusi su Twitter. Emerge dalla sua lettura quanto sia fondamentale che si mettano in atto interventi mirati a delegittimare e isolare le fonti di provenienza di fake news per limitarne l'impatto.

Scheda redatta da:

Federica Napolitani, COS ISS

il 10 maggio 2020



The background features three stylized virus particles. One is solid pink on the left, one is solid orange on the right, and one is a light blue outline in the center. A horizontal line is positioned below the word 'area' and above the word 'DIAGNOSI'.

area

**DIAGNOSI**



J-L He et al., *Respir Med* 168 (2020)

**Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China**

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105980>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Il lavoro ha come scopo quello di confrontare le prestazioni diagnostiche in termini di sensibilità, specificità e accuratezza, della TC toracica e del test RT-PCR in una coorte di pazienti all'esterno della zona epicentro della pandemia (Wuhan).

### Metodologia

Lo studio ha analizzato e confrontato, in modo retrospettivo, i risultati della RT-PCR eseguita su 82 pazienti con sospetto di COVID-19 e le relative TC eseguite presso l'ospedale universitario di Hong Kong-Shenzhen, nel periodo compreso tra il 10 gennaio-28 febbraio 2020. Le immagini di TC con caratteristiche tipiche della polmonite da COVID-19 sono state estratte da lavori pubblicati ed utilizzate come riferimento diagnostico. Due radiologi esperti, con formazione specifica on line e sul campo, hanno esaminato in modo indipendente le immagini CT eseguite in pazienti sospetti. I pazienti sono stati confermati COVID-19 quando: (1) la RT-PCR iniziale era positiva; (2) la RT-PCR iniziale era negativa ma la TC positiva. Nel caso di RT-PCR iniziale e TC negative, il paziente è stato messo in quarantena e seguito con la procedura di follow-up.

### Risultati

Sono stati confermati, seguendo il protocollo di gestione presentato nel lavoro, 34 pazienti COVID-19 e 48 pazienti non-COVID-19. La TC al torace è risultata positiva per COVID-19 nel 41% dei casi. La sensibilità della RT-PCR iniziale è stata del 79% e del 77% per la TC. La specificità è stata del 100% per la RT-PCR iniziale e 96% per la TC. L'accuratezza è stata del 92% in RT-PCR iniziale e 88% per la CT. Non vi è stata differenza statistica significativa tra le due metodiche. Con la strategia RT-PCR più CT, 32/34 pazienti COVID-19 sono stati diagnosticati correttamente, con una sensibilità aumentata al 94%, specificità e precisione al 100% e 98% per la RT-PCR.

### Rilevanza

La rilevanza è alta perché confronta due metodiche usate molto durante la fase di emergenza e sul cui utilizzo, in ambito diagnostico, ancora adesso si discute. Rispetto ai primi lavori pubblicati sull'argomento si riconosce un valore diagnostico sinergico delle due metodiche piuttosto che esclusivo dell'una rispetto all'altra. Si sottolinea infatti che la strategia di usare la RT-PCR seguita da CT, in caso di RT-PCR negativa su pazienti sospetti, aumenta il grado di sensibilità, specificità ed accuratezza, in termini diagnostici. Tuttavia occorre essere cauti nel valutare in questo modo, i bambini e i neonati.

Scheda redatta da: Valentina Dini, CN TISP ISS

il 8 maggio 2020

**Radiological role in the detection, diagnosis and monitoring for the coronavirus disease 2019 (COVID-19)**

<https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/4523-4528.pdf>

X Articolo  Editoriale  lettera X Rassegna  altro

### Obiettivo

Lavoro di rassegna sul ruolo della radiologia nell'era del COVID-19. La RT-PCR è lo standard di riferimento per la diagnosi finale dell'infezione da COVID-19, ma, nella fase iniziale dell'epidemia, l'alto tasso di falsi negativi e la mancanza di test RT-PCR hanno limitato la diagnosi tempestiva di infezione. La tomografia computerizzata al torace (CT), svolge in questi casi un ruolo importante nella lotta contro COVID-19.

### Metodologia

Per il lavoro di rassegna sono stati utilizzati PubMed e Web of Science con termini di ricerca chiave, tra cui "COVID-19", "SARS-Cov-2" o "2019nCoV", con "radiologia", "imaging", "tomografia computerizzata" o "CT". I risultati radiologici su COVID-19 possono essere riassunti per le seguenti tre aree principali: (1) ruolo radiologico nella rilevazione; (2) ruolo radiologico nella diagnosi; e (3) ruolo radiologico nel monitoraggio.

### Risultati

(1) Molti casi confermati come COVID-19 risultavano inizialmente più volte negativi ai test RT-PCR, mentre lesioni polmonari anomale potevano essere inizialmente rilevate dalla TC toracica. Uno studio su 51 pazienti con test RT-PCR e CT del torace entro 3 giorni riportavano che 50/51 pazienti avevano risultati CT positivi mentre solo 36/51 pazienti avevano risultati RT-PCR positivi e che la sensibilità della TC toracica era superiore a quella della RT-PCR. (2) Le caratteristiche radiologiche più comuni erano GGO o GGO con consolidamento, insieme a ispessimento settale interlobulare, pattern di crazy paving, broncogramma aereo/bronchiectasie da trazione, segno di alone/segno di alone inverso, coinvolgimento periferico/subpleurico e ispessimento pleurico. Uno studio PET/TC ha rivelato che le lesioni polmonari mostravano in genere un elevato assorbimento di F-FDG 18 con coinvolgimento dei linfonodi. La TC toracica può migliorare la sensibilità per la diagnosi di COVID-19, ma l'esposizione dei pazienti alle radiazioni deve essere mantenuta il più bassa possibile, specialmente per i pazienti pediatrici e in gravidanza. (3) La TC è stata usata per studi di follow-up longitudinale per osservare i cambiamenti radiologici tra CT iniziale e CT di follow-up con un intervallo di 3-14 giorni. I risultati della TC di follow-up hanno mostrato che l'85,7% dei pazienti ha progredito con un aumento del numero e delle dimensioni o il consolidamento della GGO e una banda fibrosa allargata con aumento del numero e delle dimensioni o della fusione dei noduli.

### Rilevanza

La TC toracica può migliorare la sensibilità per la diagnosi di COVID-19, ma l'esposizione dei pazienti alle radiazioni deve essere mantenuta il più bassa possibile, specialmente per i bambini per la loro aspettativa di vita e per le donne in gravidanza.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 9 maggio 2020

**Early Detection of SARS-CoV-2 Antibodies in COVID-19 Patients as a Serologic Marker of Infection**  
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa523>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

L'obiettivo degli autori è proporre un kit di screening rapido ed efficace per individuare le infezioni da SARS-CoV-2, infatti il virus può essere trasmesso anche dagli asintomatici e un sistema di screening veloce e semplice può aiutare a trovare diffusori inconsapevoli e a metterli in quarantena. Gli autori riferiscono che alcuni kit sierologici approvati dalla FDA cinese possono essere utilizzati solo insieme ai test NAT a causa di specificità e sensibilità insufficienti, questo poiché gli antigeni alla base di quei kit non erano adeguati. I pazienti falsi positivi rilevati da quei sistemi corrono il rischio di essere ricoverati occupando inutilmente gli ospedali e aumentando il rischio di contrarre realmente SARS-CoV-2, mentre il mancato rilevamento delle infezioni da SARS-CoV-2 dei pazienti falsi negativi può negare a questi l'opportunità di ricevere cure immediate.

## Metodologia

La proteina Spike S1 di SARS-CoV-2 ha un ruolo chiave per l'ingresso del virus nelle cellule umane attraverso il recettore ACE2 ed è costituita da 685 aminoacidi con 7 potenziali siti di glicosilazione. La sequenza del DNA corrispondente all'intera lunghezza della proteina S1 di SARS-CoV-2 è stata inserita in cellule CHO per ottenere la proteina S1 a lunghezza intera e in forma glicosilata. La proteina così ottenuta è stata testata come antigene di cattura con campioni di plasma positivi e tutti hanno reagito fortemente con la proteina ricombinante SARS-CoV-2 S1 purificata, indicando che aveva non solo la corretta sequenza, ma anche la corretta conformazione. Tale proteina è stata quindi utilizzata per realizzare Kit ELISA per le indagini sierologiche, il sistema ha mostrato una specificità 97,5%, una sensibilità del 97,1% e un'accuratezza del 97,3%.

## Risultati

I kit ELISA sviluppati dagli autori sono stati inviati a diversi ospedali, di cui due a Pechino e uno a Wuhan, e sono stati utilizzati per esaminare campioni di pazienti infetti. I saggi hanno confermato la positività dei pazienti in diverse fasi cliniche. Il test è stato in grado di rilevare gli anticorpi per SARS-CoV-2 già il primo giorno dopo l'insorgenza della malattia. I soggetti appena arrivati in ospedale avevano i livelli di anticorpi più bassi che sono poi andati aumentando durante il ricovero. Inoltre utilizzando il test come strumento di screening sono stati rilevati anticorpi verso SARS-CoV-2 nel 10,1% del personale medico in servizio presso l'ospedale di Wuhan e che risultava asintomatico. Analogamente un contatto stretto di un paziente COVID-19 asintomatico, risultato negativo due volte al NAT, che tuttavia era stato preventivamente isolato per 14 giorni, ha mostrato presenza di anticorpi verso SARS-CoV-2 tramite analisi sierologica con questo Kit ELISA.

## Rilevanza

Gli autori riferiscono che utilizzando cellule CHO hanno prodotto la proteina ricombinante S1 SARS-CoV-2 in modo che fosse del tutto simile alla forma virale nativa per lunghezza e pattern di glicosilazione. La proteina così ottenuta è stata utilizzata come antigene di cattura per realizzare un kit ELISA che sperimentalmente ha mostrato elevata specificità (97,5%), grande sensibilità (97,1%) e accuratezza (97,3%). Gli autori affermano che grazie al test che hanno sviluppato sarà possibile valutare il personale medico, i pazienti appena ricoverati e i contatti stretti dei pazienti positivi, in modo tale che sia possibile identificare e isolare subito i diffusori virali inconsapevoli, proteggendo così il personale medico e impedendo l'ulteriore diffusione del virus.

Scheda redatta da:

Barbara Brunetto, CN CF ISS

il 7 maggio 2020

Elitza S. Theel, Patricia Slev, Sarah Wheeler, Marc Roger Couturier, Susan J. Wong, Kamran Kadkhoda, J. Clin. Microbiol.

## The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One?

<https://jcm.asm.org/content/early/2020/04/27/JCM.00797-20> DOI:10.1128/JCM.00797-20

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'emergenza sanitaria legata alla diffusione mondiale di SARS-CoV-2 ha portato al rapido sviluppo di test molecolari e sierologici per la rilevazione dell'infezione. Attualmente sono commercialmente disponibili un centinaio di test sierologici che mostrano una grande variabilità in termini di antigene virale usato, sottoclasse anticorpale rilevato, campione biologico raccolto. L'obiettivo dell'articolo è di descrivere le caratteristiche e i limiti dei test sierologici attuali in modo da farne un uso appropriato con una corretta interpretazione dei risultati, anche in considerazione del fatto che ne è stato ipotizzato l'uso per guidare decisioni politiche.

### Metodologia

Gli autori fanno un breve sommario della prestazione di un certo numero di saggi sierologici riportati in letteratura, evidenziandone le problematiche legate all'attuale conoscenza dell'infezione virale e della risposta immunitaria ad essa. In particolare gli autori tengono conto dei seguenti aspetti e considerazioni:

- 1) Specificità e potenziale cross-reattività degli anticorpi rilevati per altri coronavirus più comuni alpha (NL63 and 229E) e beta (OC4379 and HKU1) (CoVs).
- 2) Sensibilità del test in relazione alla cinetica della comparsa degli anticorpi contro SARS-CoV-2.
- 3) Il titolo degli anticorpi neutralizzanti è rilevabile solo con il test di neutralizzazione a placche (PRNT) il cui uso rimane limitato al campo della ricerca in presenza di particolari facilities e competenze tecniche e in ogni caso la durata nel tempo dell'immunità protettiva è ancora sconosciuta.

### Risultati

- 1) Anche se l'omologia di sequenza di SARS-CoV-2 con altri CoVs è meno del 30% e non è stata osservata cross-reattività degli anticorpi contro CoVs con le proteine ricombinanti di SARS-CoV-2, non si può escludere la possibilità di falsi positivi.
- 2) Non ci sono evidenze che gli anticorpi IgM contro SARS-CoV-2 permettano rilevare l'infezione prima delle IgG. Le IgA non sembrano avere elevata specificità.
- 3) Le IgG contro SARS-CoV-2 sono associate all'attività neutralizzante, hanno una elevata specificità (>95%) e rimangono in circolo più a lungo.
- 4) La presenza di IgG non garantisce protezione immunitaria. Attualmente la correlazione tra il titolo anticorpale IgG (anche contro la sola proteina S) e il titolo di anticorpi neutralizzanti non è nota.
- 5) Un test negativo non significa necessariamente una non-infezione, così come un test positivo non dà indicazione sulla infettività del paziente.

### Rilevanza

Gli autori affermano innanzitutto che è necessaria una validazione attenta dei test sierologici proposti e un'interpretazione analitica dei risultati basata anche su fattori clinici ed epidemiologici. Inoltre vengono definiti alcuni scenari di utilizzo, in particolare di quelli basati sulle IgG:

- 1) Primo screening dei pazienti convalescenti per la raccolta del plasma da usare come terapia.
- 2) Studi di sieroprevalenza per SARS-CoV-2 a livello di popolazione per stabilire il reale numero di individui infettati e stabilire il vero tasso di letalità dell'infezione. Questi studi, insieme ad altri fattori di valutazione, possono anche aiutare a stabilire se e quando si potrà raggiungere uno stato di immunità di gregge.
- 3) Screening degli individui per l'ammissione ai trial clinici per vaccini candidati e monitoraggio della risposta anticorpale per contribuire alla valutazione della loro efficacia.

Scheda redatta da: Alessandra Mallano, CN SG ISS

il 6 maggio 2020

**A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation**

<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01596-9>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Questo studio ha come obiettivo quello di riportare risultati significativi prodotti dagli esami di laboratorio e clinici di pazienti COVID-19 bambini. Questo perché, a differenza dei tanti studi sugli adulti, pochi sono quelli che prendono in esame casi positivi nei bambini, che sono in rapido aumento. Lo studio vuole rispondere a tre domande principali: quali sono i tipici risultati di laboratorio nei bambini? Ci sono caratteristiche univoche nelle TC dei pazienti bambini? È davvero necessaria nei bambini la TC per valutare l'eventuale miglioramento e guarigione?

### Metodologia

La diagnosi virale dello studio si basa sul saggio di Real-time RT-PCR e per la valutazione della fisiopatologia polmonare si basa sulla TC. In base ai risultati dei due test i pazienti vengono divisi nei gruppi A, B e C. I pazienti sono 158 bambini sotto i 16 anni, esposti per diverse cause al virus, ricoverati tra il 21 gennaio e il 14 febbraio 2020 a Wuhan. I bambini sotto i 5 anni subiscono una sedazione prima della TC. Una TC è considerata positiva se viene identificata almeno una lesione. Almeno due radiologi esaminano i risultati delle TC. I criteri per la dimissione dei bambini si basano su temperatura corporea nella norma per tre giorni consecutivi, due PCR negative a intervalli di 24 ore e la risoluzione di tutti i sintomi. Vengono effettuate analisi statistiche per la comparazione dei risultati delle TC dei pazienti dei gruppi A e C.

### Risultati

A seguito dei test sui 158 pazienti risultano 43 bambini positivi per PCR e alla TC che vengono classificati nel gruppo A, 7 risultano negativi a seguito della TC e positivi in PCR (gruppo B) e 26 risultano positivi alla TC e negativi ad almeno due PCR consecutive (gruppo C). I sintomi presentati sono nella maggior parte dei casi febbre e tosse e per una piccola parte diarrea, rinorrea e dolore addominale. Il 16 % presenta linfopenia, il 14% trombocitopenia e il 38% leucopenia. 5 bambini sono solo inizialmente negativi in PCR. Le TC dei pazienti nei gruppi A e C sono molto simili e le lesioni sono riscontrate principalmente nell'area subpleurica. 23 bambini subiscono più di una TC e continuano a mostrare lesioni anche dopo le dimissioni.

### Rilevanza

Lo studio mostra che la patologia nei bambini si presenta in maniera più lieve rispetto agli adulti, ma, sebbene la TC sia indicata per la diagnosi iniziale, viene fortemente sconsigliata per valutare la risoluzione finale dei sintomi prima della dimissione.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 9 maggio 2020

## Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2

<http://dx.doi.org/10.1080/20008686.2020.1754538>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna X altro Notizie e opinioni

### Obiettivo

Sebbene la diagnosi dei pazienti acuti da COVID-19 mediante RT-PCR sia efficiente e specifica, sono necessari strumenti sierologici per studiare le risposte anticorpali e valutare l'immunità individuale e quella di gregge. Gli autori hanno valutato un test rapido disponibile in commercio sviluppato per il rilevamento delle IgM e IgG specifiche per COVID-19 (COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette, Zhejiang Orient Gene Biotech Co Ltd).

### Metodologia

Sono stati inclusi nello studio campioni di sangue o siero di 29 pazienti confermati positivi al COVID-19 da PCR e 24 campioni di sangue da volontari sani, senza alcuna storia nota di infezione. Sieri di donatori di sangue di adulti sani (n=80) e 20 campioni di siero di bambini (6-12 mesi), raccolti nel 2018, sono stati utilizzati come controlli negativi.

### Risultati

Il test ha mostrato una sensibilità del 69% e 93,1% ed una specificità complessiva del 100% e 99,2% rispettivamente per IgM e IgG. Utilizzando i casi PCR positivi, l'accuratezza del test è stata rispettivamente del 94,1% (IgM) e del 98,0% (IgG). I risultati dello studio hanno mostrato che le IgM e IgG sono rilevabili in alcuni pazienti dal 9° giorno, mentre in altri pazienti la sieroconversione sembra verificarsi più tardi. È interessante notare come tutti i campioni positivi alle IgM fossero positivi anche alle IgG. Generalmente, le IgM vengono prodotte per prime, e successivamente si passa alla produzione di IgG, ma studi su SARS-CoV suggeriscono che le IgM e le IgG si sviluppano spesso nello stesso periodo. Non sono stati rilevati falsi positivi per IgM, il che indica una specificità molto elevata del test, ed è stato osservato solo un risultato IgG falso positivo. Esistono altri coronavirus umani globalmente endemici o epidemici, ed è possibile che un risultato di questo tipo rappresenti una reazione crociata causata da una precedente infezione. Non è noto quanto comuni siano i CoV come agenti causali per i "raffreddori comuni", ma è stato stimato che il 20% dei casi potrebbe essere causati dai CoV. La specificità e la sensibilità per il rilevamento delle IgG nel test rapido valutato è in linea con quelle di un saggio immuno-enzimatico (ELISA) recentemente sviluppato, che ha mostrato una specificità e una sensibilità del 97,5%.

### Rilevanza

L'utilizzo di questo test potrebbe contribuire a rilevare potenziali infezioni asintomatiche e ottenere un'idea dell'entità di diffusione del virus nelle diverse aree geografiche. Il test rapido sarà utile per rilevare le infezioni passate e la possibile immunità di gregge, informazioni cruciali per ripristinare le attività sociali dopo il *lockdown*.

Scheda redatta da: Roberto Delogu, CN CF ISS

l'11 maggio 2020

Tuaillon E et al. *MedRxiv*, Maggio 2020

## Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20090027v1>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

I test anticorpali SARS-CoV-2 sono necessari per le indagini sierologiche e come complemento ai test molecolari per confermare COVID-19. Tuttavia, la cinetica della risposta umorale contro SARS-CoV-2 rimane mal descritta e si basa sull'esecuzione di differenti test sierologici. Lo studio si pone l'obiettivo di fare chiarezza nel panorama dei test sierologici utilizzati per la diagnosi di COVID-19.

### Metodologia

In questo studio, vengono valutate le prestazioni di sei test point-of-care (POC) marcati CE, 5 per il rilevamento di IgM and IgG anti-SARS-CoV-2 AccuBioTech Co, Ltd. Accu-Tell® COVID-19 IgG/IgM Rapid Test; (Beijing, China), Zhuhai Liv Chongqing iSIA BIO-Technology Co., Ltd. 2019-nCoV IgM/IgG Diagnostic Test Kit; (Chongqing, China); UNscience Biotechnology Co., Ltd. COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit, (Wuhan, China), Acro Biotech, Inc., 2019-nCoV IgM/IgG Rapid Test; (Rancho Cucamonga CA, USA) ed uno per le sole IgM Guangdong Hecin Biotech Co., Ltd. 2019-nCoV IgM Antibody Test Kit, (Guangzhou, China) eseguiti su sangue intero, siero, o plasma. E tre test ELISA: l'ID.Vet, ID screen® SARS-CoV-2-N Igg indirect (ID.Vet, Montpellier, Francia) un saggio basato sulla rilevazione di anticorpi IgG diretti contro la proteina nucleocapside adatto per siero e plasma; e i due ARS-CoV-2 IgG e IgA (EUROIMMUN, Lubeca, Germania) basato sul rilevamento di IgG o IgA su due micropiastre separate utilizzando la subunita ricombinante proteica 1 (S1) nel siero o nel plasma.

### Risultati

Entrambi i test ELISA e POC sono stati in grado di rilevare gli anticorpi SARS-CoV-2 in almeno la metà dei campioni raccolti sette o più giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Dopo 15 giorni, il tasso di rilevazione è aumentato a oltre l'80%, ma senza raggiungere il 100%, indipendentemente dal test utilizzato. Oltre il 90% dei campioni raccolti dopo 15 giorni è risultato positivo usando i test iSIA e Accu-Tell POC e il test ID.Vet IgG ELISA. La sieroconversione è stata osservata dai 5 ai 12 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Tre test soffrono di una specificità inferiore al 90% (EUROIMMUN IgG e IgA, UNscience, Zhuhai Livzon). La seconda settimana di COVID-19 sembra essere il periodo migliore per la valutazione della sensibilità dei test sierologici commerciali.

### Rilevanza

I test sierologici per COVID-19 testati nello studio in entrambi i formati hanno una buona capacità di rilevare gli anticorpi SARS-CoV-2 due settimane dopo l'insorgenza dei sintomi. Per ottenere una diagnosi precoce di COVID-19 basata sul rilevamento di anticorpi, è necessario affrontare una duplice sfida: ridurre il periodo della finestra immunodiagnostica e riuscire a mantenere una specificità ottimale.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

l'11 maggio 2020

**Using the diagnostic model based on routine laboratory tests to distinguish patients infected with SARS-CoV-2 from those infected with influenza virus**

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.078>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo studio, partendo dai valori dei test di laboratorio routinari eseguiti sul sangue di pazienti con infezione da SARS-CoV2 e virus influenzali, si propone di individuare un percorso diagnostico di diagnosi differenziale. Trovare le differenze significative tra i valori al fine di stabilire se siamo in presenza di un caso di COVID-19 o di influenza.

### Metodologia

Lo studio è stato effettuato su 1027 pazienti positivi in RT-PCR per il nuovo coronavirus SARS-CoV2 (NCPP), ma negativi per influenza, e su 1147 pazienti positivi in RT-PCR per il virus influenzale (IP). Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad esami del sangue routinari (globuli bianchi, neutrofilo, linfociti, monociti, eosinofili, basofili, eritrociti, emoglobina, ematocrito ecc), indicatori biochimici (ALT, AST, albumina, globuline, bilirubina totale, diretta ed indiretta, creatinina, urea, acido urico,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasi, ALP, LDH, colesterolo, trigliceridi, colesterolo HDL, colesterolo LDL, calcio, magnesio, proteina C reattiva, VES, calcitonina) e della coagulazione (PT, APTT, tempo di trombina, protrombina, fibrinogeno, d-dimero, INR) contemporaneamente.

### Risultati

Differenze significative tra soggetti con SARS-CoV2 ed influenza sono state riscontrate sia nelle analisi del sangue routinarie, sia in quelle biochimiche che della coagulazione. Tutte le variabili che hanno presentato valori differenti e quantitativamente significativi tra NCPP e IP, sono state utilizzate per stabilire un nuovo approccio diagnostico. Sulla base di queste evidenze è stato infatti creato un modello diagnostico basato sull'analisi di 18 indicatori, che potrebbe servire come utile complemento ai metodi radiologici e molecolari nella diagnosi differenziale e nella pratica clinica. Inoltre, queste osservazioni sono rilevanti per guidare ulteriori strategie di sviluppo per il trattamento e la prognosi di entrambe le malattie.

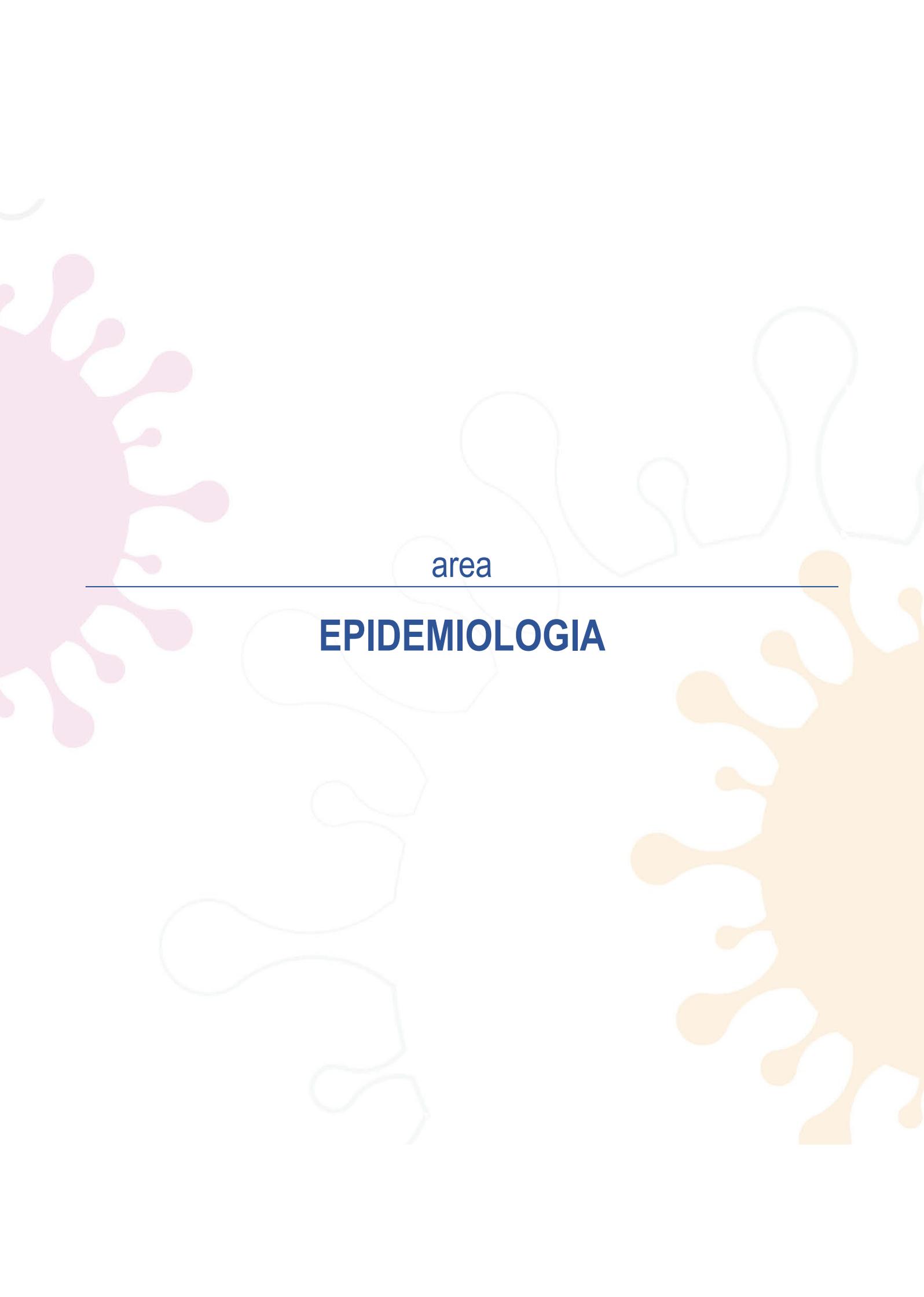
### Rilevanza

Il lavoro propone un modello diagnostico che include l'esame di routine del sangue, indicatori biochimici e fattori della coagulazione e che è in grado di discriminare l'NCPP dall'IP. Questo modello viene proposto come utile complemento ai metodi radiologici e molecolari nella pratica clinica. Inoltre, i dati dello studio sono utili per indirizzare l'ulteriore sviluppo di strategie per il trattamento e la prognosi sia di NCPP che di PI. Ulteriori approfondimenti sono necessari per valutare l'eventuale presenza di comorbidità e lo status clinico dei pazienti arruolati nello studio e stabilire se queste variabili abbiano potuto influenzare i risultati. La possibilità di essere eseguite una diagnosi differenziale sulla base di queste analisi potrebbe essere utile soprattutto in vista della prossima stagione influenzale e la conseguente sovrapposizione di sintomatologia delle due infezioni. In conclusione lo studio fornisce uno strumento utile ad aiutare la diagnosi differenziale tra pazienti di COVID-19 e di influenza e merita ulteriori approfondimenti.

Scheda redatta da:

Annapina Palmieri, DMI ISS

il 9 maggio 2020

The background features several stylized virus particles. On the left, there is a large, solid pink virus particle with multiple protrusions. On the right, there is a large, solid orange virus particle with similar protrusions. In the center, there are several light blue, outlined virus particles of varying sizes and orientations. A thin horizontal line is positioned below the word 'area' and above the word 'EPIDEMIOLOGIA'.

area

---

# **EPIDEMIOLOGIA**



Sohail A, Nutini A. *Prog Biophys Mol Biol.* 2020 Apr 29;

## Forecasting the Timeframe of Coronavirus and Human Cells Interaction With Reverse Engineering

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.002>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo scopo dell'articolo è fornire uno studio dettagliato della dinamica dell'infezione da virus SARS-CoV2 (il virus aggancia una cellula bersaglio e la converte in cellula infetta, che fornisce un posto in cui il virus può replicarsi), per predire la durata del periodo di incubazione.

### Metodologia

È stato sviluppato, con approccio di reverse engineering, un modello matematico basato sui principi di interazione cellula-virus, la cui dinamica è stata simulata attraverso un sistema di equazioni differenziali con ritardo (3 equazioni: dinamica delle cellule bersaglio, delle cellule infette e delle cellule virus), che tiene conto del ritardo dovuto all'interazione tra virus e cellula bersaglio ( $\tau_1$ ) e del ritardo dovuto all'interazione tra cellula infetta e virus ( $\tau_2$ ). La sequenza di aminoacidi della proteina S e la sua interazione con la proteina ACE-2 sono riprodotti con la funzione di Hill (che rappresenta il comportamento dinamico delle interazioni biochimiche). La risoluzione del modello e i valori dei parametri sono stati ottenuti con l'aiuto dell'algoritmo MCMC (Markov chain Monte Carlo), implementato con lo strumento di "reverse engineering" di Matlab.

### Risultati

È stata analizzata la dinamica dell'infezione al variare dei parametri del modello, ad esempio al variare dell'esposizione al virus (il tempo impiegato dal virus per monopolizzare le cellule bersaglio e convertirle in cellule infette diminuisce all'aumentare dell'esposizione) e al variare della funzione di Hill (l'insorgenza dell'infezione dipende dai valori della funzione di Hill e quindi anche la densità di cellule infette, che è la velocità alla quale le cellule si infettano). Il modello adottato ha permesso di evidenziare che: i ritardi giocano un importante ruolo nel periodo di insorgenza della malattia; la funzione Hill è importante nella modellazione cinetica e il coefficiente Hill è un parametro importante per prevedere un ciclo completo di infezione; l'approccio di "reverse engineering" si rivela efficiente nell'approssimazione parametrica per dinamiche così complesse.

### Rilevanza

Il modello aiuta ad analizzare il periodo di tempo richiesto dal virus per agganciare le cellule e diffondersi attraverso il corpo, infettando le cellule bersaglio. Una accurata comprensione del ritardo nell'interazione "cellula bersaglio-virus", può aiutare a predire la durata prevista del periodo di incubazione. Il modello con ritardo presentato è risultato uno strumento promettente e con questo approccio computazionale, il ruolo del formalismo della funzione di Hill nelle strategie di controllo dell'infezione può essere interpretato meglio.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 7 maggio 2020

Bi Q, et al., *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 27: S1473-3099(20)30287-5

## **Epidemiology and Transmission of COVID-19 in 391 Cases and 1286 of Their Close Contacts in Shenzhen, China: A Retrospective Cohort Study**

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30287-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30287-5/fulltext)

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Raccogliere le prime informazioni riguardo la storia naturale, trasmissione e controllo di COVID-19 attraverso l'analisi di una coorte di pazienti e dei loro contatti stretti nelle prime fasi del contagio.

Periodo considerato: 14 gennaio al 12 febbraio 2020, Area geografica: Shenzhen, Cina.

### **Metodologia**

In questo studio retrospettivo, il Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie di Shenzhen, in Cina, ha identificato 391 casi di SARS-CoV-2 e 1286 contatti stretti, confrontandoli. È stato valutato il tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e la conferma dell'infezione (attraverso RT-PCR), il tempo di isolamento e quello di ricovero in ospedale. Sono stati stimati i fattori di trasmissione della malattia e analizzati quelli che avevano influenzato il rischio di trasmissione.

### **Risultati**

Nella coorte analizzata, i casi COVID-19 avevano un'età maggiore della popolazione generale ed erano equamente distribuiti per genere. Alla valutazione iniziale, il 91% dei casi presentava una gravità clinica lieve o moderata mentre, al 22 febbraio, erano registrate 225 guarigioni e tre decessi. I casi erano stati isolati in media 4.6 giorni dall'esordio dei sintomi e, attraverso il tracciamento dei contatti, questo intervallo si riduceva a 1.9 giorni. Tra tutti i tipi di contatto, è stato osservato che il rischio maggiore di infezione era a carico dei familiari conviventi e di quelli che avevano viaggiato con una persona infettata. Inoltre, i bambini avevano la stessa probabilità degli adulti di essere infettati. Infine, è stato osservato che il numero di riproduzione di base era 0.4, con un intervallo seriale medio di 6.3 giorni.

### **Rilevanza**

Questo studio rappresenta un importante tassello per comprendere la trasmissione di SARS-CoV-2, la severità della malattia e il controllo dell'infezione in contesti specifici. Inoltre, è sottolineata l'importanza del tracciamento accurato dei contatti delle persone infette e viene evidenziato che i bambini, anche se non si ammalano, sono una parte importante della popolazione su cui intervenire se si vuole ridurre efficacemente la trasmissione del virus.

Scheda redatta da:

Antonio Ciaramella, CORI ISS

il 7 maggio 2020

Mancia G. et al., *The New England Journal of Medicine*, May 2020

## Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of COVID-19

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2006923>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Valutare l'ipotesi che l'utilizzo di farmaci bloccanti per il recettore dell'angiotensina (*angiotensin-receptor blockers*, ARBs) e di inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina (*angiotensin-converting-enzyme*, ACE) possa influenzare la suscettibilità all'infezione di SARS-CoV-2.

### Metodologia

Uno studio di popolazione caso-controllo è stato effettuato nella regione Lombardia, utilizzando un totale di 6.272 casi con infezione da SARS-Cov-2, confermata tra il 21 febbraio e l'11 marzo 2020, e 30.759 controlli selezionati per sesso, età e comune di residenza. Informazioni sull'uso di farmaci e profili clinici dei pazienti sono stati ricavati dai database del servizio sanitario regionale. Odd ratios e intervalli di confidenza del 95% per l'associazione tra farmaci e infezione, con adattamento per elementi confondenti, sono stati stimati attraverso regressione logistica.

### Risultati

L'età media ( $\pm$ SD), sia per i casi che per i controlli, era  $68\pm 13$  anni, e il 37% era rappresentato da donne. L'utilizzo di ACE inibitori e ARBs era più comune tra i casi che tra i controlli, come anche l'uso di altri farmaci sia antipertensivi che non, e i casi avevano un profilo clinico peggiore. L'uso di ARBs o di ACE inibitori non ha mostrato alcuna associazione con COVID-19 tra i pazienti in generale o tra i pazienti che avevano un decorso della malattia grave o fatale. Non è stata evidenziata alcuna associazione fra queste variabili e il sesso.

### Rilevanza

La forza di questo studio risiede nel grande numero di casi analizzati così come nell'inclusione di un grande e ben definito gruppo di controllo e nell'utilizzo dei data base regionali che hanno permesso un'accurata analisi sia dei casi che dei controlli per precedenti ospedalizzazioni e prescrizioni farmacologiche.

Scheda redatta da:

Marina Ceccarini, RARE ISS

il 7 maggio 2020

Buonsenso D, Costa S, Sanguinetti M, Cattani P, Posteraro B, Marchetti S, Carducci B, Lanzone A, Tamburrini E, Vento G, Valentini P, *American Journal of Perinatology*

## Neonatal Late Onset Infection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1710541>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Obiettivo dello studio è il *follow-up* dei neonati nati da madri positive al SARS-CoV-2 ma negativi al virus, al fine di identificare un'eventuale positivizzazione.

### Metodologia

Studio osservazionale su 7 donne in gravidanza SARS-CoV-2 positive. Ai neonati venivano fatti i tamponi nasofaringei al giorno 1, 3 e successivamente ai controlli durante il primo mese di vita.

### Risultati

Delle 7 donne seguite in gravidanza per ora solo due hanno partorito. I due neonati erano entrambi negativi ai tamponi dei giorni 1 e 3 mentre uno dei due è risultato positivo al giorno 15 durante una visita di routine. Il neonato risultato positivo, per il quale è stata esclusa una trasmissione verticale tramite test microbiologici della placenta e del liquido amniotico, non mostrava sintomi, era nato a termine e normopeso (38 settimane e 3 giorni) e aveva buoni parametri vitali alla nascita (apgar 9 e 10 rispettivamente a 1 e 5 minuti). Il neonato che invece non ha contratto il virus era nato di 35 settimane e 5 giorni con un peso di 2,300 grammi e apgar di 8 e 9. La madre del neonato risultato positivo al giorno 15 era ancora COVID-19 positiva quando dimessa dopo il parto.

### Rilevanza

Lo studio assume rilevanza per quanto riguarda specifiche linee guida che è necessario redigere per neonati da madri che hanno contratto COVID-19 in gravidanza. I neonati possono acquisire l'infezione anche nelle settimane seguenti la nascita e, per questo motivo, è necessario effettuare un *follow-up* che preveda tamponi per COVID-19 successivi (anche senza sintomi) anche se negativi alla nascita.

Scheda redatta da: Sonia Brescianini, CR SCIC ISS

il 7 maggio 2020

**Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far**

<http://dx.doi.org/10.1186/s13052-020-0820-x>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'obiettivo dello studio è una revisione della letteratura su SARS-CoV-2 riguardo l'epidemiologia, la trasmissione, la presentazione clinica e gli esiti della malattia nei primi 6 mesi di vita in neonati positivi.

### Metodologia

La ricerca della letteratura è stata condotta principalmente su Google e su Pubmed usando come parole chiave "neonates" o "newborns" e "COVID-19" o "2019-nCoV" o "ARS-CoV-2" per articoli pubblicati fino al 7 aprile 2020 senza altra restrizione sul tipo di pubblicazione, disegno dello studio, contesto geografico, etc. Lavori in lingue diverse dall'inglese e dall'italiano non sono stati considerati.

### Risultati

Sindromi respiratorie severe da SARS-CoV-2 sembrano risparmiare i bambini, secondo quello pubblicato in letteratura. Probabilmente i bambini e gli adolescenti sono sì suscettibili di infezione, anche se meno rispetto agli adulti, ma hanno un decorso clinico decisamente più favorevole. Il motivo non è del tutto chiaro. Alcuni studi hanno osservato una minore probabilità di infezione nei bambini vaccinati nei primi 3 mesi di vita forse a causa di un aumento non specifico dell'attività immunologica (mediata da interleuchina 2). Altri ritengono che possa essere dovuto alla differente distribuzione di tessuto ACE2 nei bambini e altri ancora che essendo il sistema immunitario ancora in fase di sviluppo, la cascata infiammatoria, responsabile degli esiti più gravi negli adulti, non possa essere innescata. Dagli studi esaminati, gli autori affermano che COVID-19 nei bambini deve essere sospettato se: sono contatti stretti di casi, sono stati partoriti da madri positive (sospette o confermate) e mostrano linfocitopenia o tipici segni radiografici. Per quanto riguarda la trasmissione ancora non si sa bene se essa avviene verticalmente (madre-figlio) oppure attraverso il latte materno o il contatto materno. Non ci sono però evidenze di una trasmissione verticale in utero in donne con polmonite da COVID-19 a fine gravidanza e nemmeno ci sono evidenze a sufficienza per capire se il parto cesareo possa prevenire la trasmissione durante il parto. Le caratteristiche cliniche nei bambini sono poco specifiche e includono distress respiratorio, temperatura poco stabile, disfunzioni cardiache e gastrointestinali. In ogni caso, un neonato con sospetto COVID-19 deve essere posto in isolamento e monitorato sia che sia o no sintomatico.

### Rilevanza

La pandemia di COVID-19 è ancora lontana dalla sua fine, quindi, conoscere la presentazione clinica, la modalità di trasmissione e l'esito nei bambini piccoli è importante. Anche se le evidenze sono ancora limitate e sembra che i sintomi nei bambini siano, nella maggior parte dei casi, blandi, i pediatri devono essere consapevoli che ci sono particolari sottogruppi di neonati ad alto rischio come per esempio i nati pretermine.

Scheda redatta da:

Sonia Brescianini, CR SCIC ISS

il 7 maggio 2020

## The curious case of COVID-19 in children

[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(20\)30566-7/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(20)30566-7/pdf)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

I CDC USA considerano i bambini, in particolare quelli di età inferiore ai 5 anni, una categoria ad alto rischio per le malattie correlate all'influenza. Lo studio propone un approfondimento.

### Metodologia

Presentiamo le differenze epidemiologiche tra 3 malattie coronavirus (SARS, MERS e COVID-19) e la malattia da pandemia influenzale (H1N1-2009). I dati sulla pandemia di H1N1 siano stati raccolti nel decennio trascorso e da allora, il panorama dell'infezione da SARS-CoV-2 e COVID-19, specialmente nei bambini, sta evolvendo. Un'analisi più matura potrebbe rivelare una tendenza diversa. Risultati in tabella. Le cifre attuali sono incoraggianti, ma il vero onere della pandemia di COVID-19 sui bambini è ancora sconosciuto.

### Risultati

	SARS	MERS	H1N1	COVID-19
% di positivi che avevano da 0 e 18 anni	<5%	0.1-4%	73% (0-24 anni)	PRC: 2.4% ITA: 1.2% USA: 5%
% di positivi che avevano da 0 e 18 anni	SDN	SDN	13% (0-4 anni)	PRC: 1% ITA: 0.5% USA: SDN
% di pazienti pediatrici con patologie severe	5%	SDN	SDN	PRC: 2.7% ITA: SDN USA: 2%
% di pazienti pediatrici con ventilazione meccanica	<1%	<1%	SDN	PRC: <1% ITA: <1% USA: <1%
% pazienti pediatrici rispetto agli ospedalizzati	SDN	SDN	40%	PRC: 10% ITA: <0.1% USA: <1%
Tasso di mortalità pediatrica	<1%	6%	0.002-0.013%	PRC: <1% ITA: <1% USA: <1%
Tasso di mortalità pediatrica nelle ICU	SDN	SDN	6.3-11.6%	PRC: <1% ITA: <0.1% USA: <1%

SDN – Sufficient data is not available. PRC: China, ITA: Italy, USA: United States of America. SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome, MERS: Middle East Respiratory Syndrome

### Rilevanza

Questo Editoriale solleva un aspetto di cui si è visto al momento solo il lato positivo. I bambini sono meno suscettibili al COVID-19. In realtà si sa ancora molto poco ed è necessario mantenere alta l'attenzione.

Scheda redatta da: Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 1° maggio 2020

## Factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients

<https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

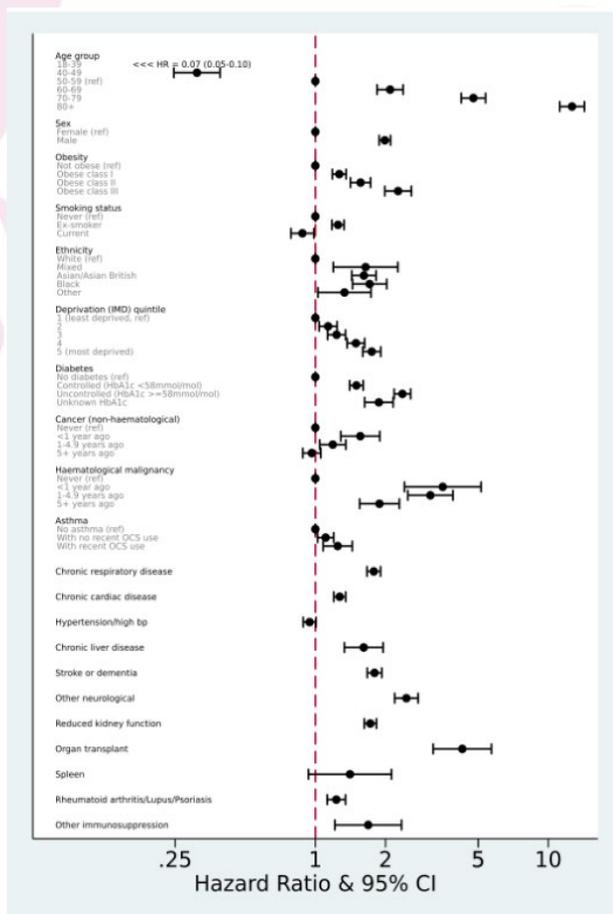
Individuazione dei fattori di rischio per la gravità degli esiti in pazienti affetti da COVID-19

Periodo: 1 febbraio- 25 aprile 2020, Area geografica: Regno Unito

### Metodologia

Analizzate 17 milioni circa di cartelle cliniche elettroniche pari al 40% della popolazione UK. Quadro completo e aggiornato dei fattori di rischio di morte nei pazienti COVID-19 attraverso modello di Kaplan-Meier (failure function) per età e sesso, Modello di Cox (proportional Hazard Ratio (HR)) stratificato per area geografica.

### Risultati



Rischio doppio per i maschi rispetto alle femmine, forte effetto dell'età sopra i 60 anni e il rischio connesso alle malattie respiratorie e al diabete, sono di estremo interesse (anche per i meccanismi patogenetici). Evidenziati alcuni fattori di rischio poco noti. Primo fra tutti le leucemie e altri tumori ematologici legati alla tempesta citochinica. Poi, il dato sull'etnicità correlato sia all'indice di deprivazione (le difficoltà economiche hanno una chiarissima relazione dose effetto, vedi riga IMD nella migliore (si fa per dire) tradizione inglese di relazione censo/morbilità legata al territorio che a fattori di rischio legato a patologie legate all'esposizione lavorativa. Di estremo interesse infine il legame con patologie epatiche croniche che permette interessanti speculazioni sui dati su eparina, epcidina e in generale del metabolismo del ferro. Il fumo di sigaretta una volta tanto non sembra essere di per sé un fattore di rischio (lo è ovviamente in maniera indiretta attraverso lo sviluppo di patologie respiratorie).

### Rilevanza

Un riferimento essenziale, basato su un database poderoso, per orientarsi in un mare di correlazioni spurie.

Scheda redatta da:

Alessandro Giuliani, DAMSA ISS

l'8 maggio 2020

Iacobucci G. *BMJ* (2020)

## COVID-19: Deprived areas have the highest death rates in England and Wales

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1810>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro News

### Obiettivo

Descrivere l'andamento della mortalità associata a COVID-19 nel Regno Unito (UK) attraverso i dati delle statistiche nazionali.

Periodo considerato: 1 marzo-17 aprile 2020, Area geografica: UK

### Metodologia

Analisi descrittiva dei dati di mortalità ufficiali da COVID-19 forniti dall'Ufficio per le statistiche nazionali, per aree e condizioni sociali (privazione). I dati coprono il periodo compreso tra 1 marzo e 17 aprile 2020.

### Risultati

Nel periodo considerato, dei 90.232 decessi registrati, circa il 22% erano collegati a COVID-19, per una stima aggiustata di 36,2 morti per 100.000 persone. Le aree svantaggiate (in cui condizioni di vita o il livello d'istruzione erano più carenti) sono state le più colpite arrivando a 55,1 decessi per 100.000. Londra ha avuto il più alto tasso di decessi correlati a COVID-19 (85,7/100.000) mentre il sud-ovest del Paese ha avuto il tasso di mortalità più basso (16,4/100.000). Le grandi aree urbane hanno evidenziato i tassi di mortalità più elevati rispetto a qualsiasi altra area urbana o rurale. Le ragioni alla base di questi dati sono complesse.

### Rilevanza

Nell'immediato, è fondamentale aumentare la comprensione della relazione tra i decessi causati dal virus SARS-CoV-2 e le condizioni in cui le persone vivono (in termini di condizioni d'area ed individuali, in particolare considerando aspetti socio-economici, condizioni di vita e livello d'istruzione). Si deve garantire che le misure siano indirizzate dove è più necessario e di devono comunque prevedere strategie a lungo termine per garantire che le differenze ingiuste ed evitabili nella salute delle persone non diventino più radicate come conseguenze dell'attuale crisi.

Scheda redatta da: Luca Busani, DMI ISS

il 10 maggio 2020

Ghobad Moradi, Amjad Mohamadi Bolbanabad, et. al., *Infection Ecology & Epidemiology* (2020)

## Do the Current Cases Reported to the WHO Provide a Realistic Incidence Rate of Countries Infected With COVID-19?

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20008686.2020.1751917>

DOI:10.1080/20008686.2020.1751917

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Commentare l'adesione e l'efficacia delle misure previste dal Regolamento sanitario internazionale (IHR), e la tempestività delle segnalazioni di casi di COVID-19 da parte dei paesi. Riconsiderare alcuni aspetti operativi del ruolo dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) per migliorare la tempestività nelle segnalazioni.

Periodo considerato: marzo 2020, Area geografica: Globale

### Metodologia

Analisi descrittiva dei dati di sorveglianza nazionali e delle notifiche ufficiali in ottemperanza all'IHR.

### Risultati

Nel rispetto dell'IHR, ogni stato ha convenuto di comunicare ed agire tempestivamente per contrastare la diffusione internazionale di malattie infettive, per garantire la salute e la sicurezza globale ed evitare inutili interferenze con il traffico internazionale ed il commercio. L'OMS ha un ruolo di coordinamento per aiutare i paesi a costruire le loro capacità di allerta e risposta rapida. L'implementazione dell'IHR da parte dei paesi può essere una sfida per carenze di infrastrutture, logistica ed attrezzature, inoltre la paura degli effetti negativi sull'economia causati dalla denuncia di emergenza può contribuire all'efficacia dell'IHR. La pandemia del nuovo coronavirus SARS-CoV-2 è iniziata in Cina a fine dicembre 2019. A marzo 2020, sono stati confermati oltre 100.000 i casi di COVID-19 in 103 Paesi. Dai dati ufficiali dell'OMS, si evidenzia che per un lungo periodo di tempo, solo pochi paesi hanno notificato casi di COVID-19 e solo da fine febbraio in poi, i casi segnalati ed i paesi segnalatori hanno iniziato ad aumentare rapidamente. Considerando che la Cina ha intense relazioni economiche e commerciali a livello globale, l'assenza di segnalazioni da altri Paesi per il periodo di tempo considerato non sembra plausibile. Per alcuni Paesi, le carenze infrastrutturali del servizio sanitario possono essere un limite. In questi casi, l'OMS dovrebbe essere più proattiva nel fornire supporto. In altri casi, l'OMS potrebbe considerare l'adozione di approcci come quelli impiegati dalle federazioni sportive per controllare il doping, con controlli senza preavviso e screening mirati per migliorare la capacità e la tempestività di segnalazione di malattie emergenti.

### Rilevanza

I commenti forniti sui ritardi di segnalazione di casi di COVID-19 nei vari Paesi e su possibili approcci dell'OMS per migliorare l'efficacia dell'IHR a livello globale sono interessanti e meritano considerazioni.

Scheda redatta da:

Luca Busani, DMI ISS

il 10 maggio 2020

Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, Hens N. *Eurosurveillance* (2020),

## **Estimating the Generation Interval for Coronavirus Disease (COVID-19) Based on Symptom Onset Data, March 2020**

<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Stimare l'intervallo di generazione, l'intervallo seriale, la percentuale di trasmissione pre-sintomatica e il numero effettivo di riproduzione ( $R_t$ ) di COVID-19, considerare la possibile distorsione nelle stime di  $R_t$  calcolate in base alle stime dell'intervallo seriale.

Periodo considerato: gennaio-febbraio 2020, Area geografica: Cina - Singapore

### **Metodologia**

I dati utilizzati sono state le date di inizio dei sintomi e le informazioni sul cluster per i casi confermati a Singapore (91 casi) e Tianjin, Cina (135 casi). Per stimare l'intervallo di generazione dai dati di insorgenza dei sintomi, pur riconoscendo l'incertezza sulla distribuzione del periodo di incubazione e la rete di trasmissione sottostante è stato applicato un metodo Bayesiano. Da queste stime, è stato ottenuto l'intervallo seriale, le proporzioni della trasmissione pre-sintomatica e i numeri di riproduzione.

### **Risultati**

L'intervallo di generazione medio è stato di 5,20 giorni (3,78-6,78) per Singapore e 3,95 giorni (3,01-4,91) per Tianjin. La percentuale di trasmissione pre-sintomatica stimata è stata del 48% (32-67%) per Singapore e del 62% (50-76%) per Tianjin. Le stime del numero di riproduzione basate sulla distribuzione dell'intervallo di generazione erano leggermente superiori a quelle basate sulla distribuzione dell'intervallo seriale. Le analisi di sensibilità hanno mostrato che la stima di queste quantità dai dati di epidemia richiede informazioni dettagliate di tracciabilità dei contatti.

### **Rilevanza**

Misure come la ricerca di casi e la ricerca di contatti sono poco efficaci per COVID-19, considerando l'elevata percentuale di trasmissione pre-sintomatica stimata (dal 48% al 77% dei casi). Sono necessarie misure aggiuntive, come l'allontanamento fisico, già implementate nella maggior parte dei paesi. Queste misure erano in corso nei periodi considerati, e possono aver portato ad una sovrastima della proporzione di trasmissioni pre-sintomatiche.

Scheda redatta da:

Luca Busani, DMI ISS

l'8 maggio 2020

**30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: a prospective cohort study**

<https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20088336>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

Descrivere i casi clinici che sono esitati in decessi presso l'Ospedale "Sacco" di Milano durante la prima fase epidemica, al fine di formulare prospetticamente una scala di rischio per i nuovi ricoveri COVID-19

Periodo: 21 febbraio-19 marzo 2020, Area geografica: Italia-Milano

## Metodologia

Analizzate le cartelle cliniche di 233 pazienti COVID-19 ricoverati presso l'ospedale e l'unità di terapia intensiva nei primi giorni dell'epidemia (21 febbraio -19 marzo 2020) dal momento del ricovero, e associata la probabilità di decesso usando il metodo Kaplan-Meier. Valutati i singoli fattori di rischio per esito fatale, mediante regressione di Cox da applicarsi per studi di coorte, su dati osservazionali.

## Risultati

Quarantotto (20,6%) dei 233 pazienti sono deceduti dopo un tempo mediano di 40 gg di ricovero (intervallo interquartile IQR 33-47). Il 69,1% erano uomini, l'età media di 61 anni (IQR 50-72). La probabilità di morte dipendente dal tempo era del 19,7% (Intervallo di Confidenza IC 95% 14,6-24,9%) a 30 giorni dal ricovero in ospedale. L'età (hazard ratio aggiustato [aHR] 2,08, IC 95% 1,48-2,92 ogni dieci anni di incremento) e l'obesità (aHR 3,04, IC 95% 1,42-6,49) sono state associate in modo indipendente ad un aumentato rischio di morte. Rischio di morte associato anche alla gravità della malattia (aHR 8,26, IC 95% 1,41-48,29), ai livelli di Proteina C Reattiva (aHR 1,17, IC 95% 1,02-1,35 per 50 mg/ di incremento) e ai livelli di creatinina chinasi (CK) superiori a 185 U/L (aHR 2,58, 95% CI 1,37-4,87), al momento dell'ammissione in ospedale. Il Case Fatality Rate dei pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 nei primi giorni dell'epidemia è risultato di circa il 20%.

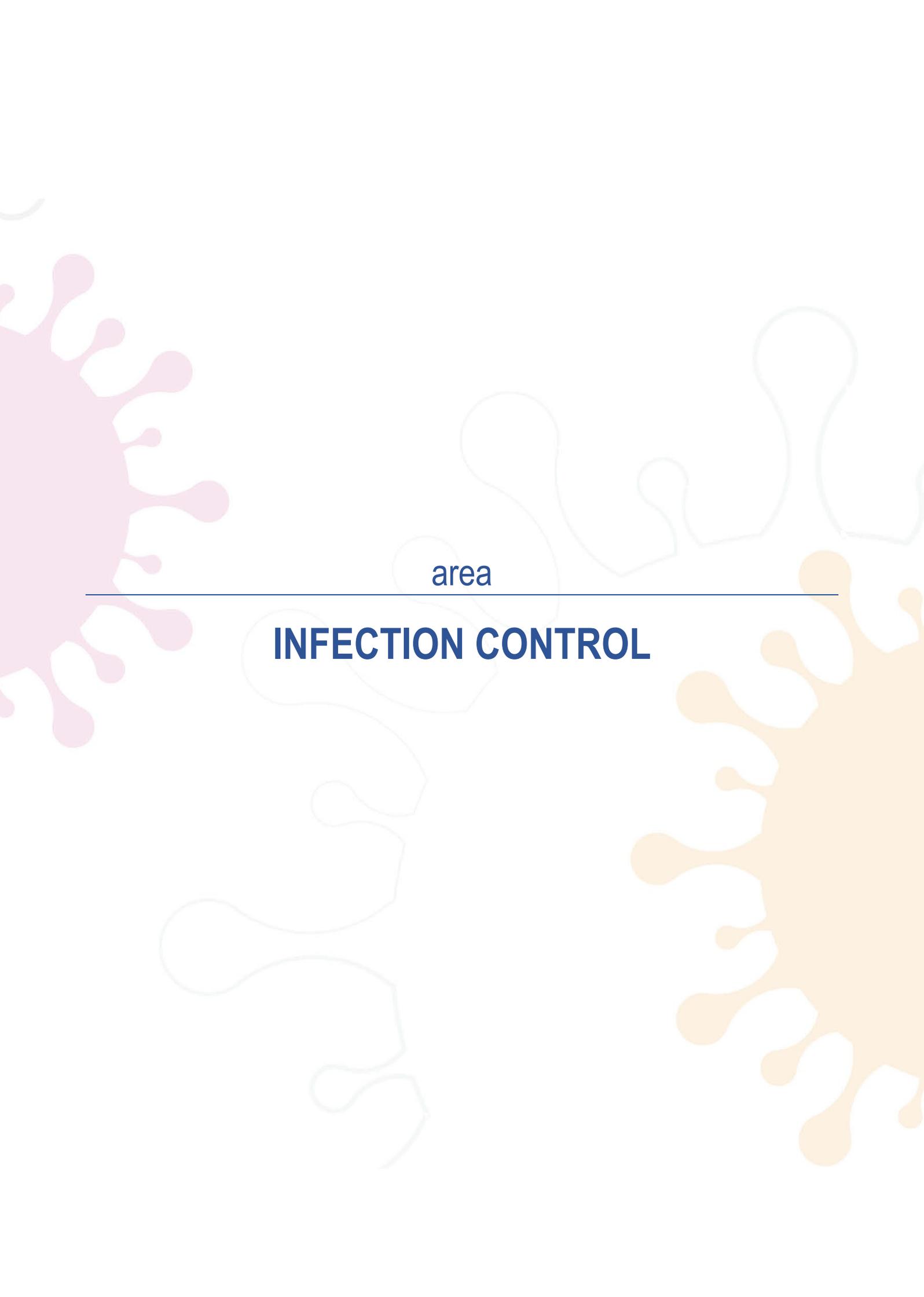
## Rilevanza

Il lavoro, nell' indicare una età media di decesso bassa nei primi casi ospedalizzati nel periodo considerato rispetto all'attuale media nazionale, sottolinea come un arrivo in ospedale già in condizioni gravi non depone a favore di una prognosi fausta. Da qui la necessità di una presa in carico sanitaria tempestiva a livello territoriale ai primi sintomi di malattia.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS

il 9 maggio 2020



The background features several stylized virus particles. On the left, a large pink virus particle is partially visible. On the right, a large orange virus particle is partially visible. In the center, there are several light green virus particles, some of which are faint outlines. A horizontal line is drawn across the middle of the page, passing through the word 'area'.

area

---

# **INFECTION CONTROL**



Cadnum JL, Li DF, Redmond SN, John AR, Pearlmutter B, Donskey CJ. *Pathog Immun.* 2020; 5(1): 52–67

## Effectiveness of Ultraviolet-C Light and a High-Level Disinfection Cabinet for Decontamination of N95 Respirators

<http://dx.doi.org/10.20411/pai.v5i1.372>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Testare l'efficacia di tre metodi di decontaminazione/disinfezione dei respiratori N95 (maschere), nell'ottica di poterli riutilizzare data la scarsità dei DPI in molte strutture sanitarie durante la pandemia di COVID-19.

### Metodologia

Usando una versione modificata del test ASTM E-2197-11 (American Society for Testing and Materials), sono stati testati, su tre marche diverse di respiratori N95, tre metodi di decontaminazione: luce UV-C; armadio di disinfezione ad alto livello che genera acido peracetico aerosolizzato e perossido di idrogeno; calore secco a 70°C per 30 minuti. I respiratori sono stati inoculati con tre diversi organismi, *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e batteriofagi MS2 e Phi6 (quest'ultimo è un virus RNA avvolto utilizzato come surrogato dei coronavirus), in 3 diverse aree della superficie (parte superiore esterna, bordo esterno e superficie interna). La decontaminazione è stata calcolata valutando le riduzioni dei valori Log<sub>10</sub> CFU (colony-forming unit) o PFU (plaque-forming unit) dei respiratori trattati rispetto ai respiratori di controllo non trattati e si è considerata efficace per valori di riduzione  $\geq 3\text{-log}_{10}$ , mentre per valori  $\geq 6\text{-log}_{10}$  è stata considerata efficace la disinfezione.

### Risultati

Sono stati ottenuti risultati variabili per i diversi metodi e le diverse aree del respiratore e per i diversi cicli di trattamento. Con luce UV-C, solo con il dispositivo di decontaminazione da stanza a mercurio a bassa pressione si sono ottenuti valori di riduzione  $\geq 3\text{-log}_{10}$ , rispetto al trattamento con box UV-C che ha dato valori inferiori, per cui non sarebbe adeguato consentire l'uso dei respiratori da parte di individui diversi. Invece con l'armadio di disinfezione si sono ottenuti valori di riduzione  $> 6\text{-log}_{10}$ , con il trattamento a 3 cicli di 21 minuti e con il trattamento lungo di 31 minuti, per cui si può ipotizzare il riutilizzo da parte di individui diversi. Invece il calore secco a 70°C per 30 minuti è risultato meno efficace contro i batteriofagi MS2 e Phi6 rispetto a MRSA ( $< 1\text{ log}_{10}$  CFU contro  $4\text{ log}_{10}$  CFU rispettivamente).

### Rilevanza

Risultati utili nell'ottica di considerare la decontaminazione dei DPI come potenziale strategia per mantenere un livello di forniture adeguate. Tuttavia la riduzione degli organismi virali potrebbe essere impegnativa, perché le particelle virali, molto piccole, penetrano al di sotto della superficie del respiratore in misura maggiore dei batteri, con la conseguente protezione parziale dei virus da tecnologie come UV-C e acido peracetico aerosolizzato.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 8 maggio 2020

## COVID-19 Risk Triage: Engaging Residents in Telephonic Screening

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/medu.14211>

DOI: 10.1111/medu.14211

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Educazione e formazione

### Obiettivo

Con la pandemia di COVID-19, il mondo della clinica e della ricerca si sono improvvisamente confrontati con la difficoltà che ha causato l'assenza del contatto diretto nell'erogazione del trattamento, nella prosecuzione degli studi clinici e della terapia. Il protrarsi della situazione ha portato alla rapida adozione di modelli di telemedicina ed in particolare di televisita adattati alla situazione. Il *triage* in ambito ospedaliero è stato modificato in questa direzione verso modelli virtuali che non prevedono la presenza. Sulla base di queste considerazioni emerge l'obiettivo dello studio che ha finalità di tipo educative e di formazione. Tale obiettivo risponde all'aumento della domanda di screening dei pazienti con sintomi, e consiste nella creazione di un processo di valutazione del rischio per la clinica di medicina interna (dove lavorano gli autori), che utilizza le capacità di ragionamento clinico dei residenti evitando l'esposizione diretta a pazienti ad alto rischio.

### Metodologia

La metodologia segue la struttura del formato della sezione dedicata all'"educazione e pratica" nella rivista. In pratica in modo schematico e con un limite di 500 parole gli studiosi danno risposta a tre quesiti focalizzati sulle modalità di minimizzazione del rischio di contagio attraverso la loro proposta.

### Risultati

I risultati, in forma schematica ed essenziale, riportano il modello di *triage* basato su screening telefonico ed una descrizione dei vantaggi relativi alla minimizzazione del rischio di contagio rilevati nella struttura ospedaliera dove il *triage* è stato utilizzato.

### Rilevanza

Contributo che torna ad evidenziare come un semplice screening telefonico (fattibile anche in assenza di rete dati) possa essere un adeguato strumento per minimizzare il rischio di contaminazione. Studio molto in linea con altri contributi che evidenziano come nei *triage* utilizzando strumenti molto semplici (quali il telefono), e senza ricorrere a complesse apparecchiature, è possibile minimizzare il rischio di contagio.

Scheda redatta da: Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 8 maggio 2020

Aser García Rada PMID 32312710

### **COVID-19: the precarious position of Spain's nursing homes (BMJ)**

<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1554.long>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

La Spagna si attesta tra i primi posti al mondo per numero di decessi da COVID-19 e molti di essi sono avvenuti nelle case di riposo per gli anziani. La pandemia ha rilevato la precarietà e fragilità di queste strutture sanitarie, che hanno vissuto un tragico coinvolgimento nella pandemia.

#### **Metodologia**

Nell'articolo vengono elencate delle mancanze che secondo il parere di alcuni determinano una scarsa gestione delle case di riposo per anziani in Spagna.

#### **Risultati**

La società pubblica spagnola di radio e televisione, stima che almeno 10.719 persone siano morte dal 16 aprile con COVIDI-19 o sintomi simili al COVIDI-19. La maggior parte di questi decessi sono stati nelle case di cura nelle comunità autonome di Madrid, Catalogna, Castiglia e León. Molte strutture sono garantite dal sistema sanitario gratuito anche se su 5417 il 71% nell'ultimo anno sono passate a una gestione privata, si sono sganciate dal supporto amministrativo regionale, mancando secondo il parere di alcuni, di un adeguato controllo con personale spesso poco formato per affrontare situazioni di questo calibro. Sono inoltre partite indagini dopo aver trovato degli anziani in stato di abbandono, morti nel loro letto. Al 26 marzo 2020, 15.000 residenti nelle case di cura rimasero in isolamento, circa un terzo con sintomi simil COVIDI-19. L'indagine in corso degli ispettori regionali sta capendo se confermare questi residenti come casi COVIDI-19. Nelle strutture ci si lamenta della mancanza e/o scarsità di medici e infermieri necessari. Queste figure professionali nell'ultimo periodo sono state inviate dagli ospedali per supporto e sono state inviate anche le forze armate per aiutare a disinfettare le strutture residenziali. Sono stati garantiti inoltre dalle autorità fino a un milione di test per affrontare l'epidemia, dopo che è stato sollevato il problema dei pochi test effettuati. Ci si lamenta inoltre della mancanza di un numero adeguato di DPI per il personale che si sente non adeguatamente tutelato ed ha paura di contrarre il virus.

#### **Rilevanza**

Si conclude che andrebbe cambiato il modello vigente nelle case di cura, favorire un modello di cure integrate. Queste strutture devono essere maggiormente incentrate sulla persona e considerando che sono un luogo di rischio per contrarre l'infezione, incrementare il personale presente e inviare maggior presidi di protezione.

Scheda redatta da: Aurora Angelozzi, DSP MI Sapienza Università di Roma

il 29 aprile 2020

Hua-Tao Xie, et al., *Eye and Vision*. Published: 2020 April 26

### **SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID19 patients**

<https://eandv.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40662-020-00189-0>

DOI: 10.1186/s40662-020-00189-0

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Precedentemente a questo studio, era stata riportata la presenza di SARS-CoV-2 in lacrime e secrezioni congiuntivali di pazienti COVID-19 che tra i vari sintomi della malattia avevano presentato anche congiuntivite, ma non erano considerate fonte di infezione nei casi di pazienti COVID-19 che non presentavano compromissioni oculari. Questo studio retrospettivo è stato condotto con l'obiettivo di verificare se il virus potesse essere rilevato sulla superficie oculare dei pazienti COVID-19 in assenza di congiuntivite.

#### **Metodologia**

Lo studio ha coinvolto 33 pazienti risultati positivi per SARS-CoV-2 che non presentavano alcuna manifestazione oculare, indagati durante la prima (n = 5), seconda (n = 17), terza (n = 8) e quarta (n = 3) settimana dall'esordio dei sintomi. Su tali pazienti, entro 7 giorni dalla diagnosi di COVID-19, sono stati prelevati campioni di secrezione congiuntivale tramite tamponi della superficie oculare di entrambi gli occhi. Su tali campioni sono stati eseguiti test molecolari per rilevare simultaneamente attraverso Real-Time RT-PCR i due geni target ORF1ab e N dell'RNA di SARS-CoV-2.

#### **Risultati**

La presenza di RNA virale è stata accertata in 2 su 33 pazienti (6%): nel primo caso i campioni oculari sono stati raccolti 5 giorni dopo l'esordio di febbre, mal di testa e dispnea; nel secondo caso i campioni sono stati prelevati 4 giorni dall'esordio di febbre e tosse. Il basso tasso di positività emerso in questo studio potrebbe dipendere dal fatto che il 75% dei campioni è stato raccolto più di 1 settimana dopo l'esordio di COVID-19. In letteratura, infatti, è riportato che per la SARS la secrezione di virus nelle lacrime si verifica durante la fase iniziale della malattia e si ipotizza che anche per COVID-19 possa verificarsi una simile temporalità. Inoltre, i campioni di tampone di superficie oculare raccogliendo una piccola quantità di cellule esfoliate possono aver diminuito la probabilità di rilevare il virus. Quindi, i risultati negativi di questa analisi non possono escludere il rischio di diffusione del virus attraverso gli occhi.

#### **Rilevanza**

Questo studio dimostra che il virus SARS-CoV-2 potrebbe diffondere anche dalla congiuntiva apparentemente sana di pazienti positivi per COVID-19. Tale risultato arricchisce le conoscenze sulle possibili vie di trasmissione del virus e suggerisce che il personale oculistico debba prestare molta attenzione durante lo svolgimento di esami in cui si può produrre aerosol o che prevedono tecniche a contatto, per evitare il diffondere dell'infezione.

Scheda redatta da:

Melissa Baggieri, DMI ISS

il 9 maggio 2020

La Rosa G et al, *Water Research*, published April 28, 2020

## A Coronavirus in water environments: Occurrence, persistence and concentration methods - A scoping review

<http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2020.115899>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Le principali vie di trasmissione del virus SARS-CoV-2, responsabile di COVID-19 avviene da uomo a uomo per mezzo di droplets o contatto diretto, tuttavia, alcune evidenze relative alla presenza del virus sia in campioni fecali che in tamponi anali di alcuni pazienti hanno portato a considerare anche una possibile trasmissione fecale-orale mediata da acque contaminate. La review, attraverso un'analisi esaustiva della letteratura, intende fornire i dati attualmente disponibili sui coronavirus (CoV) nelle matrici idriche.

### Metodologia

La ricerca, condotta interrogando le principali base dati, tra le quali PubMed, EMBASE e Web Science Core Collection, senza impostare limitazioni di linguaggio o data di pubblicazione, ha restituito oltre 3000 pubblicazioni censite, delle quali, tuttavia, solo 12 sono state selezionate e discusse perché rispondenti ai criteri di interesse, specificamente tipologia di virus, presenza e persistenza nelle matrici di interesse, metodi per la concentrazione di CoV da matrici idriche.

### Risultati

La persistenza dei CoV in ambienti idrici è stata valutata sperimentalmente in un numero ridotto di studi, e non esistono al momento attuale evidenze sulla persistenza del SARS-CoV-2 nelle acque. In base agli studi effettuati sul SARS-CoV, responsabile dell'epidemia di SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) del 2003, i CoV restavano infettivi fino a 2 giorni a temperatura ambiente (20°C) nei reflui urbani, nei reflui ospedalieri e nell'acqua di rubinetto dechlorata, mentre potevano persistere fino a 14 giorni in queste matrici a 4°C. Alcuni disinfettanti (cloro e biossido di cloro) si dimostrano in grado di disattivare completamente il virus a concentrazioni e in tempi inferiori a quelli richiesti per abbattere la carica dei tradizionali indicatori batterici di contaminazione fecale utilizzati per la valutazione della qualità microbiologica delle acque. Studi condotti sulla persistenza del CoV umano 229E (HCoV 229E) e di CoV surrogati animali in acqua distillata o acqua di rubinetto hanno evidenziato, a temperatura ambiente (23–25°C), capacità di persistenza variabile nei due tipi di acqua. I dati confermano, su base sperimentale, che i CoV, come più in generale i virus dotati di *envelope*, siano più suscettibili all'inattivazione dei virus 'nudi'. Tale osservazione viene rafforzata dalle evidenze emerse in uno studio più recente in cui si osservava una persistenza in acque reflue non pastorizzate del fago MS2 (virus del batterio *E.coli*, privo di *envelope*) di circa nove volte superiore rispetto al CoV utilizzato nella sperimentazione (MHV, virus dell'epatite murina). Particelle virali di SARS-CoV sono state rilevate nei reflui ospedalieri (sia prima che dopo la disinfezione) di strutture che ospitavano pazienti con SARS, ma non sono stati identificati virus infettivi nei reflui grezzi e trattati.

### Rilevanza

Pur in assenza di dati specifici sulla sopravvivenza di SARS-CoV-2 nelle acque, si ipotizza che il virus possa disattivarsi in tempi significativamente più rapidi rispetto ai virus enterici a tipica trasmissione idrica quali, ad esempio, adenovirus, norovirus, rotavirus e virus dell'epatite A, il controllo dei quali è gestito nell'ambito del ciclo idrico integrato. Gli ordinari processi di depurazione e potabilizzazione sono adeguati a tenere sotto controllo la potenziale presenza di SARS-COV-2 nelle acque.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 7 maggio 2020

## Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments

<http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v8.i8.1391>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

La trasmissione del virus SARS-CoV-2 avviene, nella maggior parte dei casi, attraverso droplets e aerosol, e in misura minore, sembra anche attraverso il contatto con superfici contaminate. Tuttavia, ci sono ancora diverse controversie in merito sia alla trasmissione per via aerea sia alla persistenza e infettività di SARS-CoV da superfici contaminate. La review sintetizza i dati presenti in letteratura sulla persistenza dei coronavirus su diverse superfici e sul rischio di trasmissione attraverso vie di esposizione legate al contatto, per fornire informazioni volte a contenere l'epidemia di SARS-CoV-2.

### Metodologia

È stata operata, utilizzando Medline, una ricerca bibliografica senza restrizioni linguistiche e temporali, su tutti i lavori contenenti prove sperimentali sulla persistenza dei coronavirus su diverse superfici.

### Risultati

Dall'analisi di letteratura effettuata viene riportato che la maggior parte dei virus del tratto respiratorio (coronavirus, influenza, SARS-CoV o rinovirus) può persistere sulle superfici per alcuni giorni. Il tempo di persistenza può variare da pochi minuti fino ad un mese, a seconda delle diverse condizioni ambientali. Nella review vengono riportati numerosi lavori, quali a titolo di esempio, uno studio condotto a Singapore, in cui sono stati raccolti e analizzati mediante *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) campioni (aria e superfici) dalle stanze di pazienti COVID-19 prima e dopo le operazioni di pulizia ordinaria. Risultati positivi sono stati riportati per l'87% dei campioni prelevati nelle stanze, inclusa l'aria in uscita dagli aeratori, e il 60% dei campioni nei servizi igienici (water, lavandino e maniglia della porta); negativi, invece i campioni provenienti dall'anticamera e corridoio, indicando il basso rischio di trasmissione attraverso le calzature. Viene inoltre indicato che il virus SARS-CoV-2 può persistere nell'aria di un autobus chiuso e senza ventilazione per almeno 30 minuti senza perdere l'infettività. Viene anche riportato che l'emivita dei coronavirus nell'aerosol può arrivare a 86 h con l'80% di umidità nell'ambiente. Nella review viene presentata una tabella riassuntiva in cui è riportato il tempo di sopravvivenza a diverse temperature di alcuni coronavirus (da pochi minuti come nel caso del ceppo GvU6109 ( $10^4$  TCID<sub>50</sub>/ml) su abiti in cotone a temperatura ambiente, ad alcuni giorni per numerosi materiali, e fino a due settimane nel caso del ceppo HKU39849 ( $10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml) su campioni di plastica a 22-25 °C. Inoltre, sono richiamati alcuni studi in cui si afferma che il virus nelle feci potrebbe sopravvivere per almeno 96h e 72h nelle urine, ma con un basso livello di infettività. Si riporta anche un rischio di trasmissione trascurabile attraverso l'utilizzo di carta contaminata.

### Rilevanza

I risultati della ricerca bibliografica eseguita sulla persistenza di coronavirus su diverse superfici confermano l'importanza, al fine di prevenirne la trasmissione, del lavaggio delle mani e dell'utilizzo di mascherine.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 7 maggio 2020

## COVID-19 Surface Persistence: A Recent Data Summary and Its Importance for Medical and Dental Settings

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17093132>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

La rassegna prende in esame la limitata letteratura ad oggi disponibile relativa alla persistenza di coronavirus nell'aerosol e su diverse superfici al fine di valutare la possibile trasmissione per contatto in ambito medico e dentistico, tenendo in considerazione l'efficacia di diversi disinfettanti.

### Metodologia

Ricerca bibliografica MEDLINE, PubMed, EMBASE e ricerca manuale sulla persistenza di SARS-CoV-2 sulle superfici e confronto della persistenza tra coronavirus e SARS-CoV-2 mediante l'utilizzo del PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) statement, per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi, e delle Linee Guida PICO (popolazione/intervento/confronto/risultati) per la formulazione delle domande di ricerca. Sono stati esclusi gli articoli pubblicati prima del 1 gennaio 2010. La selezione e la revisione dei lavori sono state eseguite da tre revisori indipendenti e i risultati ottenuti sono stati confrontati e discussi ulteriormente con un quarto revisore indipendente.

### Risultati

I risultati, nei lavori selezionati, vengono riportati come TCID<sub>50</sub>/ml (50% tissue-culture infectious dose). Van Doremalen ha valutato la stabilità negli aerosol e su diverse superfici (plastica, acciaio, cartone e rame) contenenti SARS-CoV-2 o SARS-CoV-1. Kampf ha anche valutato la persistenza in diverse condizioni ambientali quali temperatura e umidità, dimostrando una riduzione della persistenza sopra i 30 °C. Warnes, inoculando 10<sup>3</sup> PFU (plaque forming units) a 21°C, ha indagato la persistenza di diversi coronavirus su polifluorotetraetilene (PTFE), ceramica, vetro, acciaio inossidabile, polivinilcloruro (PVC) (5 giorni), gomma siliconica (3 giorni), ottoni contenenti rame (< 40 minuti), lega rame-nichel (120 minuti) e zinco (60 minuti). Nello studio sono anche dimostrate proprietà antivirali del rame. Kampf ha inoltre riportato numerosi dati sull'inattivazione di circa 4 log<sub>10</sub> del virus mediante etanolo (78% -95%), 2-propanolo (70% -100%), miscela 2-propanolo (45%)/1-propanolo (30%), glutaraldeide (0,5% -2,5%), formaldeide (0,7% -1%) e iodopovidone (0,23% -7,5%). Si riporta che l'ipoclorito di sodio necessita, per essere efficace, di una concentrazione di almeno 0,21%. Il perossido di idrogeno di 0,5% e un tempo di incubazione di 1 minuto. La clorexidina, 0,2%, si è mostrata inefficace in trattamento di 10 minuti.

### Rilevanza

La review riporta la capacità del virus SARS-CoV-2 di raggiungere le superfici sotto forma di aerosol e fornisce numerose informazioni sulla sua persistenza su diverse superfici (da circa 1 ora ad alcuni giorni) sottolineando la necessità di considerare il rischio di contrarre infezioni a seguito di nebulizzazione del virus presente sulle superfici attraverso starnuti, tosse o macchinari elettromedicali. Si raccomanda, in assenza di specifiche linee guida, di procedere alla disinfezione di superfici e ambienti in studi medici e dentistici con ipoclorito di sodio allo 0,1% o Etanolo al 62% -71% per 1 minuto.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

l'8 maggio 2020

Justin T Okano, Sally Blower, *The Lancet*, Apr 29, 2020

### Preventing major outbreaks of COVID-19 in jails

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31015-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31015-1)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Porre l'attenzione sulla importanza di prevenire la diffusione di COVID-19 all'interno di comunità con limitazioni alla libertà personale.

Periodo: 29 aprile 2020, Area geografica: USA- California

#### Metodologia

Considerare i fattori di rischio all'interno della comunità carceraria dovuti ai flussi di nuovi detenuti, visite parenti, ingressi/uscite per attività lavorativa e al fatto che il tasso di riproduzione della malattia può essere più alto rispetto a quello che si verifica nei contesti di pieno godimento delle libertà personali. Descritta la situazione della prigione di Los Angeles.

#### Risultati

Nelle carceri non si possono applicare efficacemente i fattori di distanziamento sociale e quindi le condizioni sono molto favorevoli alla trasmissione di SARS-CoV-2. Il focolaio in un carcere poi può essere fonte di contagio per chi frequenta per lavoro tali contesti e può veicolare la malattia alla società. Nella contea di Los Angeles, è presente il carcere più grande con circa 20.000 detenuti, e un tempo medio di detenzione di 2 mesi. Il numero medio R di infezioni secondarie di COVID-19 che sono causate da un detenuto contagioso durante il periodo di detenzione non è conosciuto, ma verosimilmente è più elevato di quello osservabile nella popolazione generale. Le misure di contenimento del rischio al momento consistono in una riduzione dei flussi di entrata per pene lievi, e in un aumento delle scarcerazioni. Dalla combinazione dei ridotti ingressi in carcere, dalle minori presenze, e da una riduzione dei giorni di detenzione, si può ridurre R nelle carceri. Tuttavia, altre misure aggiuntive sono richieste per evitare l'entrata in tali comunità (test al personale e ai detenuti in ingresso, processi telematici, regole di igiene, nuove modalità per i colloqui, ecc.).

#### Rilevanza

Al momento non si conoscono i tassi di diffusione della epidemia all'interno di una comunità carceraria. È auspicabile alla luce di quanto osservato e messo in pratica per le Residenze Sanitarie Assistenziali, mettere in atto tutte le misure di prevenzione per evitare che il virus entri in tali comunità. In Italia è stato attivato uno specifico gruppo di Lavoro sul tema.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS il 6 maggio 2020

The background features several stylized virus particles. On the left, there is a large, solid pink virus with multiple protrusions. On the right, there is a large, solid orange virus with similar protrusions. In the center, there are several light green, outlined virus particles of various shapes and sizes, some with protrusions and some without.

area

---

# **PATOLOGIA E CLINICA**



**Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia(COVID-19)**

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.03.004>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'articolo ha lo scopo di mettere in luce le caratteristiche della polmonite da COVID-19 in base alle immagini derivanti dagli esami a raggi X e CT basandosi su articoli pubblicati sul medesimo argomento.

### Metodologia

Nel lavoro vengono riportati e commentati i dati riportati da lavori precedentemente pubblicati. Sono prese in considerazione le caratteristiche tipiche della polmonite da COVID-19, la loro evoluzione in base allo stadio di malattia e dell'età del paziente. Nell'ambito della diagnosi, sono messi a confronto i risultati della RT-PCR versus l'imaging radiologico e le differenze rispetto ad altre polmoniti virali.

### Risultati

In realtà, essendo una revisione di dati già pubblicati, non sono prodotti e riportati dei risultati propri degli autori. Sono solo spiegate le caratteristiche delle immagini tipiche della polmonite da COVID-19, l'evoluzione di tali caratteristiche associate con la progressione della malattia nei diversi stadi o con il suo miglioramento, le caratteristiche associate in base all'età dei pazienti e le differenze con altre polmonite virali. Un paragrafo è dedicato al confronto tra imaging radiologico e il test di elezione RT-PCR.

### Rilevanza

La rilevanza è media in quanto non apporta informazioni nuove o salienti rispetto a quanto già pubblicato. Gli autori ritengono interessante e necessario effettuare studi sull'utilità degli esami a raggi X nel monitoraggio della malattia, e sulla sua correlazione con la TC al fine di trovare la gestione terapeutica più efficace, considerando che la disponibilità di apparecchiature portatili CXR è maggiore, la tecnica è più veloce, più economica, più semplice e soprattutto significa meno radiazioni per i pazienti. Nel caso di pazienti con risultati negativi di RT-PCR, ma con manifestazioni tipiche cliniche, storia di esposizione e quindi un forte sospetto clinico di infezione, la TC può essere una tecnica diagnostica preziosa perché più sensibile rispetto a RX. Infine è degno di nota il commento riportato dagli autori, i quali sottolineano come occorre tenere presente che i risultati radiologici devono essere interpretati in un contesto epidemiologico con un rischio di infezione da SARS-Cov-2.

Scheda redatta da: Valentina Dini, CN TISP ISS

il 6 maggio 2020

De Santis G; *Brain, Behavior, and Immunity*; Article in press, accepted 25 April 2020.

## SARS-CoV-2: A new virus but a familiar inflammation brain pattern

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.066>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Con la presente *Lettera all'Editore*, cui seguirà un articolo *in press*, l'autore fa una riflessione su due recenti lavori scientifici (Wu et al., 2020; Ye et al., 2020, *Brain, Behavior, and Immunity*) in cui vengono descritti casi di manifestazione clinica ai danni del Sistema Nervoso Centrale (SNC) in pazienti colpiti da COVID-19. Vengono pertanto riportati dall'autore gli aspetti immunologici delle encefalopatie infiammatorie finora conosciuti in corso di infezione da Coronavirus, sia nell'uomo che in modelli sperimentali.

### Metodologia

Sebbene la maggior parte delle infezioni da Coronavirus siano associate a localizzazioni del tratto respiratorio, da tempo ad esse si correlano alcune encefalopatie infiammatorie. L'autore pertanto cita i risultati presenti in letteratura che suggeriscono come il Coronavirus sia in grado di infettare il SNC nell'uomo e riporta gli studi di caratterizzazione immunologica eseguiti in modelli sperimentali.

### Risultati

Le osservazioni scientifiche finora pubblicate hanno dimostrato che, durante la fase acuta, il Coronavirus murino possa replicarsi e causare la lisi diretta degli oligodendrociti e demielinizzazione nel SNC dei primati. Un altro studio ha dimostrato che infettando topi per via intranasale con ceppi neurovirulenti di HCoV-OC43, il virus entra nel SNC attraverso i nervi olfattivi con conseguente diffusione retrograda transneurone ed infetta principalmente la corteccia piriforme e il tronco encefalico. Le citochine TNF-alfa, IL-1beta e IL-6 risultano aumentate nel midollo spinale dei topi infetti. Sulla base di questi risultati, l'autore ipotizza che SARS-CoV-2 possa entrare nel SNC attraverso il bulbo olfattivo provocando anosmia (perdita del senso dell'olfatto per lesione delle vie o dei centri olfattivi) e poi raggiungere il tronco cerebrale causando disfunzione e/o morte per apoptosi dei neuroni infettati, forma di morte cellulare associata a minima infiltrazione cellulare. Inoltre i neuroni normalmente non esprimono o esprimono a bassi livelli le molecole MHC classe I o II per la presentazione degli antigeni, tuttavia la produzione neuronale di IL-6 a seguito di infezione virale è stata precedentemente riportata suggerendo che livelli eccessivi di citochine/chemochine proinfiammatorie (Cytokine Storm) nel cervello possano provocare effetti dannosi come negli altri organi e tessuti, come evidenziato in un modello sperimentale di infezione da virus dell'encefalite giapponese e in alcuni pazienti con SARS.

### Rilevanza

Viene discussa la reazione immunitaria osservata nelle encefalopatie infiammatorie sia durante l'infezione umana da Coronavirus che in modelli sperimentali murini. Si pone inoltre l'accento sull'importanza dell'anosmia in cui incorre circa la metà dei pazienti con COVID-19, quale indicatore precoce del coinvolgimento SNC nel corso di COVID-19.

Scheda redatta da:

Paola Sestili, CN CF ISS

il 6 maggio 2020

## The many faces of the anti-COVID immune response

<https://rupress.org/jem/article/217/6/e20200678/151725/The-many-faces-of-the-anti-COVID-immune-responseA>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Notizie e opinioni

### Obiettivo

Il nuovo ceppo del coronavirus CoV-2 è ormai diffuso in quasi tutto il mondo. L' infezione COVID19, per la quale le opzioni terapeutiche restano ad oggi limitate, ha un tasso di mortalità relativamente alto per ragioni non ancora del tutto chiare. In questo contesto, il *paper* esamina i diversi contributi del sistema immunitario che impattano sul controllo virale e sulla tossicità sistemica, offrendo suggerimenti per trattare in modo efficace e sicuro l'infezione da CoV-2.

### Metodologia

Ad oggi, i "predittori" più significativi della gravità della malattia riguardano l'iper-attivazione o la dis-regolazione e soppressione della risposta immunitaria dell'ospite; proprio da questa prospettiva, gli autori discutono il ruolo delle risposte immuni (sia della componente innata che adattiva) nel decorso clinico dell'infezione COVID19, focalizzando quindi le possibili strategie di intervento terapeutico.

### Risultati

Sia la risposta immune innata che la risposta adattiva -mediata da linfociti "funzionali" - sono essenziali per il controllo delle infezioni virali, ma ambedue possono all'occorrenza contribuire ad un danno per l'ospite, mitigato dall'intervento dei cosiddetti *immune checkpoints*. Oltre ad una dis-regolazione della risposta innata (con secrezione di IL-6), la linfopenia è l'anomalia più diffusa in pazienti COVID19, con linfociti che over-esprimono i marcatori dell'"exhaustion" (es. PD1 e Tim3). È possibile che la patologia polmonare si instauri attraverso il contributo di mediatori dell'infiammazione e/o di cellule CD8 in rapida espansione per brevi lassi di tempo, e che poi la persistenza degli antigeni virali conduca ad uno stato di "exhaustion". L'evoluzione delle risposte immuni è essenziale per inquadrare le diverse situazioni cliniche e pianificare interventi terapeutici appropriati

### Rilevanza

La lettura del quadro immunologico del paziente con infezione COVID19 è fondamentale per stilare una terapia efficace e sicura. Nei pazienti con rapidi segni di iperattività immunitaria, questa può nascondere un'infezione virale significativa, e pertanto un trattamento immunosoppressivo deve essere somministrato in un periodo di tempo breve per evitare ricadute gravi. Nei pazienti che sviluppano insufficienza respiratoria in una seconda fase, la linfopenia insieme con una terapia immunosoppressiva possono peggiorare il quadro ed impedire una risposta anticorpale protettiva: il blocco IL-6 come monoterapia non è raccomandabile se non abbinato ad una terapia antivirale. In ambedue i contesti, l'utilizzo di siero da pazienti convalescenti (ed auspicabilmente di anticorpi monoclonali neutralizzanti) può aiutare a superare la compromissione dell'immunità umorale imposta dal blocco di IL-6.

Scheda redatta da:

Alessandro Ascione, CN CF ISS

il 7 maggio 2020

Kalligeros M;Shehadeh F;Mylona EK;Benitez G;Beckwith CG;Chan PA;Mylonakis E, Obesity (Silver Spring, Md.)

## Association of Obesity With Disease Severity Among Patients With COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22859>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Obiettivo dello studio è indagare l'associazione fra obesità, e altre malattie croniche, e esiti gravi dell'infezione da SARS-CoV-2 quali il ricovero in terapia intensiva e l'uso di ventilazione meccanica.

### Metodologia

Lo studio esamina 103 pazienti ricoverati in una struttura ospedaliera dal 17 febbraio al 5 aprile 2020. Fattori demografici, storia clinica del paziente e decorso clinico durante il ricovero sono gli elementi considerati.

### Risultati

I pazienti gravemente obesi ( $BMI \geq 35$ ) hanno un rischio di 6 volte maggiore rispetto agli altri di essere ricoverati in terapia intensiva e il rischio scende di poco quando si tiene conto di altre malattie croniche quali diabete, cardiopatia o malattia polmonare. Per quanto riguarda l'uso della ventilazione meccanica sia l'obesità che la cardiopatia sono associate a rischio aumentato. In particolare, il rischio aumenta di circa 3 volte per i cardiopatici, e di circa 7 e 10 volte rispettivamente per gli obesi e i gravemente obesi.

### Rilevanza

I rischi relativi dei due esiti considerati sono molto elevati anche nell'analisi multivariata. Per questa ragione i pazienti obesi (con o senza cardiopatie) vanno monitorati attentamente e ulteriori studi vanno effettuati per capire il meccanismo che lavora sotto queste condizioni e rende l'esito più grave.

Scheda redatta da:

Sonia Brescianini, CR SCIC ISS

il 6 maggio 2020

## Neurological Implications of COVID-19 and Lessons Learned From Prior Epidemics and Pandemics

<http://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyaa186>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Valutare la percentuale di pazienti COVID-19 con sintomi neurologici, in rapporto alle precedenti epidemie virali quali H1N1, SARS e MERS.

### Metodologia

Revisione della letteratura in cui vengono presi in considerazione studi clinici relativi alle epidemie precedenti da H1N1, SARS e MERS e studi recenti relativi all'attuale pandemia da COVID-19.

### Risultati

Per H1N1 sono stati considerati 16 articoli che includevano un totale di 8.042 pazienti: il 15,99% dei pazienti mostrava sintomi neurologici, percentuale che scendeva al 9,6% se si escludeva il mal di testa. Otto articoli riguardavano 1.128 pazienti con MERS, di cui il 15,07% presentava sintomi neurologici, mentre il 6,2% dei pazienti con SARS (percentuale calcolata su 1.251 pazienti provenienti da 5 studi) presentava un quadro neurologico. Queste ultime percentuali non includevano pazienti con mal di testa. I sintomi erano vari e comprendevano disturbi dello stato di coscienza, atassia, manifestazioni epilettiche, ictus e sintomi da encefalite. Sono stati inoltre considerati 17 articoli con 5.335 pazienti COVID-19, di cui il 13,9% presentava un quadro neurologico, che scendeva al 2,47% escludendo pazienti con mal di testa. Anche se la percentuale sembra al momento bassa, si può prevedere un incremento nel prossimo periodo anche in considerazione delle precedenti esperienze con altre epidemie da coronavirus e di studi recenti che non escludono una possibile compromissione neuronale in caso di infezione da SARS-CoV-2. Le manifestazioni neurologiche in pazienti COVID-19 includevano mal di testa, vertigini, un alterato stato di coscienza, deficit neurologici focali, convulsioni, meningoencefalite, encefalopatia necrotizzante, edema cerebrale, ictus. È interessante notare come nelle precedenti epidemie numerosi pazienti hanno manifestato sequele neurologiche quali neuropatie, sindrome di Guillain-Barré, miosite post influenzale e parkinsonismo, anche mesi dopo l'infezione. Si pensa che i coronavirus possano penetrare a livello del sistema nervoso centrale attraverso la via ematica, il trasporto assonale retrogrado o attraverso l'epitelio olfattivo. Inoltre il recettore ACE2, che permette l'ingresso del virus nella cellula, risulta molto espresso nel sistema nervoso e vi sono ipotesi che la compromissione dei centri respiratori bulbari possa determinare un peggioramento dei sintomi respiratori in pazienti COVID-19.

### Rilevanza

L'esperienza con le precedenti epidemie e gli studi al momento disponibili suggeriscono la possibilità di sequele neurologiche in caso di infezione da SARS-CoV-2. Si sottolinea quindi la necessità di controllare la comparsa di sintomi neurologici nei pazienti COVID-19, anche nei mesi successivi l'infezione.

Scheda redatta da: Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 7 maggio 2020

## Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients

<http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1762515>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Gli autori studiano in maniera sistematica la cinetica della risposta anticorpale IgG e IgM ad entrambe le proteine N e S di SARS-CoV-2 nelle prime 4 settimane dopo l'insorgenza dei sintomi in pazienti in terapia intensiva (ICU) e non in terapia intensiva (non-ICU). Lo scopo è quello di identificare elementi che possano contribuire ad una diagnostica sierologica precoce ed efficace nella previsione della prognosi della malattia. Molti lavori hanno analizzato la risposta anticorpale di tipo G e M alle proteine S e N, ma non dalla prima settimana dall'esordio dei sintomi.

### Metodologia

I campioni di sangue sono stati prelevati durante il decorso della malattia dallo stesso paziente, tra i 3 e i 28 giorni dall'insorgenza dei sintomi, per condurre un'analisi longitudinale. 11 pazienti erano ICU e 27 erano non-ICU. 16 campioni di siero sono stati raccolti da volontari sani e usati come controllo. I livelli di IgM e IgG specifici per le proteine N e S sono stati rilevati mediante saggio ELISA. Le caratteristiche cliniche di base dei pazienti ICU e non-ICU sono state confrontate utilizzando il test esatto di Fisher. Le differenze nella risposta anticorpale tra i gruppi di pazienti ICU e non-ICU sono state valutate dal test t di Student.

### Risultati

- Dall'analisi sierologica dei pazienti non-ICU si evince che la rilevazione combinata di IgM e IgG specifiche per N e S potrebbe identificare fino al 75% dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 nella prima settimana dopo insorgenza dei sintomi.
- Il livello di S-IgG è significativamente più alto nei pazienti non-ICU rispetto ai pazienti ICU nella terza settimana. Al contrario, il livello N-IgG è significativamente più alto nei pazienti ICU rispetto ai pazienti non-ICU. Inoltre, il rapporto N-IgG / S-IgG è significativamente più alto nei pazienti ICU rispetto ai pazienti non-ICU durante il decorso della malattia. I pazienti non-ICU tendevano ad avere un passaggio di classe da IgM a IgG più veloce e più elevato rispetto ai pazienti ICU.
- L'aumento di S-IgG è correlato positivamente con la diminuzione della proteina C-reattiva (CRP) nei pazienti non-ICU.

### Rilevanza

Sebbene il numero di pazienti analizzato sia modesto, lo studio ha il valore aggiunto della raccolta dei dati, che inizia fin dalla prima settimana dall'insorgenza dei sintomi. L'analisi effettuata fornisce inoltre interessanti indicazioni:

- un'ulteriore conferma dell'attività protettiva degli anticorpi anti S rispetto agli anticorpi anti N.
- il monitoraggio della cinetica delle S-IgG potrebbe aiutare nella prognosi, anche in considerazione del fatto che gli autori mostrano per la prima volta la correlazione tra l'aumento di S-IgG e la diminuzione della CRP.
- il passaggio di classe da S-IgM a S-IgG potrebbe essere vitale per eliminare i virus e potrebbe essere utilizzato come indicatore di prognosi.

Scheda redatta da:

Flego Michela, CN SG ISS

il 7 maggio 2020

Guoxin Zhang, Shuke Nie, Zhaohui Zhang, Zhentao Zhang, *The Journal of Infectious Diseases*, 02 May 2020.

### Longitudinal Change of SARS-Cov2 Antibodies in Patients with COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa229>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Gli autori hanno effettuato questo studio per valutare possibili relazioni tra la risposta anticorpale al COVID-19 e la progressione della malattia attraverso l'analisi degli anticorpi in uno studio longitudinale.

#### Metodologia

Lo studio è stato condotto a febbraio 2020 mediante l'analisi delle cartelle cliniche di 112 pazienti diagnosticati con positività al COVID-19, ricoverati presso l'ospedale Renmin dell'Università di Wuhan. La diagnosi era stata effettuata mediante RT-PCR quantitativa su campioni ottenuti da tamponi rinofaringei. Gli anticorpi dei 112 pazienti sono stati valutati attraverso kit sviluppati per saggiare la specificità per la proteina E del pericapside e la proteina N del nucleocapside del coronavirus. Gli anticorpi sono stati saggiati nei seguenti intervalli di tempo: <10 giorni; 10-20 giorni; 20-30 giorni; 30-40 giorni; 40-50 giorni.

#### Risultati

Tutti i pazienti presi in esame in questo studio presentavano una sintomatologia lieve. Tutti sono stati sottoposti ai test sierologici per l'analisi degli anticorpi. Cinquantotto pazienti (51,79%) sono risultati positivi per entrambi gli isotipi anticorpali IgM e IgG, 7 pazienti (6,25%) sono risultati negativi per entrambi gli isotipi, 1 paziente (0,89%) è risultato positivo solo per IgM e 46 pazienti (41,07%) sono risultati positivi solo per IgG. Gli anticorpi IgM sono stati rilevati entro una settimana dall'insorgenza della malattia, è stato dimostrato che persistono per circa un mese e gradualmente diminuiscono. Gli anticorpi IgG sono stati rilevati circa 10 giorni dopo l'insorgenza della malattia ma è stato dimostrato che persistono più a lungo, anche se al momento non è ancora chiaro esattamente per quanto tempo. In base ai dati forniti in questo studio persistono almeno fino a 40-50 giorni dall'insorgenza della malattia, ma non sono stati analizzati per periodi più lunghi. Gli autori concludono che i test sierologici potrebbero essere un valido approccio per la diagnosi precoce al COVID-19, soprattutto nei casi in cui il test RT-PCR sugli acidi nucleici sia negativo. La combinazione di entrambi può, in una certa misura, tenere traccia della progressione della malattia.

#### Rilevanza

Il lavoro è complessivamente interessante, perché fornisce dati relativi ai livelli di anticorpi IgM ed IgG specifici per la proteina E del pericapside e la proteina N del nucleocapside nei pazienti affetti da COVID-19 in uno studio longitudinale. Sarebbe tuttavia stato interessante valutare in parallelo gli anticorpi specifici per la proteina Spike che media il legame al recettore delle cellule umane. Inoltre, come gli autori sottolineano, sarebbe importante effettuare tale valutazione in uno studio multicentrico con un numero maggiore di pazienti.

Scheda redatta da: Patrizia Iacovacci, CN CF ISS

il 6 maggio 2020

Katarzyna Kotfis et al., *Critical Care* (2020) 24:176

**COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic**

<https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-020-02882-x>

<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  X altro  Review

### Obiettivo

L'articolo ha lo scopo di richiamare l'attenzione sull'elevato rischio di delirium dei pazienti con COVID-19, soprattutto all'interno del contesto di terapia intensiva. Si invitano perciò i professionisti a prestare attenzione per riconoscerlo precocemente e ad adoperarsi per prevenirlo.

### Metodologia

Dopo aver elencato le principali cause di delirium nel paziente con COVID-19, gli autori suggeriscono alcuni strumenti per identificarlo precocemente e propongono alcune strategie per prevenirne l'insorgenza.

### Risultati

I pazienti con COVID-19, soprattutto se anziani, hanno un aumentato rischio di delirium per cause dirette e indirette. Da un lato, sembra esserci in alcuni casi un'invasione virale diretta o l'induzione dei mediatori dell'infiammazione del sistema nervoso centrale, o potrebbe trattarsi di un effetto secondario dell'insufficienza di altri organi (polmonare in primo luogo); dall'altro lato, potrebbe essere di natura iatrogena per effetto delle strategie sedative o per il tempo di ventilazione meccanica prolungato. In ogni caso, giocano un ruolo importante l'immobilizzazione e l'impossibilità a camminare liberamente di questi pazienti, nonché altri fattori come l'isolamento, l'allontanamento dalla famiglia e dal contatto umano in generale, e il conseguente disorientamento e senso di solitudine. Gli autori invitano perciò il personale delle terapie intensive ad agire, nonostante il carico di lavoro e le difficoltà di gestione dei pazienti, al fine di ridurre i fattori di rischio modificabili e riconoscere precocemente il delirium, laddove presente. Tra le strategie di prevenzione indicate nell'articolo, viene rimarcata l'importanza dei mezzi tecnologici per lasciare la possibilità ai pazienti di avere contatti con i cari e ricevere un eventuale supporto spirituale. Agli operatori sanitari si raccomanda di fornire rassicurazioni e orientamento ai pazienti, di fare frequentemente un assessment del dolore e dell'agitazione, e di stimolare la mobilitazione a letto dei pazienti, oltre all'applicazione del bundle ABCDEFs per la prevenzione del delirium. Infine, si consiglia un supporto psicologico anche allo staff e l'utilizzo di reminders per l'ascolto dei pazienti e l'empatia.

### Rilevanza

Il delirium si associa a una maggiore lunghezza del ricovero, a una prognosi peggiore e al rischio di ripercussioni a lungo termine (sindrome post-intensiva e disturbo post-traumatico da stress) per il paziente. Tuttavia, la sua insorgenza può avere un impatto anche sul controllo dell'infezione all'interno del reparto: il delirium iperattivo o, in generale, la mancata cooperazione da parte di un paziente può diventare fonte di infezione intraospedaliera. Sono perciò prioritarie la prevenzione e l'identificazione precoce di tale condizione.

Scheda redatta da: Susanna Caminada, DSP MI Sapienza Università di Roma

il 6 maggio 2020

## Elevated Interleukin-6 and Severe COVID-19: A Meta-Analysis

<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25948>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Analisi sistematica della letteratura con meta-analisi per la valutazione dell'associazione tra alti livelli di IL-6 e malattia COVID-19 severa.

### Metodologia

Ricerca di articoli pertinenti sui data-base PubMed/Medline, Embase, Cochrane, e Web of Sciences fino ad aprile 20, 2020. Revisione indipendente degli articoli da parte di due autori. Definizione di malattia severa: distress respiratorio (FR  $\geq 30$ /min), saturazione di ossigeno  $\leq 93\%$ , PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$ mmHg, ricovero in Unità Intensiva, morte.

### Risultati

L'analisi include 9 studi con un totale di 1.426 pazienti (età media:  $53,0 \pm 6,4$  anni, femmine 46,6%). Tutti gli studi sono stati effettuati in Cina nel periodo 1 gennaio-28 febbraio 2020. Si è osservato un aumento statisticamente significativo dei valori medi di IL-6 sierica nei pazienti con malattia severa rispetto a quelli con malattia lieve-moderata (IL-6: 56,8 pg/mL (41,4-72,3 pg/mL) vs 17,3 pg/mL (13,5-21,1 pg/mL)). L'analisi dei dati suggerisce un *cut-off* di  $>55$  pg/mL per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di COVID-19 severa. Sebbene estrapolabile da un solo studio sembrerebbe che un valore  $>80$  pg/mL possa essere utilizzato per individuare i pazienti con alto rischio di morte.

### Rilevanza

Lo studio ha il pregio di isolare gli studi rilevanti per la valutazione dell'utilità del dosaggio dell'IL-6 per l'individuazione dei casi con COVID-19 severa. I risultati indicano l'opportunità di inserire il dosaggio dell'IL-6 fra i dati di routine in corso di COVID-19 per la valutazione della gravità di malattia ed eventualmente l'utilizzo di anticorpi bloccanti l'attività dell'IL-6.

Scheda redatta da: Monica Boirivant, CN RVF ISS

il 4 maggio 2020

## Incidence and Patterns of COVID-19 Among Inflammatory Bowel Disease Patients From the Nancy and Milan Cohorts

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.071>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

I pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) sono spesso trattati con farmaci immunosoppressori o biologici e per questo motivo potrebbero essere maggiormente a rischio di infezione da SARS-Cov-2 ed avere un decorso di COVID-19 influenzato dalla terapia in atto. In questo studio sono descritti i casi di COVID-19 ed il loro decorso registrati fra i pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali seguiti presso il centro Humanitas a Milano, e l'Ospedale Universitario di Nancy in Francia.

### Metodologia

Sono stati analizzati tutti i casi di COVID-19 insorti dall'inizio dell'epidemia. I casi sono stati individuati attraverso visite in telemedicina e osservazioni per terapia infusioneale. La diagnosi è stata fatta mediante PCR su tampone naso-faringeo.

### Risultati

**A.** Sono stati osservati 15 casi (9 pazienti con morbo di Crohn e 6 pazienti con colite ulcerosa) di COVID-19. 14/15 pazienti aveva meno di 60 anni e 2/15 avevano comorbidità considerate a rischio per COVID-19 (obesità, ipertensione). Al momento dell'infezione la maggior parte dei pazienti era in remissione clinica per quanto riguardava la malattia intestinale ed erano tutti tranne 1 paziente in trattamento con biologici o immunosoppressori.

L'incidenza cumulative di COVID-19 in questa coorte di pazienti IBD era 0.0025, simile a quella osservata nella popolazione generale (0.0017)

**B.** 5/15 pazienti sono stati ospedalizzati, ma nessuno ha avuto bisogno di terapia intensiva e non si è registrato alcun decesso.

La mortalità e la necessità di terapia intensiva era ridotta rispetto a quella osservata nella popolazione generale

### Rilevanza

Da queste preliminari osservazioni, sembrerebbe che le IBD ed il loro trattamento non rappresentino un fattore di rischio per l'infezione, né per un decorso severo di malattia. Il trattamento immunomodulante potrebbe ridurre la frequenza di iperattivazione del sistema immune osservabile in una parte dei pazienti con COVID-19. Questa ipotesi troverà verifica nell'analisi dei dati raccolti nell'ambito del registro internazionale IOIBD che traccia tutti i casi IBD infettati COVID-19 (SECURE-IBD Registry. <http://www.covidibd.org>).

Scheda redatta da:

Monica Boirivant, CN RVF ISS

il 6 maggio 2020

Chiara Mozzini, Domenico Girelli, *Thrombosis Research*

## The Role Of Neutrophil Extracellular Traps In COVID-19: Only An Hypothesis Or A Potential New Field Of Research?

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.031>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'obiettivo di questa lettera all'Editor in chief di "Thrombosis research" è attrarre l'attenzione della comunità scientifica sulla possibilità di considerare un meccanismo di difesa chiamato "*neutrophil extracellular traps release (NETosis)*", nello studio dei meccanismi di difesa e di esagerata risposta del sistema immunitario durante le manifestazioni di COVID-19. La *NETosis* avviene a carico dei neutrofili, una delle prime cellule che migrano nei siti infettati, e consiste nel rilascio di materiale citoplasmatico e nucleare da parte del neutrofilo, in risposta ad un agente infettivo. Il materiale estruso è composto di strutture formate dal DNA e proteine nucleari e citoplasmatiche che formano una struttura a rete che intrappola (*trap*) gli agenti patogeni, per neutralizzarli. Questo meccanismo è stato descritto per la prima volta nel 2004, quando si è visto che era utilizzato per uccidere batteri.

### Metodologia

La lettera si serve della letteratura precedente, citata, per porre l'attenzione sulla *NETosis* e spiegare l'importanza e la diffusione di questo meccanismo durante le infezioni. Cita articoli che riguardano il modo in cui la *NETosis* è regolata e come potrebbe essere studiata.

### Risultati

La lettera, dopo la parte introduttiva, cita e commenta articoli recenti che dimostrano che la *NETosis* è implicata nella risposta ai virus, anche quelli che infettano l'apparato respiratorio. La formazione di NET è connessa alla produzione di "ROS", sostanze infiammatorie responsabili dello stress ossidativo, e i prodotti del NET circolanti sono legati alla attivazione di una forte infiammazione. L'ipotesi quindi è che la *NETosis*, se attivata dal virus che provoca il COVID-19, potrebbe essere il *link* tra la risposta al virus e l'eccessiva produzione di citochine infiammatorie, rilevata durante il COVID-19. Un meccanismo simile è stato osservato in patologie caratterizzate da stress respiratorio come l'ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) and la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*). Inoltre, gli autori ricordano che la *NETosis* è anche implicata nella formazione di trombi, e trombosi è stata riscontrata nei malati di COVID-19.

### Rilevanza

La lettera suggerisce la possibilità di disegnare *trials* orientati a comprendere se la *NETosis* è un meccanismo implicato nella risposta immunitaria durante il COVID-19. La produzione di ROS e la formazione di NET sono fenomeni interconnessi. ROS significa stress ossidativo, e gli autori suggeriscono il possibile uso d'inibitori dello stress ossidativo, come *Resveratrol* e *Sulforaphane*, nel COVID-19, nel caso in cui ricerche mirate confermassero che la *NETosis*, e lo stress ossidativo che la favorisce, siano implicati nella patologia indotta da COVID-19.

Scheda redatta da:

Loredana Frasca, CN RVF ISS

il 7 maggio 2020

Luers JC et al., *Clin. Infect. Dis.* ciaa525

## Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 19 (COVID-19)

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa525>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Descrivere la prevalenza della riduzione dell'olfatto e del gusto in pazienti con COVID-19.

### Metodologia

Si tratta di uno studio epidemiologico, basato sulla somministrazione di un questionario a 72 pazienti positivi al tampone per SARS-CoV-2 nello University Hospital di Colonia, in Germania.

### Risultati

Il 74% dei pazienti presentava riduzione dell'olfatto e il 50% del gusto; nel 68% dei pazienti erano presenti entrambi i sintomi. In genere, si manifestavano verso il 4° giorno di malattia. In una percentuale minore di casi (13%), si manifestavano all'esordio della sintomatologia.

### Rilevanza

Per quanto lo studio abbia dei limiti da un punto di vista di pianificazione ed elaborazione statistica, descrive per la prima volta l'alta frequenza dei due sintomi in un ampio gruppo di pazienti COVID-19.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 5 maggio 2020

Matthew Zirui Tay et al., *Nature Reviews Immunology*, Apr 28, 2020

### The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention

<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Gli Autori presentano una rassegna degli studi pubblicati sull'interazione del SARS-CoV-2 con le cellule bersaglio e sul ruolo della disregolazione immunitaria dell'ospite nella patogenesi e nella progressione della malattia. La rassegna è finalizzata a comprendere i differenti approcci terapeutici impiegati in alcuni trial clinici.

#### Metodologia

Vengono descritti i meccanismi molecolari innescati dall'infezione virale nelle cellule epiteliali e nelle cellule immunitarie al fine di comprendere come la progressione e la gravità della COVID-19 dipendano sia dai danni provocati direttamente dal virus sia dalla disregolazione della risposta infiammatoria/immunitaria elaborata dall'ospite. Gli Autori elencano alcuni trial clinici nei quali vengono valutati farmaci / molecole in grado di: 1) interferire con le varie fasi dell'infezione virale; 2) calmierare la risposta infiammatoria dell'ospite.

#### Risultati

- 1) Per contrastare l'ingresso e la replicazione del SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio (che esprimono il recettore ACE2 e l'enzima TMPRSS2) sono approvati/in corso trial clinici che impiegano: a) farmaci che inibiscono l'endocitosi del virus mediata da ACE2; b) recettori ACE2 solubili; c) anticorpi monoclonali diretti contro la proteina S del virus (che lega il recettore ACE2); d) inibitori della proteasi TMPRSS2; e) idrossiclorochina; f) anticorpi policlonali ottenuti dal plasma di pazienti convalescenti; g) interferone  $\alpha 2b$ ; h) farmaci impiegati nella terapia di altre infezioni virali.
- 2) Per mitigare lo stato infiammatorio indotto dall'eccesso di citochine e chemochine (IL-1b, IL-6, IP-10, MIP1a, MIP1b, MCP-1, TNF, GM-CSF, IFN-gamma ecc.) alcuni trial clinici impiegano: a) corticosteroidi; b) antagonisti dell'IL-6; c) inibitori del complemento; d) anticorpi anti-GM-CSF; e) antagonisti del TNF; f) talidomide; g) cytosorb (un dispositivo che consente di adsorbire le citochine in eccesso dal plasma dei pazienti); h) una serie di nuove molecole ottenute da piante medicinali (medicina tradizionale cinese).

#### Rilevanza

Nonostante la complessità dell'obiettivo e l'impossibilità di fornire una rassegna sistematica della letteratura scientifica pubblicata sugli argomenti in esame, gli Autori presentano una valida sintesi delle interazioni del SARS-CoV-2 con le cellule bersaglio e del ruolo della disregolazione immunitaria nella patogenesi della malattia. Tale sintesi permette non solo di comprendere i numerosi trial clinici in corso ma giustifica anche il ricorso ad approcci terapeutici multipli.

Scheda redatta da:

Mariarosaria Marinaro, DMI ISS

il 6 maggio 2020

Xiao L. et al., *Viruses* 2020, 12(5), 491

**ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel?**

<https://doi.org/10.3390/v12050491>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Il lavoro analizza il ruolo dell'enzima di conversione dell'angiotensina umana ACE2 nella patogenesi delle condizioni gravi e critiche causate dall'infezione da SARS-CoV-2 e illustra le possibili strategie per il controllo della malattia.

### Metodologia

Studio condotto sulla base dei lavori pubblicati che descrivono le caratteristiche strutturali e funzionali dell'ACE2 e il suo ruolo durante l'infezione da SARS-CoV2.

### Risultati

L'ACE2 svolge un ruolo essenziale nel sistema che regola la pressione sanguigna e l'equilibrio dei fluidi, inoltre protegge gli organi da lesioni infiammatorie e regola le funzioni intestinali. Ne esistono due forme: la forma cellulare espressa abbondantemente nei polmoni e nell'intestino tenue e quella circolante, ottenuta dall'ACE2 cellulare mediante l'azione proteolitica degli enzimi TMPRSS2, che viene sfruttato da SARS-CoV-2 per invadere le cellule dell'ospite, o ADAM17, che protegge gli organi dall'infezione virale. L'infezione da SARS-CoV-2 riduce l'espressione dell'ACE2, con aumento di angiotensina II e degli effetti pro-infiammatori, particolarmente a livello polmonare. Le terapie proposte dagli autori sono: impiego di farmaci approvati come il camostat e il nagamostat mesilato per il blocco dell'ingresso virale mediato da TMPRSS2-ACE2; aumento di ACE2 ricombinante solubile; supplemento di aminoacidi essenziali (Trp o nicotinamide) per regolare il microbioma intestinale e convertire le lesioni da SARS-CoV-2 nell'intestino, migliorando le condizioni sistemiche.

### Rilevanza

Un interessante studio sul duplice ruolo dell'ACE2 nell'infezione da SARS-CoV2: protettivo sui tessuti ma anche essenziale per l'ingresso del virus nelle cellule con impatto sullo stato di avanzamento e sulla prognosi di condizioni gravi e critiche nei pazienti. Gli approcci terapeutici potrebbero essere indirizzati verso la regolazione degli enzimi ACE2 per bloccare l'entrata del virus e la somministrazione di aminoacidi essenziali per diminuire l'infiammazione intestinale. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per valutare i possibili approcci terapeutici, tenendo in considerazione altre molecole importanti come l'IL-6. Pertanto le strategie terapeutiche dovranno essere modificate in modo flessibile in base al profilo clinico del paziente.

Scheda redatta da:

Carla Raggi, CN CF ISS

il 7 maggio 2020

**Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184016/>

DOI: 10.1016/j.clae.2020.04.010

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

È ormai ben noto che la principale via di trasmissione del coronavirus SARS-CoV-2, responsabile della malattia COVID-19, è rappresentata dalle droplet respiratorie. Le manifestazioni oculari di COVID-19 non sono state al centro dell'attenzione durante la pandemia. Infatti, in letteratura è riportato che quasi un terzo dei pazienti COVID-19 può presentare manifestazioni oculari come iperemia congiuntivale, ipersecrezione, edema congiuntivale ed epifora, ma di questi meno del 2% è risultato positivo ai test molecolari eseguiti su secrezione congiuntivale. In questo paper viene riportato il caso di un paziente iraniano affetto da COVID-19 con esordio della malattia caratterizzato in una prima fase unicamente da congiuntivite.

### Metodologia

Il paziente descritto, un uomo di 65 anni, presentava in un primo momento solo secrezioni oculari mucose e congiuntivite follicolare per cui gli fu diagnosticata una congiuntivite virale. Dopo pochi giorni, il paziente ha sviluppato i classici sintomi del COVID-19, manifestando febbre, tosse secca e respiro corto. Nell'ipotesi di infezione COVID-19, è stata eseguita una Tomografia Computerizzata (TC) del torace ed i campioni clinici di tampone rinofaringeo e secrezione congiuntivale sono stati indagati per SARS-CoV-2.

### Risultati

La TC del torace ha rivelato a livello polmonare una opacità a vetro smerigliato bilaterale e i test molecolari su tampone rinofaringeo e secrezione congiuntivale sono risultati positivi per SARS-CoV-2, confermando la diagnosi di COVID-19. Nel caso descritto, il periodo iniziale atipico della malattia ha aumentato significativamente il rischio di trasmissione virale, in particolare per gli operatori che hanno esaminato il paziente a distanza ravvicinata con la lampada a fessura.

### Rilevanza

Poiché i sintomi tipici di COVID-19 si possono manifestare successivamente rispetto a sintomi meno specifici, è evidente quanto sia importante considerare potenzialmente contagioso per SARS-CoV-2 qualsiasi paziente con quadro clinico indicativo di una malattia virale. Di conseguenza, ogni malattia virale dovrebbe essere trattata come una condizione ad alto rischio di infezione, adottando le misure di prevenzione e utilizzando gli appropriati dispositivi di protezione individuale soprattutto laddove è previsto un contatto ravvicinato con il paziente.

Scheda redatta da:

Melissa Baggieri, DMI ISS

il 7 maggio 2020

Quan-Xin Long et al., *Nature Medicine* Published: 29 April 2020

### Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0897-1>

<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Obiettivo dello studio è stato verificare nei pazienti affetti da SARS-CoV-2 qual è la risposta anticorpale al *virus*, al fine di avere informazioni utili per il possibile impiego di *test* sierologici da utilizzare per lo *screening* di massa.

#### Metodologia

Sono stati arruolati 285 pazienti ricoverati in tre differenti strutture ospedaliere nella provincia dell'Hubei (Cina) con sintomi da lievi a gravi. Prima di procedere con lo *screening* sierologico gli autori hanno validato il metodo analitico MCLIA (*Magnetic Chemiluminescence Enzyme Immunoassay*) utilizzato successivamente per verificare la presenza nei sieri di anticorpi specifici per la proteina del Nucleocapside e/o dell'antigene Spike del SARS-CoV2.

#### Risultati

Dall'analisi sierologica è emerso che entro 19 giorni dall'insorgenza dei sintomi il 100% dei pazienti aveva sviluppato anticorpi IgG specifici contro il COVID-19 con un incremento significativo di anticorpi IgM e IgG nell'arco delle prime tre settimane. La sieroconversione è stata in alcuni casi concomitante e in altri casi sequenziale con una mediana intorno al 13° giorno dall'insorgenza dei sintomi. Nei pazienti con sintomi gravi è stato riscontrato un titolo anticorpale (sia IgM che IgG) maggiore rispetto ai pazienti con sintomi lievi o moderati. Gli autori hanno inoltre verificato che i criteri raccomandati dal WHO per confermare l'infezione da MERS-Cov ovvero la sieroconversione e/o l'incremento di quattro volte nel titolo di IgG specifiche, possono essere applicate anche nel caso d'infezione da SARS-CoV-2. Un dato interessante riportato in questo studio è che, da un successivo *screening* effettuato su 164 persone asintomatiche che erano state a stretto contatto con pazienti COVID, il 4,3% è risultato positivo al *test* sierologico pur essendo negativi all' RT-PCR su campioni prelevati mediante tampone nasofaringeo.

#### Rilevanza

Lo studio è stato condotto su un campione abbastanza ampio di pazienti e utilizzando un metodo analitico convalidato dagli stessi autori, pertanto i dati riportati risultano particolarmente attendibili e informativi. Un'indicazione interessante che viene fornita è che gli stessi criteri proposti dal WHO per la conferma mediante *test* sierologici di un'infezione da MERS possono essere applicati anche nel caso d'infezione da SARS-CoV-2. I dati disponibili non possono fornire informazioni in merito al fatto che gli anticorpi rilevati nei pazienti siano anticorpi neutralizzanti e quindi protettivi, né al momento si hanno dati sufficienti per avere indicazioni in merito al decorso clinico della malattia sulla base della risposta anticorpale. Tuttavia i dati forniti dimostrano che, utilizzando adeguati metodi analitici, lo *screening* sierologico può essere una valida alternativa alla RT-PCR per individuare persone asintomatiche positive al SARS-CoV-2.

Scheda redatta da: Eleonora Maria Rosaria Puggioni, CN CF ISS

il 7 maggio 2020

Xinjuan Sun, Tianyuan Wang, et al., *Cytokine and Growth Factor Reviews*, (2020)

### **Cytokine storm intervention in the early stages of COVID19 pneumonia**

<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Analisi delle possibilità terapeutiche esistenti e future per contrastare la “tempesta citochinica” che caratterizza le forme più aggressive di COVID-19 e che si è riscontrata anche nelle infezioni da altri coronavirus e virus influenzali.

#### **Metodologia**

Gli autori descrivono all'inizio il ruolo delle citochine infiammatorie nella patogenesi e progressione della polmonite e successivamente analizzano singolarmente i trattamenti immunomodulatori in uso.

#### **Risultati**

Lo sviluppo della “tempesta citochinica”, ovvero del rilascio di oltre 150 citochine e mediatori solubili, è associato alla proliferazione ed attivazione dei linfociti T, Macrofagi, cellule natural killer nei pazienti con una sintomatologia severa dell'infezione. L'attivazione di queste cellule insieme agli effetti indotti a livello locale di questi mediatori determina l'apoptosi delle cellule epiteliali ed endoteliali polmonari con conseguente danno della barriera alveolare e dei microvasi ed induzione di edema, ipossia e fibrosi polmonare. Un'analisi comparativa dei profili citochinici indica che nei pazienti SARS-CoV i livelli sierici di IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12, and TGF $\beta$  e delle chemochine CCL2, CXCL10, CXCL9, e IL-8 erano più elevati nei casi più gravi, mentre nell'infezione da MERS i livelli di IL-6, IFN- $\alpha$ , IL-8, CXCL-10, e CCL5 erano predittivi di un decorso grave. Nel caso di COVID-19 invece troviamo IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$  e TNF $\alpha$  espresse ad alti livelli nei casi severi. Quest'ultimo dato correla con le analisi istologiche di biopsie in cui si sono osservati importanti infiltrati di cellule T CD4 esprimenti il fenotipo CCR4+CCR6+ Th17+. Queste osservazioni hanno consentito di mettere a punto piani terapeutici basati sull'utilizzo di farmaci anti-infiammatori aventi come bersaglio molecolare le citochine infiammatorie sopra menzionate. Gli autori suggeriscono di iniziare il trattamento con questi farmaci all'esordio delle manifestazioni polmonari in modo che il tempestivo utilizzo di queste terapie possa prevenire l'eccessivo rilascio di citochine. Tra le terapie analizzate troviamo sia quelle già in uso ed altre in sperimentazione. In particolare, vengono descritti i dati ottenuti con il siero di pazienti convalescenti che contiene anticorpi neutralizzanti, con gli anticorpi monoclonali contro IL-6 (SILTUXIMAB) (Johnson & Johnson), con inibitori dell'IL-17 (Secukinumab) (Novartis), con gli Interferoni sia peghilati che non, con inibitori dei fosfolipici ossidati, con agonisti del recettore della sфинosina -1-fosfato ed infine con inibitori del reclutamento e dell'attivazione dei monociti che bersagliano rispettivamente il recettore CCR2 e TLR7. Gli autori suggeriscono anche la valutazione della terapia renale sostitutiva continua per eliminare citochine ed altri fattori infiammatori dal sangue al fine di attenuare l'infiammazione.

#### **Rilevanza**

Gli autori in questa review intendono portare l'attenzione sui meccanismi che determinano in corso del COVID-19 l'eccessivo rilascio delle citochine al fine di identificare nuovi bersagli molecolari verso cui dirigere trattamenti innovativi per migliorare il tasso di sopravvivenza dei pazienti.

Scheda redatta da: Eliana Marina Coccia, DMI ISS

il 7 maggio 2020

van der Heide V. *Nature Reviews Immunology* (28 April 2020)

### Neutralizing antibody response in mild COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0325-2>

Original article Wu, F. et al. Preprint at medRxiv (2020)

### Neutralizing antibody responses to SARS- CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications

<https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

Commento di un articolo “preprint” (in attesa di peer-review, Wu F et al.) che descrive la misurazione e il ruolo degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 in una coorte di pazienti COVID-19 con sintomi lievi e gua.

## Metodologia

Il plasma di 175 pazienti con sintomi lievi, confermati COVID-19 positivi, è stato prelevato a diversi tempi dall’inizio della malattia e analizzato per la presenza di:

- anticorpi neutralizzanti SARS-CoV e SARS-CoV-2, mediante un saggio di neutralizzazione;
- anticorpi specifici (binding) che legano diverse regioni della proteina Spike di SARS-CoV e SARS-CoV-2, mediante saggio ELISA.

La risposta anticorpale è stata correlata all’età, alla durata della malattia, alla conta linfocitaria e ai livelli di PCR.

## Risultati

Tutti i pazienti, tranne 10, hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti con titoli molto variabili. Il 30% ha generato livelli molto bassi di anticorpi neutralizzanti. Gli anticorpi neutralizzanti sono specifici per SARS-CoV-2, compaiono entro 10-15 giorni dall’inizio dei sintomi, hanno titoli molto variabili che correlano positivamente con quelli degli anticorpi binding. Rispetto ai giovani (15-39 anni), i pazienti con età compresa tra 40-59 e 60-85 anni hanno titoli di anticorpi neutralizzanti significativamente più alti, un numero più basso di linfociti e livelli più elevati di PCR al momento dell’entrata in ospedale. L’età non correla con la durata della degenza in ospedale.

## Rilevanza

I risultati di questo lavoro dimostrano che all’interno di una coorte di pazienti COVID-19 con sintomi lievi c’è un’alta variabilità dei titoli degli anticorpi neutralizzanti. Si conferma un alto titolo di risposta anticorpale nei pazienti più anziani e si evidenzia che anche in presenza di titoli molto bassi o negativi è possibile contenere la malattia e guarire. Quindi la risposta immunitaria cellulare, la presenza di citochine e altri fattori possono contribuire a controllare la progressione della malattia. Per stabilire il ruolo protettivo degli anticorpi neutralizzanti sono necessari ulteriori studi longitudinali di caratterizzazione della risposta immunitaria indotta dall’infezione.

Scheda redatta da:

Donatella Negri, DMI ISS

il 4 maggio 2020

## Thrombocytopenia as an Initial Manifestation of COVID-19; Case Series and Literature Review

<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16769>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Preprint

### Obiettivo

Descrivere due casi di COVID-19 che hanno manifestato la trombocitopenia come primo e unico sintomo e un terzo caso in cui la trombocitopenia è insorta in parallelo all'aggravamento del decorso della malattia.

### Metodologia

Case report e rassegna della letteratura

### Risultati

Sono descritti due casi clinici in cui l'infezione da SARS-CoV-2 si è manifestata esclusivamente con una trombocitopenia. Nel primo, in un uomo di 50 anni, era associata epistassi e petecchie; nel secondo, in una donna di 50 anni, a ematomi diffusi. In entrambi i pazienti erano assenti altri sintomi o comorbidità e la sintomatologia è regredita rapidamente in seguito a infusione di immunoglobuline. È poi descritto un terzo caso di un paziente di 96 anni, con diverse comorbidità, dispnea e quadro radiografico di consolidamento polmonare. Il decorso della malattia è stato rapidamente infausto e l'aggravamento del quadro respiratorio è stato accompagnato da una progressiva diminuzione delle piastrine. L'eziologia della trombocitopenia nella COVID-19 è probabilmente multifattoriale. Potrebbe essere un effetto della diretta colonizzazione del midollo osseo da parte del virus o conseguente alla tempesta citochinica, che determina distruzione dei precursori midollari delle piastrine; la tendenza alla formazione di microtrombi depleta inoltre la popolazione trombocitica.

### Rilevanza

In corso dell'attuale pandemia, l'esordio improvviso e inspiegato di una trombocitopenia dovrebbe indurre ad uno screening per il SARS-CoV-2. Una terapia con infusione di immunoglobuline può in questo caso essere risolutiva. Infine, la comparsa di una piastrinopenia grave durante la COVID-19 può essere un indice prognostico negativo.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 7 maggio 2020

Yao Z;Zheng Z;Wu K;Junhua Z, Aging, peer reviewed

## Immune Environment Modulation in Pneumonia Patients Caused by Coronavirus: SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2

<http://dx.doi.org/10.18632/aging.103101>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Le ricerche in corso su COVID-19 sottolineano la necessità di capire ulteriormente le interazioni del virus con le risposte dell'ospite. Analisi filogenetiche indicano che il virus SARS-CoV-2 è strettamente correlato con il virus SARS-CoV (79%) e poco meno con MERS-CoV (50%). Inoltre, i cambiamenti patologici indotti da SARS-CoV-2 sono molto simili a quelli indotti da SARS-CoV e MERS-CoV. In questo lavoro, gli Autori hanno preso in esame attraverso uno studio retrospettivo, le citochine indotte dai tre coronavirus. Un profilo simile di citochine ha evidenziato che la tempesta citochinica gioca un ruolo chiave nel processo d'infezione a carico di tutti e tre i tipi di virus.

### Metodologia

I dati relativi all'espressione genica delle citochine, chemochine e geni dell'interferone di tipo I sono stati ottenuti dal database GEO. I dati SARS-CoV relativi infezioni di topi giovani e vecchi con il virus MA15 epsilon, un coronavirus del tipo SARS-CoV adattato negli animali, sono stati ottenuti da (GSE36969). I dati MERS-CoV relativi alle infezioni di cellule endoteliali umane infettate con MERSCOV002, sono stati ottenuti da GSE79218. I dati clinici provengono da 463 pazienti COVID-19 collezionati la prima settimana di febbraio 2020 a Whuan (Cina). Tali pazienti sono stati classificati in base alla severità della malattia con sintomi lievi o severi.

### Risultati

La patologia di COVID-19 ricorda fortemente quella osservata nella infezione con SARS-CoV e MERS-CoV con molteplici infiltrati di tipo infiammatorio nei polmoni. I geni che codificano per le citochine infiammatorie, per le chemochine e per gli interferoni di tipo I aumentano in modo significativo nei topi 24 ore dopo l'infezione con SARS-CoV. Lo stesso andamento è stato osservato nelle cellule endoteliali umane infettate con il virus MERS-CoV. L'aumento di citochine è significativamente più elevato nei topi anziani rispetto ai topi giovani infettati con SARS-CoV. Infiltrati di cellule a livello polmonare sono presenti sia nei topi giovani che nei topi anziani. Nel sangue periferico di pazienti COVID-19 i linfociti diminuiscono nei pazienti con sintomi più severi rispetto a quelli con sintomi più lievi. Inoltre, i linfociti totali ed in particolare i CD8+ diminuiscono in modo significativo nei pazienti con un'età maggiore di 50 anni rispetto a pazienti minori di 50 anni.

### Rilevanza

Capire le interazioni del virus con le risposte dell'ospite è di fondamentale importanza per controllare l'infezione da coronavirus. Le citochine indotte dall'infezione e le cellule coinvolte nella loro regolazione sono dei bersagli molecolari e cellulari utili per ridurre i danni dei tessuti polmonari e degli organi nei pazienti nelle diverse fasce di età.

Scheda redatta da:

Silvia Vendetti, DMI ISS

il 10 maggio 2020

## The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304220300507?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.gendis.2020.03.008

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo studio analizza e descrive, immunologicamente e clinicamente, 12 pazienti pediatrici diagnosticati COVID-19 nell'area di Chongqing, nel centro sud della Cina. Lo scopo è colmare le scarse informazioni a tutt'oggi disponibili sul decorso clinico di COVID-19 nella popolazione di bambini e di adolescenti.

### Metodologia

In questo studio retrospettivo sono stati arruolati, tra il 18 gennaio e l'11 febbraio, 12 pazienti sotto i 18 anni confermati COVID-19 (due positività consecutive, nell'arco di 24 ore, tramite RT-PCR). Questi pazienti pediatrici, ricoverati in tre diversi ospedali nell'area Chongqing, rappresentano tutti i casi pediatrici di COVID-19 (23% del totale) registrati in quella zona nel periodo indicato. Sono stati raccolti ed esaminati i dati epidemiologici, clinici e di laboratorio confrontandoli con quelli di 20 pazienti adulti ricoverati nello stesso periodo per COVID-19 negli stessi ospedali.

### Risultati

Nei 12 pazienti pediatrici COVID-19 (50% femmine, età media 14,5 anni, *range* 0,6-17) è stato riscontrato un periodo di incubazione di 8 giorni. Le manifestazioni cliniche più comuni erano: tosse (9/12, 75%), febbre (7/12, 58,3%) e diarrea (33,3%). Le indagini radiologiche al torace (TC) hanno evidenziato la presenza di addensamenti parenchimali lobulari ("ground-glass", con distribuzione "patchy"). Tutti i pazienti sono stati trattati con antiretrovirali ed interferone- $\alpha$  1b. La scomparsa dei sintomi è stata registrata dopo 4-6 giorni dal ricovero in ospedale. In generale, i 12 pazienti pediatrici infettati da SARS-CoV-2 hanno mostrato, rispetto ai 20 pazienti COVID-19 adulti, sintomi più lievi, un minor interessamento di patologie organo-associate e nessun ricovero in terapia intensiva. Inoltre, il periodo di incubazione nei bambini è risultato più lungo (8 giorni rispetto ai 3 degli adulti), diverso il profilo immunologico caratterizzato da un più alto numero di linfociti B e T CD8 e più basso il livello di proteina C reattiva (CPR).

### Rilevanza

Dal quadro clinico emerso, gli autori suggeriscono che nei bambini esposti all'infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dalla presenza di manifestazioni cliniche, venga eseguito un test molecolare di conferma dell'infezione in associazione al test sierologico per la presenza di IgM/IgG specifiche. L'obiettivo è quello di evitare che i bambini infettati possano essere "ignorati" a causa della loro lieve sintomatologia.

Scheda redatta da: Nunzia Sanarico, CN CF ISS

l'11 maggio 2020

**COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal**  
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Notizie e opinioni

## Obiettivo

È diventato sempre più importante che i sistemi sanitari e i clinici adottino un approccio consolidato e universale per riconoscere gli stadi della progressione della malattia COVID-19, al fine di individuare una terapia mirata che potrebbe salvare vite umane. Gli Autori ritengono che è indispensabile intraprendere un approccio strutturato in relazione al fenotipo clinico, per distinguere la fase in cui la patogenicità virale è dominante rispetto a quando la risposta infiammatoria dell'ospite supera la patologia.

## Metodologia

Gli Autori, prendendo in considerazione studi clinici recentemente pubblicati, propongono l'uso di un sistema di classificazione in 3 stadi della malattia, riconoscendo che la malattia COVID-19 presenta 3 gradi di gravità crescente, ai quali corrispondono sintomi, segni clinici e risposta alla terapia distinti.

## Risultati

**Stadio I (lieve): infezione precoce.** Moltiplicazione virale, principalmente nel sistema respiratorio. I sintomi sono lievi e spesso non specifici, come malessere, febbre e tosse secca. L'emocromo completo può rivelare una linfopenia e una neutrofilia senza altre anomalie significative. Il trattamento è principalmente mirato al sollievo sintomatico. Una terapia anti-virale può ridurre la durata dei sintomi, minimizzare la contagiosità e prevenire la progressione della gravità.

**Stadio II (moderato): coinvolgimento polmonare (IIa) senza e (IIb) con ipossia.** Moltiplicazione virale e infiammazione localizzata nel polmone. Polmonite virale, con tosse, febbre e possibile ipossia. Infiltrati bilaterali o opacità a vetro smerigliato. Aumento della linfopenia e transaminite. *Marker* di infiammazione sistemica possono essere elevati, ma non in modo notevole. Il trattamento consiste in misure di supporto e terapie antivirali. I livelli di procalcitonina sierica è bassa/normale. Nella fase IIa, l'uso di corticosteroidi può essere evitato. Se si verifica l'ipossia, l'uso di una terapia antinfiammatoria (corticosteroidi) può essere utile.

**Stadio III (grave): iperinfiammazione sistemica.** Sindrome da *distress* respiratorio acuto e da risposta infiammatoria sistemica. Citochine e *marker* di infiammazione sistemica elevati. Troponina e pro-peptide natriuretico di tipo B possono essere elevati. Diminuzione del numero delle cellule T helper, soppressorie e regolatorie. In fase avanzata può verificarsi una forma simile alla linfocitopenia emofagocitica secondaria. Sono evidenti: *shock*, vasoplegia, insufficienza respiratoria, collasso cardiopolmonare, miocardite. Uso di agenti immunomodulatori per ridurre l'infiammazione sistemica, prima che si traduca in una disfunzione multiorgano. Uso di corticosteroidi in combinazione con inibitori delle citochine. Le immunoglobuline per via endovenosa possono svolgere una modulazione del sistema immunitario che si trova in uno stato iper-infiammatorio.

## Rilevanza

La proposta di stabilire una nomenclatura standardizzata per valutare la stadiazione di questa malattia potrebbe facilitare la condivisione di un approccio terapeutico strutturato in funzione della gravità della malattia. In particolare, gli Autori hanno evidenziato che, la terapia farmacologica mirata contro il virus è promettente quando applicata precocemente nel corso della malattia, ma può essere dubbia la sua utilità nelle fasi avanzate. Allo stesso modo, l'uso della terapia antinfiammatoria applicata troppo presto potrebbe non essere necessaria e potrebbe persino provocare una replicazione virale, come nel caso dei corticosteroidi.

Scheda redatta da:

Bianca Barletta, CN RVF ISS

l'11 maggio 2020

Ong E et al., *Cell Host & Microbe* 27, 1–4 June 10, 2020

## A Dynamic Immune Response Shapes COVID-19 Progression

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.021>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Descrivere la risposta immunitaria precoce nel corso di COVID-19

### Metodologia

3 pazienti con COVID-19 di diversa gravità sono stati seguiti per 12-18 gg con prelievi ematici multipli, test per la ricerca del virus e radiografie del torace. Sul sangue intero è stata eseguita l'analisi dei trascritti coinvolti nella presentazione dell'antigene, dei segnali TLRs e delle citochine infiammatorie.

### Risultati

I tre pazienti differivano per gravità di malattia: Il paziente 1 ha manifestato la sintomatologia più grave ed ha avuto bisogno di assistenza respiratoria. Il paziente 2 era paucisintomatico senza manifestazioni febbrili, il paziente 3, sempre paucisintomatico, manifestava febbre. Il paziente 1 ha manifestato un aumento precoce (rispetto a controlli sani) di IL-1 A e B e IL-1R che precedevano la crisi respiratoria. Solo nel paziente 1 si è osservato un aumento generalizzato di citochine pro-infiammatorie (IL-6, TNF- $\alpha$ ) che però è risultato evidente con un giorno di ritardo rispetto al peggioramento massimo della sintomatologia respiratoria. L'andamento dei linfociti CD4 e CD8 era il seguente: profonda riduzione nel paziente 1, mentre il paziente 2 manifestava un aumento dei CD4 e CD8A che risultavano paragonabili ai controlli sani nel paziente 3. A fronte di questa variabile risposta dell'immunità innata e adattativa, la clearance del virus risultava anticipata nel paziente 1 rispetto al 2 e 3 suggerendo la possibile migrazione delle cellule T dal circolo al polmone dove svolgono attività antivirale.

### Rilevanza

Questo studio pone l'accento sull'IL-1 come marcatore precoce di risposta infiammatoria innata, mette in discussione il concetto di "tempesta citochinica" come momento patogenetico principale e suggerisce che un'aumentata migrazione delle cellule T attivate dal circolo al polmone con conseguente riduzione dei linfociti attivati in circolo possa essere associata alla clearance virale.

Scheda redatta da: Monica Boirivant, CN RVF ISS

l'11 maggio 2020

## Severe COVID-19 Infection and Thrombotic Microangiopathy: Success Doesn't Come Easily

<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16783>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Preprint

### Obiettivo

Riassumere i dati che suggeriscono una analogia tra i segni e i sintomi della COVID-19 grave e quelli della microangiopatia mediata dal complemento (TMA) e discutere della possibile terapia con inibitori del complemento nella virosi.

### Metodologia

Rassegna dei dati scientifici presenti in letteratura.

### Risultati

La TMA è caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia, disfunzioni neurologiche, cardiache e renali, aumento della lattato deidrogenasi (LDH). Nella COVID-19 sono presenti trombocitopenia, aumento di LDH, danni a livello miocardico e disfunzioni renali. Nella TMA si assiste ad un diffuso danno endoteliale, associato a microtrombosi. Nella COVID-19, i periciti esprimono alti livelli di ACE2, recettore di SARS-CoV-2, e la loro colonizzazione da parte del virus potrebbe essere alla base del danno vascolare. Studi su altri coronavirus hanno mostrato che il blocco dell'attivazione del fattore C3 del complemento attenua il danno polmonare. Alcune proteine di coronavirus, incluso il SARS-CoV-2, si legano alla proteina MASP-2, fondamentale nel danno infiammatorio polmonare legato all'attivazione del complemento. In corso di COVID-19 sono stati recentemente descritti nella parete capillare nel polmone depositi contenenti componenti del complemento e MASP-2. Esistono due inibitori del complemento, eculizumab e ravulizumab, approvati dall'FDA per l'emoglobinuria parossistica notturna, che sono stati studiati anche nella TMA. Eculizumab è stato utilizzato *off-label* in 4 pazienti COVID-19 con buoni risultati. È ora in corso uno studio clinico.

### Rilevanza

La rassegna prende in esame la microangiopatia mediata dal complemento quale possibile meccanismo patogenetico del danno polmonare in corso di COVID-19, da prendere in considerazione nella ricerca di nuove strategie terapeutiche.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 9 maggio 2020

Jérôme Hadjadj et al.

**Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients**  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1.full.pdf>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

Le descrizioni cliniche dei primi casi di malattia coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) hanno evidenziato da subito modelli distinti di progressione della patologia. Sebbene la maggior parte dei pazienti sperimenti forme lievi o moderate il 10-20% progredisce verso forme gravi o critiche. La variabilità nella progressione della malattia riscontrabile tra individui potrebbe essere determinata dalla diversa risposta immunitaria dell'ospite. L'obiettivo di questo studio consiste nella descrizione delle le caratteristiche immunologiche e dei meccanismi molecolari associati alle forme più gravi di COVID-19.

## Metodologia

Su una coorte di cinquanta pazienti COVID-19 con diversa progressione della malattia, è stata eseguita un'analisi approfondita dello stato del sistema immunitario comprensiva di fenotipizzazione delle cellule immunitarie, analisi trascrittomiche su sangue intero e quantificazione delle citochine prodotte.

## Risultati

L'analisi ha identificato un profilo immunologico comune nei pazienti gravi e in condizioni critiche. Questi individui presentano una risposta alterata caratterizzata da una ridotta produzione ed attività dell'interferone (IFN) di tipo I e dalla conseguente riduzione dell'espressione dei geni da esso stimolati. Inoltre in questi pazienti è stata osservata una carica virale persistente nel sangue, una risposta infiammatoria esacerbata parzialmente dipendente dal fattore trascrizionale NFκB, un aumento dei livelli del fattore di necrosi tumorale (TNF) e di interleuchina (IL)-6, nonché delle chemochine correlate alla risposta immunitaria innata.

## Rilevanza

I risultati suggeriscono che la carenza di IFN di tipo I nel sangue possa essere un segno distintivo di COVID-19 grave e che possa pertanto identificare e definire una popolazione ad alto rischio. Lo studio fornisce un razionale scientifico per testare nella maggior parte dei pazienti gravi la somministrazione IFN in combinazione con una terapia antinfiammatoria diretta verso IL-6 o TNF-alfa. Gli autori raccomandano inoltre di adottare massima cautela nell'utilizzo di farmaci che interferiscano con la pathway di IFN in pazienti COVID-19.

Scheda redatta da:

Valentina La Sorsa, CORI ISS

il 10 maggio 2020

Li et al. *Front. Med.* May 2020

## Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain

<http://dx.doi.org/10.1007/s11684-020-0786-5>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Preprint

### Obiettivo

È stato recentemente evidenziato come alcuni pazienti gravi affetti da COVID-19 manifestino, oltre a gravi difficoltà respiratorie, anche sintomi neurologici, sia a livello del sistema nervoso centrale (vertigini, mal di testa, nausea, vomito) che periferico (iposmia, ipogeusia, ipopsia) suggerendo che SARS-CoV-2, in analogia con quanto dimostrato per altri coronavirus quali SARS-CoV e MERS-CoV, abbia la capacità di invadere il CNS. La review è focalizzata nel descrivere le principali vie attraverso le quali SARS-CoV-2 potrebbe diffondere nel cervello.

### Metodologia

La review descrive nel dettaglio le diverse vie attraverso le quali il virus potrebbe riuscire a invadere il cervello, attraverso la revisione di lavori precedentemente condotti su altri coronavirus neuroinvasivi e di evidenze cliniche su pazienti COVID-19.

### Risultati

La risposta immune stimolata dal virus nelle prime fasi dell'infezione, con il conseguente rilascio di citochine, e l'ipossia indotta dalla difficoltà respiratoria potrebbero determinare una neurosusceptibilità e facilitare l'entrata del virus nel cervello. Nei pazienti con grave difficoltà respiratoria potrebbe giocare un ruolo anche il danno secondario causato dalla ventilazione meccanica o dal trattamento di ossigenazione extracorporea a membrana. SARS-CoV-2 potrebbe entrare nel cervello di individui compromessi dal punto di vista immunologico attraverso differenti vie che coinvolgono vasi sanguigni, nervi periferici (olfattivo e trigemino), fluido cerebrospinale e sistema linfatico. Quali di queste vie predomini è difficile da stabilire. La via ematogena è teoricamente veloce, ma solo quando la barriera ematoencefalica è già compromessa. Il trasporto retrogrado lungo i nervi periferici è abbastanza lento, ma data la presenza nell'epitelio olfattivo di neuroni sensitivi, il virus potrebbe infettarli, replicare velocemente e, in analogia con altri CoV, entrare nel cervello attraverso un trasferimento sinaptico. Questa potrebbe essere la via principale nelle prime fasi dell'infezione.

### Rilevanza

La review suggerisce che la consapevolezza della potenziale neuroinvasività di SARS-CoV-2 possa avere un'importanza critica per la prevenzione e il trattamento di COVID-19. Esame clinico del sistema nervoso, ricerca patogenica del CSF, terapia antivirale precoce con neuroprotezione, intubazione endotracheale tempestiva e supporto respiratorio meccanico favorirebbero l'identificazione precoce e la gestione tempestiva delle complicanze neurologiche. Inoltre, sulla base degli outcome delle precedenti epidemie da coronavirus, dovrebbe essere presa in considerazione una riabilitazione psicologica e neurocognitiva a lungo termine.

Scheda redatta da:

Marina Ceccarini, CN MR ISS

il 10 maggio 2020

Monteleone G, Sarzi-Puttini PC, Ardizzone S. Preventing, *Lancet Rheumatol.* 2020 May;2(5):e255-e256, Epub 2020 Apr 6. PubMed PMID: 32368737; PubMed Central PMCID: PMC7193140

### COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy

[https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30092-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30092-8/fulltext)

DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Comment

#### Obiettivo

Le malattie immuno-mediate come l'artrite reumatoide, la psoriasi, l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante e le malattie infiammatorie intestinali sono caratterizzate da un'eccessiva produzione di citochine pro-infiammatorie. Farmaci utilizzati per queste malattie sono infatti i bloccanti di queste citochine, come infliximab, adalimumab (anti-TNF) e ustekinumab (anti-IL -12 / IL-23). Tuttavia, l'uso di queste terapie aumenta il rischio di infezioni batteriche e virali e la riattivazione virale nei casi di infezione virale precedente. La recente comparsa della SARS-CoV-2, pone l'interrogativo se l'uso di questi farmaci possa essere dannoso o protettivo nei confronti di COVID-19.

#### Metodologia

Gli Autori analizzano le comorbidità che sono riportate essere associate a COVID-19. Gli individui con comorbidità potrebbero teoricamente includere pazienti con malattie immuno-mediate che assumono bloccanti di citochine, poiché questi farmaci inibiscono la funzione di difesa dell'ospite contro i patogeni. Sorprendentemente, tuttavia, nessun aumento della polmonite indotta da SARS-CoV-2 è stato finora documentato in tali pazienti che potrebbero rappresentare un gruppo privilegiato resistente alla malattia COVID-19.

#### Risultati

La polmonite indotta da SARS-CoV-2 è caratterizzata dall'eccessiva produzione di citochine infiammatorie, in particolare IL-6, IL-1, TNF e interferone- $\gamma$ . La tempesta di citochine, contribuisce al processo patologico che porta a perdite plasmatiche, permeabilità vascolare e coagulazione intravascolare disseminata, eventi che inoltre aumentano la diffusione del virus. Il blocco della funzione IL-6 con un anticorpo monoclonale contro il suo recettore (ad es. Tocilizumab) è utile per il trattamento iniziale dei pazienti con una cosiddetta tempesta di citochine e potrebbe aiutare a prevenire la dannosa risposta infiammatoria in alcuni casi di polmonite indotta da SARS-CoV-2 (dato non pubblicato).

#### Rilevanza

Gli autori quindi ipotizzano che i pazienti con disturbi immuno-mediate che assumono inibitori dell'IL-6 o di altre citochine pro-infiammatorie, potrebbero essere protetti dalla polmonite indotta da SARS-CoV-2. I medici dovrebbero quindi consigliare ai pazienti con disturbi immuno-mediate di continuare il loro trattamento continuando però ad adottare comportamenti autoisolanti poiché tali trattamenti non conferiscono protezione contro le infezioni.

Scheda redatta da:

Elena Ortona, MEGE ISS

il 9 maggio 2020

Pereira A., *Frontiers in Neurology* 2020

## Long-Term Neurological Threats of COVID-19: A Call to Update the Thinking About the Outcomes of the Coronavirus Pandemic

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00308/full>

DOI: 10.3389/fneur.2020.00308

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Opinion

### Obiettivo

Considerare i rischi a lungo termine di malattie neurologiche in seguito a infezione da SARS-CoV-2.

### Metodologia

Rassegna di dati scientifici presenti in letteratura.

### Risultati

Molti virus, come l'herpes virus e il virus della rabbia, possiedono un tropismo per il tessuto neuronale e sono quindi definiti virus neurotropi. Questi virus possono penetrare a livello del sistema nervoso centrale attraverso diverse vie (ematICA, trasporto assonale retrogrado, infezione dell'epitelio olfattivo ...), alterare la complessa organizzazione dei circuiti cerebrali e causare sintomi neurologici nel breve periodo, o essere responsabili di sequele neurologiche anche molto tempo dopo l'infezione. Perdita dell'olfatto e del gusto, mal di testa, dolore addominale, diarrea e vomito sono alcuni dei sintomi di COVID-19. Questi sintomi suggeriscono che il virus può infettare il tratto gastrointestinale, trasmettersi al sistema nervoso enterico ed, eventualmente, al sistema nervoso centrale. Diversi studi ipotizzano che le infezioni virali possano avere un ruolo patogenetico nelle malattie neurodegenerative, come nella malattia di Parkinson per la quale è stata suggerita una origine intestinale (teoria di Braak). Secondo questa teoria un virus neurotropo, a partire dal tratto gastrointestinale, potrebbe invadere il tessuto neuronale e causare accumulo di  $\alpha$ -sinucleina incorrettamente ripiegata (*misfolded*) e morte dei neuroni dopaminergici nella *substantia nigra pars compacta*, l'area cerebrale principalmente coinvolta nella malattia di Parkinson. È interessante notare che le fasi iniziali della malattia di Parkinson sono caratterizzate da disturbi dell'olfatto e sintomi gastrointestinali. Vi sono numerose evidenze che anche SARS-CoV-2 potrebbe penetrare nel sistema nervoso centrale e, attraverso il legame con il recettore ACE2, comprometterne la funzionalità.

### Rilevanza

Restano molte domande riguardo i possibili sviluppi clinici dell'infezione da SARS-CoV-2. Sebbene il superamento della fase acuta della malattia rappresenti un traguardo fondamentale in termini di salute pubblica, non andrebbero tuttavia sottovalutati i rischi a lungo termine legati all'infezione, quali ad esempio il possibile sviluppo di malattie neurologiche. La popolazione dovrebbe essere resa consapevole di questi rischi ed essere indotta a mantenere un distanziamento sociale per tutto il periodo necessario.

Scheda redatta da: Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

l'11 maggio 2020

Julian Braun, Lucie Loyal, Marco Frentsch et al.

## Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.20061440v1.full.pdf>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Le manifestazioni cliniche di COVID-19 variano ampiamente, da casi di infezione asintomatica ad insufficienza respiratoria acuta e morte, tuttavia i meccanismi alla base di questa variabilità sono ancora sconosciuti. Allo stesso modo, il ruolo delle risposte immunitarie dell'ospite nella clearance virale del COVID-19 rimane irrisolto. Per SARS-CoV (2002/03) si osservò che la risposta delle cellule T CD4+ correlava con prognosi favorevoli, mentre le risposte immunitarie delle cellule T a SARS CoV-2 non sono ancora state caratterizzate. L'articolo si propone di misurare le risposte delle cellule T specifiche dirette verso SARS CoV-2 fornendo strumenti critici per test su larga scala e caratterizzazione della potenziale immunità cellulare cross-reattiva a SARS-CoV-2.

### Metodologia

Le cellule T CD4+ dirette verso la proteina S del virus SARS-CoV-2 sono state identificate, in pazienti COVID-19 e donatori sani, mediante citofluorimetria in base all'espressione di marcatori selezionati dopo stimolazione in vitro delle cellule del sangue periferico (PBMC) con pool di peptidi della glicoproteina S (spike).

### Risultati

Lo studio dimostra la presenza di cellule T CD4 + specifiche per la proteina virale S nei pazienti affetti da COVID-19 e in un sottoinsieme, circa il 34%, di donatori sani negativi per SARS-CoV-2. I dati suggeriscono l'intrigante possibilità che le cellule T CD4 S-specifiche preesistenti nei donatori sani rappresentino cloni cross-reattivi diretti contro le proteine S, probabilmente acquisiti a seguito di una precedente esposizione ad altri coronavirus, responsabili di comuni infezioni delle alte vie respiratorie.

### Rilevanza

Le modalità con cui l'immunità umorale o cellulare specifica verso SARS-CoV-2 garantisce una protezione durevole contro la reinfezione sono ancora sconosciute e saranno oggetto di studio in un prossimo futuro. I risultati di questo studio forniscono un razionale per avviare studi prospettici per valutare il contributo dell'immunità preesistente specifica verso SARS-CoV-2- (potenziali differenze regionali) agli esiti clinici delle infezioni da SARS-CoV-2. Insieme ai nuovi test sierologici recentemente introdotti, i dati generati da queste analisi possono fornire aiuto per il monitoraggio dei pazienti, nelle strategie di contenimento e per lo sviluppo di vaccini.

Scheda redatta da: Valentina La Sorsa, CORI ISS

il 4 maggio 2020

Shelley Riphagen et al., *The Lancet*, Published online May 6, 2020

## Hyperinflammator shock in children during COVID-10 pandemic

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Viene descritto un cluster, mai identificato in precedenza, di otto bambini con shock iper-infiammatorio con caratteristiche simili alla malattia di Kawasaki atipica, alla sindrome da shock di Kawasaki o allo shock tossico. Questo cluster ha costituito la base per lanciare un'allerta nazionale.

Periodo considerato: aprile 2020, Area geografica: UK

### Metodologia

L'articolo è una breve comunicazione (*Correspondance*) elaborata sulla base dello studio del cluster di otto bambini e con il supporto di 3 riferimenti bibliografici.

### Risultati

Tutti i bambini stavano precedentemente bene, 6/8 erano di discendenza afro-caraibica e 5/8 maschi; 7/8 erano chiaramente sovrappeso. Le manifestazioni cliniche erano simili in tutti i casi osservati: febbre elevata e continua (38–40°C), esantemi, edema e dolore alle estremità e intensi sintomi gastroenterici. Erano presenti versamenti nelle sierose, ma i sintomi propriamente respiratori erano poco evidenti. Tutti i casi osservati hanno progredito verso uno shock vascolare che ha richiesto un trattamento farmacologico d'urgenza e in 7/8 casi la ventilazione. 2/8 casi erano SARS-CoV-2 positivi, 5 erano negativi e in un caso (adenovirus- e HERV-positivo) la diagnosi per SARS-CoV-2 non è stata effettuata. 7/8 pazienti sono stati dimessi in 37 giorni, ma uno è deceduto. Il lavoro presenta una tabella dettagliata sui sintomi, trattamento e tutta la storia clinica dei casi.

### Rilevanza

La comunicazione è rilevante perché evidenzia un nuovo quadro clinico che colpisce bambini precedentemente asintomatici: il quadro presenta le caratteristiche di sindrome iper-infiammatoria con coinvolgimento multirgano e shock. L'obiettivo è di richiamare un'allerta sull'insorgenza di questo quadro clinico che richiede un approccio multispecialistico.

Scheda redatta da:

Domenica Taruscio, CN MR ISS

l'11 maggio 2020

Wichmann D Ann Intern Med. 2020 6 May 2020

**Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study**  
<http://dx.doi.org/10.7326/M20-2003>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

Discutere i dati clinici alla luce dei risultati delle autopsie di 12 pazienti deceduti per COVID-19.

## Metodologia

I dati si riferiscono a 12 autopsie condotte su pazienti deceduti per COVID-19. Sono stati inoltre condotti tomografie computerizzate *post mortem*, esami istopatologici e analisi virologiche.

## Risultati

L'età media dei pazienti era di 73 anni; il 75% dei pazienti era di sesso maschile; 10 pazienti sono deceduti in ospedale. Le comorbilità più frequenti erano la cardiopatia ischemica e le broncopatie croniche ostruttive (50% e 25%, rispettivamente). Nei pazienti ospedalizzati, i risultati di laboratorio più significativi erano l'aumento della LDH, della PCR e del D-dimero. In 4 pazienti su dieci era presente modesta trombocitopenia. L'autopsia ha rivelato trombosi venose profonde degli arti inferiori in 7 dei 12 pazienti, non sospettate prima della morte. In 4 pazienti è stata identificata come causa di morte l'embolia polmonare, originata dalla trombosi venose. La tomografia computerizzata *post mortem* ha evidenziato infiltrato reticolare dei polmoni con aree di importante consolidamento bilaterali. L'istopatologia mostrava danno alveolare in 8 pazienti con presenza di membrane ialine, congestione capillare, infiltrato infiammatorio, microangiopatia trombotica. In tutti i pazienti, si riscontrava l'RNA del SARS-CoV-2 nei polmoni ad alte concentrazioni; la viremia era presente in 6 su 10 pazienti e in 5 su 12 erano presenti alti titoli virali nel fegato, rene e cuore.

## Rilevanza

L'alta incidenza di eventi tromboembolici suggerisce che la coagulopatia possa avere un ruolo importante nel decorso della COVID-19 e che un rapido deterioramento emodinamico in un paziente con COVID-19 possa far sospettare tale complicanza.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 9 maggio 2020



The background features several stylized virus particles. On the left is a large, solid pink virus with multiple protrusions. On the right is a large, solid orange virus with similar protrusions. In the center and background, there are several light green, semi-transparent virus particles, some of which are just outlines. A thin blue horizontal line is positioned below the word 'area' and above the word 'PREPAREDNESS'.

area

---

# PREPAREDNESS



Foust et al., *AJR (American Journal of Roentgenology)*

**Pediatric SARS, H1N1, MERS, EVALI, and Now Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: What Radiologists Need to Know**

<http://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.23267>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna X altro

### Obiettivo

Prendere in rassegna le principali patologie polmonari manifestatesi negli ultimi anni quali SARS, MERS, influenza suina (H1N1), danno associato all'uso di sigarette elettroniche (EVALI) e COVID-19, e mettere in evidenza le rispettive caratteristiche dell'imaging radiologico per aiutare i medici radiologi a riconoscere e differenziare queste patologie nella popolazione di pazienti pediatrici.

### Metodologia

Analisi della letteratura ed esempi di referti radiologici.

### Risultati

L'articolo riporta una descrizione sistematica, aggiornata e puntuale, di cause, epidemiologia aspetti clinici e caratteristiche dell'imaging radiologico in pazienti sia adulti che pediatrici che hanno contratto infezioni virali importanti quali SARS, MERS, H1N1 e COVID-19, o manifestato danno polmonare associato all'uso di sigarette elettroniche. Il lavoro si focalizza sui pazienti pediatrici cercando di fornire, per quanto possibile, indicazioni specifiche. Sono indicati chiaramente i limiti relativi al numero a volte limitato di casi analizzati, sia a causa della minore suscettibilità da parte dei bambini (spesso asintomatici o con sintomatologia lieve/moderata) che a causa della necessità di osservare criteri di giustificazione del rischio associato agli esami radiologici.

Si sottolinea quanto molte delle evidenze radiologiche non siano specifiche e si riscontrino nelle diverse situazioni patologiche con importanti sovrapposizioni. Per cercare di arrivare ad una diagnosi tempestiva, appare importante una attenta valutazione della distribuzione, localizzazione preferenziale in determinate zone del polmone ed eventuali asimmetrie nella presenza di lesioni, con uno sguardo attento a quelle poche caratteristiche di unicità riscontrate in alcune patologie che possono consentire ai radiologi una diagnosi differenziale in pazienti pediatrici.

### Rilevanza

Il lavoro è interessante e fornisce un quadro chiaro delle patologie polmonari che sono state riscontrate in una frazione significativa della popolazione mondiale negli ultimi anni a seguito di infezioni virali o danno associato all'uso di sigarette elettroniche. Utile, in particolare, la sintesi in 2 tabelle destinate ai medici radiologi di quanto osservato attraverso radiografie e esami TC e delle principali caratteristiche utili a discriminare le diverse patologie nell'ottica dell'ottimizzazione delle cure.

Scheda redatta da: Maria Antonella Tabocchini, CN TISP ISS

il 6 maggio 2020

A. Al-Rashdan et al., *Advances in Radiation Oncology*

## **Adapting Radiation Therapy Treatments for Patients with Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic: Hypo-Fractionation and Accelerated Partial Breast Irradiation to Address World Health Organization Recommendations**

<http://dx.doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.011>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Comunicare l'attuazione di alcune strategie per contrastare la diffusione dell'epidemia COVID-19 nei dipartimenti di radioterapia pur mantenendo un'assistenza oncologica di qualità, ad es. con la riduzione del numero di accessi al centro di radioterapia dei pazienti con carcinoma al seno attraverso l'implementazione di regimi ipofrazionati.

Periodo considerato: marzo 202, Area geografica: Canada

### **Metodologia**

Nella struttura ospedaliera degli autori, la maggior parte dei pazienti con carcinoma mammario vengono curati sulla base del regime standard di 42,5 Gy in 16 frazioni. In considerazione del momento di epidemia, ora il centro offre l'opzione dell'irradiazione parziale accelerata del seno (APBI) a 5 frazioni per i pazienti individuati come idonei sulla base di linee guida internazionali. Ciò serve a ridurre significativamente il numero di frazioni di radioterapia e, di conseguenza, minimizzare l'esposizione del paziente durante il trattamento e ridurre la pressione sul sistema sanitario. Esistono infatti studi che hanno dimostrato come sia i regimi di ipofrazionamento che i regimi di frazionamento APBI rispetto all'irradiazione dell'intero seno abbiano risultati paragonabili ai trattamenti standard in termini di efficacia a lungo termine e bassa tossicità generale comportando per i pazienti un risparmio tra le 9 e le 20 visite al centro oncologico.

### **Risultati**

Gli autori della lettera stimano che il 40% dei pazienti con carcinoma mammario del loro dipartimento possa essere idoneo per l'APBI. Nell'arco di 3 mesi, un regime di 5 frazioni di APBI potrebbe comportare una riduzione complessiva tra il 5% e il 10% delle frazioni giornaliere totali. In un momento in cui c'è la necessità di una riduzione delle interazioni all'interno dei reparti di radioterapia e una minimizzazione delle interruzioni del trattamento, senza compromettere gli esiti della cura l'uso di regimi ipofrazionati e APBI può essere l'opzione di trattamento che si adatta meglio all'equilibrio tra la sicurezza del paziente e quella del personale.

### **Rilevanza**

Lo studio mette in luce come l'uso di regimi ipofrazionati e APBI possa essere l'opzione di trattamento più adeguata per la sicurezza del paziente e del personale, mantenendo allo stesso tempo cure tumorali di qualità durante la pandemia.

Scheda redatta da: Alessandra Palma CN TISP ISS

l'8 maggio 2020

Victor Santiago Pineda & Jason Corburn, *J. Urban Health*, PMID 32328866

## **Disability, Urban Health Equity, and the Coronavirus Pandemic: Promoting Cities for All**

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11524-020-00437-7>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Le persone con disabilità che vivono nelle città durante la pandemica COVID-19 possono essere quattro volte più a rischio di essere ferite o morire rispetto alle persone non disabili, non a causa della loro posizione vulnerabile, ma perché la politica sanitaria urbana, la pianificazione non hanno considerato le loro esigenze. Risultano importanti le pianificazioni più inclusive della comunità, un impegno di tutto il governo a favore di parità di accesso, e attuazione di strategie di progettazione universale.

### **Metodologia**

Vengono fornite alcune brevi raccomandazioni su come supportare al meglio i soggetti con disabilità.

### **Risultati**

La vita nelle città può già rappresentare una sfida dannosa per la salute delle persone con disabilità, come la mancanza di accesso ai servizi e all'occupazione, le barriere fisiche sulle strade e sui trasporti. L'OMS e la Banca mondiale hanno riferito che più di un miliardo di persone nel mondo vive con una qualche forma di disabilità, ed entro il 2050 940 milioni di persone nelle città potrebbero vivere con una disabilità. La disabilità può avere un impatto sui determinanti sociali di salute. Ad esempio, negli Stati Uniti, il 62% delle persone con disabilità è disoccupato, e il 45% ha valutato la propria salute come scarsa. L'equità sanitaria urbana per le persone con disabilità significa riconoscere i bisogni immediati e acuti di assistenza che devono essere garantiti. L'OMS afferma che la disabilità è una questione intersettoriale di salute pubblica, di diritti umani, sottolineando che la povertà, combinata con l'elevata prevalenza di persone con disabilità rende questo problema una questione globale di salute e sviluppo urbano. Il passaggio all'equità della salute urbana nelle città implica l'attuazione di politiche intersettoriali. Una questione chiave non affrontata durante questa pandemia, è come garantire che le persone con disabilità continuino a ricevere il sostegno necessario per avere garantito il loro benessere, indipendenza e autodeterminazione. Ad esempio le tecnologie e le comunicazioni in materia di salute pubblica devono essere accessibili a tutti, includendo l'interpretazione del linguaggio dei segni, utilizzando sottotitoli, messaggi di testo. Riflettere anche sul fatto che usare delle maschere facciali può frustrare ulteriormente la capacità di coloro che si affidano alla lettura delle labbra per capire e comunicare. Inoltre le città dovrebbero garantire che le persone con disabilità abbiano accesso continuo ai servizi essenziali, compresa l'assistenza sanitaria. Le persone con disabilità non sono state incluse nelle risposte economiche alla pandemia COVID-19 né coinvolti nella pianificazione per prevenire le possibili crisi future. Bisognerebbe fornire sostegno economico, inoltre, poiché essi in molte città vivono in povertà. Le risorse devono essere utilizzate anche per migliorare lo status economico immediato e a lungo termine di questi soggetti. Le difficoltà economiche sono ulteriormente aggravate quando essi sono costretti a pagare di più per i sostegni vitali essenziali, come i servizi pubblici, i trasporti e il cibo. Le città dovrebbero adottare leggi più rigide per la protezione del lavoro, salvaguardare le persone dal possibile licenziamento ingiusto o discriminatorio, garantire servizi di assistenza.

### **Rilevanza**

In conclusione preme che l'attuale pandemia sia vista come un'opportunità per significative riforme sanitarie urbane. Lo sviluppo della pandemia può offrire spunti per garantire e promuovere città più inclusive e sane per tutti.

Scheda redatta da: Aurora Angelozzi, DSP MI Sapienza Università di Roma

il 30 aprile 2020

S. Ashraf et al., *The Journal of Pediatrics*, maggio 2020

### **Missed or Delayed Diagnosis of Kawasaki Disease during the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic**

[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(20\)30556-4/abstract](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(20)30556-4/abstract)

DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.04.052

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

L'articolo ha come obiettivo quello di denunciare la mancata diagnosi di alcune patologie pediatriche gravi come la sindrome di Kawasaki, durante l'attuale epidemia di COVID-19 ed è rivolto al personale sanitario al fine di assicurare il pronto intervento nei casi di questa sindrome.

#### **Metodologia**

I pazienti potenziali sono bambini che presentano stati febbrili, cosa molto comune durante quest'epidemia. Il trattamento per la sindrome di Kawasaki prevede immunoglobuline endovena (IVIG) per prevenire aneurismi arterio coronarici (CAA). I principi per la cura dei bambini con KD sospetta o definita: 1) Mantenere un alto sospetto per KD in tutti i bambini con febbre prolungata, ma specialmente in quelli di età inferiore a 1 anno; 2) Somministrare IVIG entro 10 giorni e idealmente entro 7 giorni dall'esordio della febbre; 3) In presenza di infiammazione sistemica in corso, i bambini con malattia di Kawasaki che presentano febbre superiore a 10 giorni e/o CAA possono richiedere un trattamento IVIG; 4) Continuare ad ottenere gli ecocardiogrammi raccomandati secondo le linee guida pubblicate; 5) Controllare le manifestazioni tardive di KD, rivedere la storia clinica e trovare una consulenza cardiologica pediatrica; 6) In caso di diagnosi ritardata, fare riferimento alle linee guida di gestione dell'American Heart Association o contattare un esperto nella malattia di Kawasaki; 7) Offrire servizi di telemedicina, ecocardiogramma remoto e visite dirette ai consumatori che consentono la comunicazione non verbale, nelle valutazioni dei bambini con KD confermata o sospetta.

#### **Risultati**

Infatti, senza questo specifico e tempestivo trattamento CAA potrebbero verificarsi fino al 25% dei bambini con malattia di Kawasaki. Il personale sanitario deve essere in grado di diagnosticare e pensare alla sindrome come possibile causa di febbre prolungata nei bambini, specialmente nei soggetti più piccoli di un anno. Il trattamento tempestivo prevede somministrazione di immunoglobuline entro 10 giorni dall'inizio dei sintomi febbrili e si raccomandano ecocardiogrammi per il monitoraggio.

#### **Rilevanza**

L'articolo rivela l'importanza delle diagnosi corrette e tempestive in questi tempi di epidemia soprattutto nei bambini che spesso muoiono per il ritardo nella somministrazione delle giuste terapie e per le mancate diagnosi di patologie molto gravi.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 9 maggio 2020

Sally Hargreaves , Dominik Zenner Koliitha Wickramage , Anna Deal , Sally E Hayward, PMID 2330438

### Targeting COVID-19 interventions towards migrants in humanitarian settings (Lancet)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920302929?via%3Dihub>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Emerge il bisogno di un'urgente e coordinata risposta a livello globale per rispondere ai bisogni dei migranti colpiti dalla pandemia. Servono risposte sia in ambito di mobilità, salute e sul piano economico. I migranti e i richiedenti asilo potrebbero riscontrare maggiori barriere per accedere ai servizi sanitari ed essere maggiormente isolati nei paesi dove risiedono, questi fattori inoltre implicano un complicato controllo della pandemia stessa. Risulta importante creare un sistema di sorveglianza e un rapido ed efficace approccio di sanità pubblica in tutte le regioni del mondo, soprattutto nelle zone più povere, poiché i migranti rischiano di incorrere in una forte crisi umanitaria.

#### Metodologia

Vengono illustrate le vulnerabilità dei migranti alle conseguenze di COVID-19, al fine di fare un appello ai decisori.

#### Risultati

Vi sono problemi sull'estensione di una forte politica di sanità pubblica per prevenire la trasmissione dei casi da COVID-19. Si pongono le basi, infatti, per delle conseguenze catastrofiche per la popolazione dei migranti. Essi sono una popolazione a rischio di contrarre COVID-19 e questo è dovuto a vari motivi quali le condizioni abitative caratterizzate da sovraffollamento, alla scarsa igiene, alla malnutrizione, alle comorbidity presenti, alle relazioni strette tra familiari, bambini e anziani. Si richiamano, dunque, i governi a non stigmatizzare il migrante, non isolarlo ulteriormente. Si devono promuovere sia il distanziamento sociale tra i residenti, pratiche di infection control, tramite una efficace comunicazione, che arrivi facilmente a tutti i diretti interessati. Una chiave importante per l'efficacia delle misure di sanità pubblica è il coinvolgimento massivo della comunità e qualora possibile l'ampliamento delle vaccinazioni. Cruciale sarà poi mantenere attivo un programma sanitario nel tempo. Gli stakeholder hanno ora una opportunità di sviluppare e ampliare i programmi di salute globale, vaccinazioni come per la TBC e programmi e interventi sulle terapie come contro l'HIV. Bisogna però tener presente che la fragilità dei sistemi sanitari influenzerà maggiormente l'allocazione delle risorse e delle strategie mirate sui migranti, servirà intervenire nell'allocare al meglio le risorse per garantire una adeguata salute ai migranti.

#### Rilevanza

Si conclude sia di estrema importanza fare advocacy per permettere alla popolazione migrante una egualitaria opportunità a ricevere i trattamenti e a usufruire dei servizi di prevenzione per ridurre la trasmissione globale di covid19. Il migrante ha necessità di ricevere un accesso rapido, quindi, ad eseguire test, e ricevere vaccini terapie mirate anche verso altre patologie presenti.

Scheda redatta da: Aurora Angelozzi, DSP MI Sapienza Università di Roma

il 30 aprile 2020

Kapilashrami A, Bhui K.

### **Mental Health & COVID-19: is the virus racist?**

<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.2020.93>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Sollecitare la riflessione sull'esigenza, divenuta urgenza, di valutare il carico delle disuguaglianze di salute, in particolare quella mentale, e di eventi avversi negli strati di popolazione vulnerabili (minoranze etniche) che la pandemia da COVID-19 sta fortemente mettendo in risalto e, da questa valutazione, ristabilire il giusto rapporto tra elementi causali (legati alle scelte di policy) e elementi contingenti (diversità culturali e attitudinali).

#### **Metodologia**

Riflessione speculativa e analisi critica delle evidenze tratte dai rapporti sulla pandemia da COVID-19 nel mondo anglosassone e degli orientamenti di atti governativi per il suo contenimento, sul tema delle cause delle disuguaglianze di salute dei gruppi vulnerabili, e in particolare, dei soggetti con morbosità della sfera mentale.

#### **Risultati**

Con l'accumularsi delle evidenze sui rischi e gli impatti del COVID-19, appare chiaro che il virus sia non un induttore ma un amplificatore di disuguaglianze preesistenti. I rapporti ufficiali in US e in UK rivelano un eccesso di mortalità tra le minoranze nere ed asiatiche e tra i migranti rispetto ai bianchi in Europa. Dal fronte ospedaliero, emerge un eccesso di individui appartenenti alle minoranze etniche che necessitano interventi di terapia intensiva. Accanto a questo, si sottolineano gli errori valutativi finora accumulati nelle ricerche che adducono ad una maggiore suscettibilità genetica e a cause culturali e/o sociali l'instaurarsi di disuguaglianze di salute. Il governo UK procede senza consultazioni pubbliche a ridurre i servizi per la salute mentale per far fronte alla mancanza di forza lavoro nel sistema sanitario, proprio dopo una recente revisione del Mental Health Act che stabiliva urgenti sforzi per la lotta alle disuguaglianze nei servizi di cura mentale. I risultati di questo *shift* dalla "salute mentale" alla "lotta al COVID-19" sono forieri di *outcomes* ancor più catastrofici nel lungo periodo.

#### **Rilevanza**

Il lavoro propone una complessa ma necessaria riflessione sul fatto che una crisi come quella in atto offre l'opportunità di vedere che le minoranze etniche di per sé o i gruppi vulnerabili non sono "più suscettibili" agli eventi avversi, ma, piuttosto, che le scelte politiche e le strutture sociali perpetuano e aumentano le discriminazioni e il rischio di tali eventi per determinati gruppi. Per evitare un aggravamento delle disparità è necessario raccogliere più dati sulla etnicità e gli aspetti ad essa correlati e, al contempo, testare le policy sanitarie da adottare per evitare che queste impattino negativamente sui gruppi vulnerabili aggravando pericolosamente le disuguaglianze di salute.

Scheda redatta da:

Virgilia Toccaceli, CR SCIC ISS

il 10 maggio 2020

Pietro Fusaroli, *Endoscopy*

## Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage as a strategy to overcome shortage of operating rooms and intensive care unit beds during COVID-19 crisis

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1158-9102.pdf>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna x altro  Comunicazione

### Obiettivo

Pazienti COVID-19 positivi con patologie possono essere curate senza ricorso alle sale operatorie e alla terapia intensiva (ICU).

### Metodologia

Una donna di 80 anni che era stata ricoverata in un istituto di riabilitazione 20 giorni prima in seguito a una lesione spinale, aveva sviluppato sepsi. Gli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi 89 U/L), i globuli bianchi (27.000/mm<sup>3</sup>), la bilirubina (2,9 mg/dL) e la proteina C reattiva (37,2 mg /dL) erano marcatamente elevati. Le sue condizioni sono peggiorate durante la notte ed è stata mandata in ospedale. La tomografia computerizzata mostrava una marcata dilatazione della cistifellea con pareti ispessite e molteplici pietre radio-opache. Inoltre, sono stati segnalati un completo collasso del polmone sinistro e risultati sospetti per la polmonite correlata a COVID-19.

### Risultati

La terapia intensiva non era disponibile e, a seguito della valutazione multidisciplinare, è stata trasferita nella suite di endoscopia per il drenaggio. In attesa dei risultati di COVID-19, è stata gestita come un caso positivo come precauzione (ad es. Camera a pressione negativa, dispositivi di protezione individuale). Il drenaggio della cistifellea endoscopico a guida ecografica (EUS-GBD) è stato preferito rispetto al drenaggio percutaneo per consentire un trattamento definitivo e, potenzialmente, una dimissione rapida dall'ospedale. EUS-GBD è stato ottenuto mediante il posizionamento di uno stent metallico da 10 mm con elettrocauterizzazione potenziata dall'elettroterio. La procedura è durata 20 minuti ed è stata condotta in sedazione profonda. Il paziente ha subito una rapida riduzione del dolore addominale e è rimasto afebrile. Non si sono sviluppate complicazioni ed è stata dimessa 4 ore dopo. Ha ripreso a nutrirsi il giorno successivo e le anomalie biochimiche hanno iniziato a tornare alla normalità. EUS-GBD è noto per la colecistite acuta in pazienti chirurgici ad alto rischio.

### Rilevanza

Questo studio ha dimostrato che durante la crisi di COVID-19, le indicazioni per questo trattamento minimamente invasivo possono espandersi al fine di evitare interventi che consumano più risorse come interventi chirurgici e ricoveri in terapia intensiva.

Scheda redatta da: Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 9 maggio 2020

Courtenay K., *BMJ*. 2020 Apr 29;369:m1609

### **COVID-19: challenges for people with intellectual disability**

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1609>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Evidenziare le difficoltà che la pandemia COVID-19 può comportare per le persone con disabilità intellettive.

#### **Metodologia**

In relazione alla discussione riguardante i gruppi vulnerabili della popolazione individuati in un documento del governo britannico come coloro che dovrebbero restare a casa per 12 settimane, l'autore descrive le problematiche nelle quali possono incorrere le persone con disabilità intellettiva, che possono essere annoverate tra i gruppi più vulnerabili nella società a causa della loro dipendenza dai servizi e da altre persone.

#### **Risultati**

L'autore elenca le sfide cui devono far fronte le persone con disabilità intellettiva e i loro *caregiver* durante la pandemia: ad es. l'interruzione dei trattamenti effettuati a domicilio dovuta al contagio del paziente o degli operatori sanitari; la chiusura delle strutture di assistenza diurna, la quale ha comportato conseguenze anche sui familiari, che contavano su quel supporto per dedicarsi alle proprie occupazioni. È evidenziato come in questo periodo gli psichiatri che si occupano di persone con disabilità intellettiva abbiano riscontrato un aumento delle richieste di prescrizione di farmaci psicotropi per i pazienti e per il loro *caregiver*.

#### **Rilevanza**

La lettera è interessante in quanto evidenzia come sia necessaria la collaborazione di tutti i soggetti istituzionali coinvolti nella cura delle persone con disabilità intellettive, per il successo delle misure adottate dai singoli servizi sanitari al fine di garantire una continuità nella cura e nel supporto per questi pazienti e le loro famiglie.

Scheda redatta da: Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 10 maggio 2020

Ross J, Diaz CM, Starrels JL, *JAMA Intern Med*

### The Disproportionate Burden of COVID-19 for Immigrants in the Bronx, New York

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2765826?guestAccessKey=4eef4a98-9845-43d6-af54-b57f129a54bb>

DOI:10.1001/jamainternmed.2020.2131

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna x altro  Comunicazione

#### Obiettivo

L'obiettivo degli autori è quello di mettere in luce le iniquità del sistema sanitario americano che l'epidemia di COVID-19 sta slantizzando, colpendo in modo disuguale diversi gruppi di popolazione.

#### Metodologia

Gli autori, medici internisti che lavorano negli ospedali e negli ambulatori della rete sanitaria del Bronx, quartiere multietnico di New York, esprimono in una lettera le proprie preoccupazioni per l'onere sproporzionato di COVID-19 per i pazienti immigrati a basso reddito, illustrando brevemente le principali criticità.

#### Risultati

Il Bronx, quartiere caratterizzato da un cattivo stato di salute con un'elevata prevalenza di malattie croniche, attualmente ha il più alto tasso di diagnosi e decessi da COVID-19 tra i distretti di New York. Più di mezzo milione di immigrati vivono nel distretto e la maggior parte parla a casa una lingua diversa dall'inglese. Gli immigrati nel Bronx sono rappresentati in modo sproporzionato nella forza lavoro essenziale a rischio di esposizione a COVID-19, inclusi medici, infermieri, assistenti di cura, assistenti sanitari a domicilio, autisti di metropolitana e autobus e commessi alimentari. In queste comunità, la combinazione di alti livelli di malattie croniche, stress cronico e minore accesso ai servizi sanitari preventivi aumenta il rischio di forme gravi di infezioni da SARS-CoV-2. Molti pazienti immigrati vivono a stretto contatto, con più generazioni che condividono camere da letto e bagni. In queste famiglie è spesso impossibile isolare i membri più fragili della famiglia, così come coloro che sono positivi. Per gli immigrati con scarsa conoscenza della lingua inglese, la mancanza di informazioni tradotte disponibili sulla malattia ha significato fare affidamento sui social media per ottenere consigli. In presenza di sintomi suggestivi di COVID-19, i pazienti temono le conseguenze legali dell'andare in ospedale. Anche la cura dei pazienti ricoverati ha rivelato particolari sfide per gli immigrati, che si trovano ad affrontare la malattia da soli, senza interpreti e senza le famiglie che spesso fungono da mediatori culturali tra loro e il sistema sanitario.

#### Rilevanza

I pazienti immigrati sono altamente vulnerabili alle conseguenze di COVID-19, per via della combinazione di: elevata esposizione a SARS-CoV-2, disinformazione sulla sua trasmissione (a causa delle barriere linguistiche ma non solo) ed esitazione ad accedere alle cure, sia per la mancanza di un'assicurazione sanitaria che per la paura delle conseguenze legali legate all'immigrazione. Questo è vero non solo per gli Stati Uniti, dove le disuguaglianze sono più evidenti, ma è estendibile anche ai Paesi europei. È dunque necessaria una risposta equa e completa all'epidemia.

Scheda redatta da: Susanna Caminada, DSP MI Sapienza Università di Roma

il 10 maggio 2020

## COVID-19: Special Precautions in Ophthalmic Practice and FAQs on Personal Protection and Mask Selection

<https://insights.ovid.com/asia-pacific-ophthalmology/apjoo/2020/04/000/covid-19/3/01599573>

DOI: 10.1097/APO.0000000000000280

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

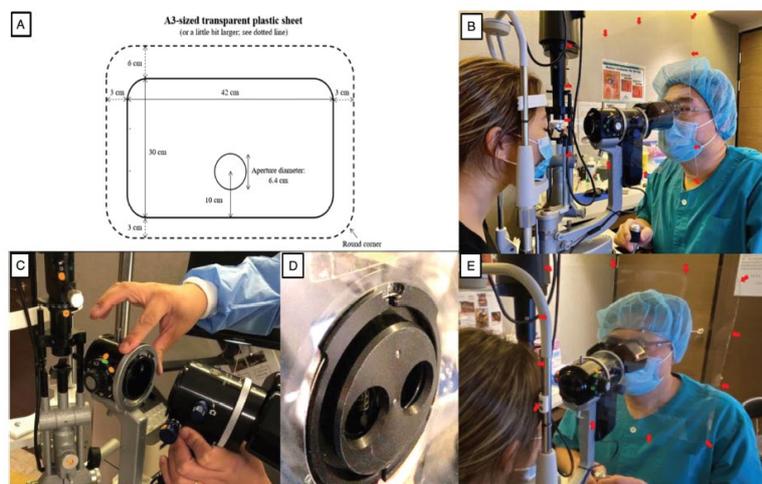
Implementare l'applicazione di tutte le misure di prevenzione primaria necessarie in ogni singolo contesto della pratica medica-specialistica oculistica per minimizzare il rischio attraverso l'interruzione delle vie di diffusione/esposizione al contagio.

Periodo: marzo/aprile 2020, Area geografica: Globale

### Metodologia

Vengono prese in esame le operazioni cliniche legate alla pratica oftalmica in tempi di Sars-CoV 2 proponendo tutte le misure di precauzione necessarie e specifiche al contenimento del COVID 19 nella interazione ravvicinata tra medico oftalmico - paziente sulla base di una valutazione di rischio a seconda del paziente (susceptibile, asintomatico, sospetto o caso confermato COVID-19) e del contesto ambientale: studio, ambulatorio, sala pre-operatoria, sala operatoria.

### Risultati



Vengono proposte varie norme igieniche, di protezione individuale e di schermatura medico/paziente, di pulizia e detersione/disinfezione degli strumenti che non possono prescindere da una adeguata informazione e formazione professionale. Sono state formulate 21 FAQ con risposta sugli aspetti più qualificanti riguardanti ambiente, DPI, procedure di disinfezione degli strumenti, igiene e barriere. Su tale base di FAQ si possono impostare corsi di formazione a distanza.

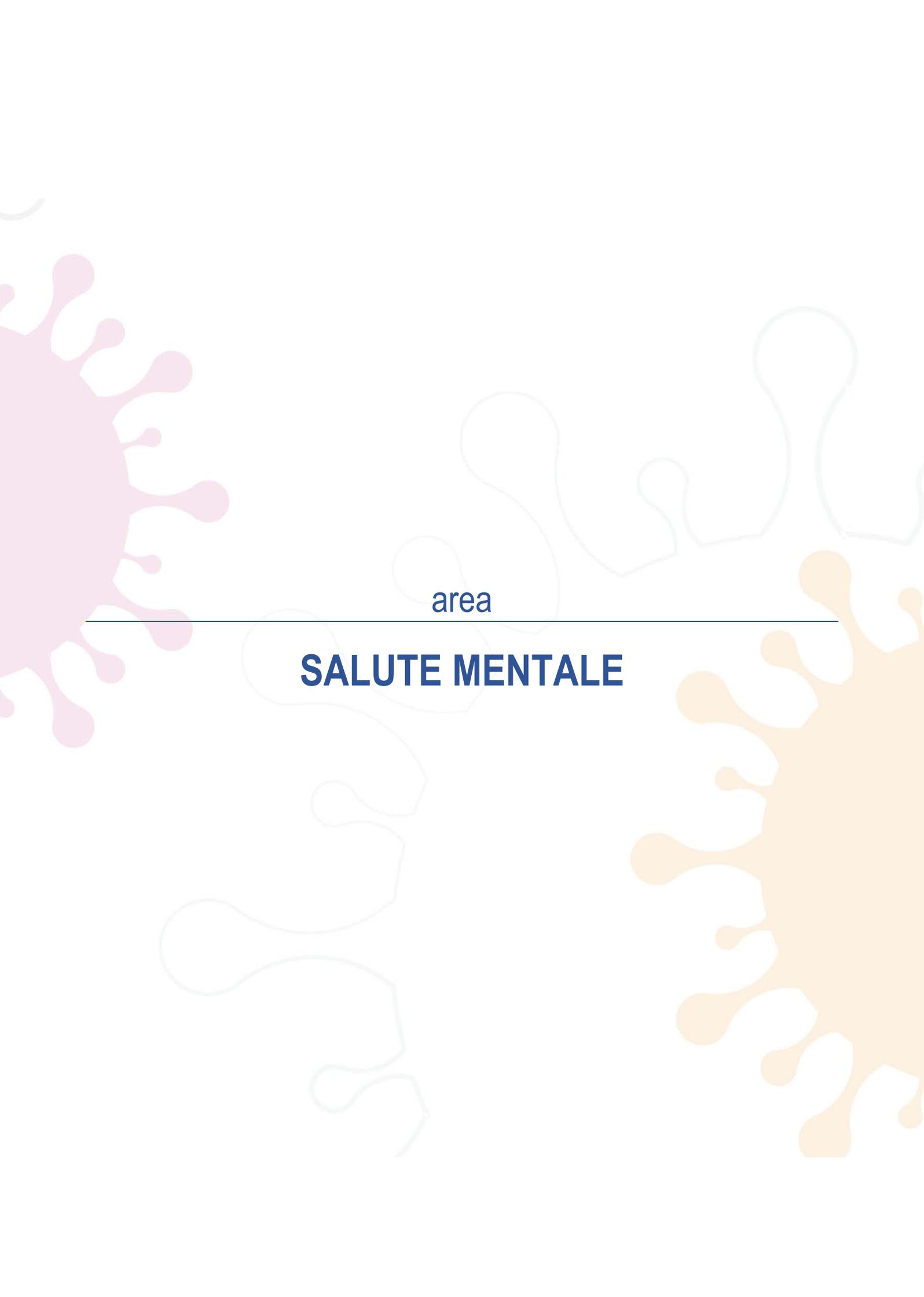
### Rilevanza

Tra le pratiche mediche quella dell'oftalmologia richiede particolare attenzione perché gli esami oftalmici di routine vengono di solito eseguiti per la loro stessa impostazione con stretto contatto medico-paziente, e perché il virus può essere presente nella congiuntiva.

Scheda redatta da:

Federica Tommasi, DAMSA ISS

il 9 maggio 2020

The background features several stylized, virus-like shapes. On the left, there is a large, solid pink shape with multiple rounded protrusions. On the right, there is a large, solid orange shape with similar protrusions. In the center, there are several light green, outlined shapes that resemble the same virus-like structure. A thin blue horizontal line is positioned below the word 'area' and above the main title.

area

# **SALUTE MENTALE**



Fazzi E, Galli J., *Dev Med Child Neurol.* 2020 May 2

**New clinical needs and strategies for care in children with neurodisability during COVID-19**

<http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.14557>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Condividere le strategie adottate per far fronte ai bisogni di bambini e adolescenti con neurodisabilità e/o disturbi psichiatrici, durante la pandemia COVID-19.

### Metodologia

Le autrici descrivono la propria esperienza, nell'ambito dell'Unità Operativa Neuropsichiatria Infanzia e Adolescenza dell'ASST Spedali Civili di Brescia, per mantenere una continuità nelle cure nel periodo in cui sono stata adottate misure di distanziamento sociale e quarantena. Misure necessarie, ma che per i bambini e gli adolescenti con neurodisabilità e/o disturbi psichiatrici e le loro famiglie possono comportare ulteriori difficoltà e stress.

### Risultati

Nella lettera all'editore, è evidenziata l'utilità delle tecnologie: in particolare la teleriabilitazione, per la quale le autrici hanno rilevato un elevato livello di soddisfazione da parte dei pazienti, e il supporto psicologico telefonico per i pazienti e i loro familiari. Servizi e strumenti che sono implementabili in smartworking e quindi utili anche per ridurre la diffusione del virus, soprattutto nei gruppi più vulnerabili e tra gli operatori sanitari.

### Rilevanza

La lettera è interessante in quanto descrive un'esperienza realizzata in Italia e per il focus sull'uso delle tecnologie che potrebbe essere adottate in futuro e non solo durante la pandemia.

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 10 maggio 2020

Blake H. et al., *Int J Environ Res Public Health*, 2020 Apr 26;17(9)

## Mitigating the Psychological Impact of COVID-19 on Healthcare Workers: A Digital Learning Package

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17092997>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Sintetizzare informazioni evidence-based per sviluppare rapidamente un “digital learning package” finalizzato a supportare il benessere psicologico dei professionisti sanitari in Gran Bretagna durante la pandemia COVID-19.

### Metodologia

Gli autori hanno utilizzato la metodologia Agile, secondo la quale il processo di sviluppo ha previsto in tre settimane tre fasi dettagliatamente descritte: 1) consultazione degli stakeholder, 2) sviluppo dei contenuti con peer-review iterativa, 3) finalizzazione e valutazione del prodotto.

### Risultati

L’e-package per il supporto psicologico dei professionisti sanitari durante la pandemia include diversi contenuti e risorse e ne cita sempre le fonti: sia per team leaders e managers sia direttamente per i professionisti sanitari (es. da strategie di self-care a servizi per il supporto delle famiglie, dalle emozioni al sonno). È stato consultato più di 17.000 volte e divulgato più di 50.000 volte tramite social media nei primi sette giorni dalla pubblicazione.

### Rilevanza

L’articolo è interessante sia per la descrizione del processo di sviluppo e della metodologia adottati sia per l’accesso diretto e gratuito al digital package ([https://www.nottingham.ac.uk/toolkits/play\\_22794](https://www.nottingham.ac.uk/toolkits/play_22794)).

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 10 maggio 2020

De Girolamo G, Cerveri G, Clerici M, Monzani E, Spinogatti F, Starace F, Tura G, Vita A. *JAMA Psychiatry*, April 30 2020

## Mental Health in the Coronavirus Disease 2019 Emergency - The Italian Response

<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1276>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Descrivere l'esperienza dei Dipartimenti di Salute Mentale e Dipendenza in Lombardia nell'emergenza COVID-19 e valutare le principali sfide che questi Dipartimenti devono affrontare.

### Metodologia

Analisi dei cambiamenti nella gestione dei Dipartimenti di Salute Mentale e Dipendenza in Lombardia.

### Risultati

In Lombardia sono presenti 27 dei 134 Dipartimenti di Salute Mentale e Dipendenza presenti in Italia. Nelle 4 settimane successive all'inizio dell'epidemia, in molti ospedali, interi reparti, compresi alcuni reparti psichiatrici, sono stati riorganizzati per accogliere pazienti con COVID-19 e molti medici e infermieri sono stati spostati verso reparti che gestiscono pazienti con COVID-19. La maggior parte delle strutture diurne per pazienti con esigenze psichiatriche sono state temporaneamente chiuse, mentre nelle strutture residenziali è stata limitata la libertà di movimento. Gli ambulatori hanno iniziato a ricevere su appuntamento unicamente i casi più urgenti e le visite a domicilio sono state drasticamente ridotte. Questi cambiamenti hanno prodotto notevole stress per le persone con gravi disturbi mentali oltre alle problematiche connesse all'essere stati costretti a casa in famiglie con conflitti e alla perdita del personale sanitario di riferimento. Nuovi scenari da sorvegliare e indagare riguardano: il rispetto della quarantena da parte di questi pazienti; il management delle persone recluse in carcere o che abusano di sostanze e sono in terapia di mantenimento; l'aiuto alle famiglie con persone con disabilità e il sostegno alle persone che hanno avuto un lutto a causa del COVID-19. Sono state individuate 7 popolazioni che potrebbero avere conseguenze psicosociali a causa dell'epidemia da COVID-19: (1) la popolazione generale colpita da misure restrittive; (2) le persone sottoposte a quarantena a causa del contatto con un individuo con un'infezione, anche se non risultate positive; (3) le persone positive per il virus che non avevano bisogno di cure ospedaliere e sono state isolate a casa; (4) persone positive per COVID-19 che sono state ricoverate in ospedale e sono guarite; (5) personale sanitario che coordina o fornisce assistenza durante la pandemia; (6) parenti di persone sottoposte a trattamento e (7) pazienti in trattamento per disturbi mentali. È importante considerare gli esiti immediati e a lungo termine della pandemia di COVID-19 in questi 7 popolazioni, incluso lo stigma per quelli infetti, per poi personalizzare i servizi di supporto.

### Rilevanza

I Dipartimenti di Salute Mentale e Dipendenza dovrebbero essere in grado di assumere una posizione di leadership nella gestione psicosociale di situazioni di emergenza e ciò richiede l'acquisizione di nuove competenze, in particolare sulle tecnologie di sanità digitale, sulla comunicazione del rischio, sulla formazione, sulla diffusione di efficaci procedure preventive, sul sostegno del personale sanitario, dei soccorritori e delle persone che hanno avuto un lutto.

Scheda redatta da:

Laura Camoni, CR SCIC ISS

il 6 maggio 2020

Klomek AB, *The Lancet Psychiatry*, Vol 7 May 2020

### **Suicide Prevention During the COVID-19 Outbreak**

[http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30142-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30142-5)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Rafforzare le raccomandazioni e le informazioni per la prevenzione primaria, secondaria e terziaria del suicidio durante l'epidemia da COVID-19.

#### **Metodologia**

L'autore espone considerazioni generali sul pericolo di un aumento a breve e lungo termine di idee o comportamenti suicidari non solo tra la popolazione a rischio (per esempio per le persone con depressione) ma anche tra la popolazione generale come effetto dell'isolamento e della quarantena.

#### **Risultati**

La comunità che si occupa di salute mentale dovrebbe usare questo periodo difficile per predisporre misure adatte alla prevenzione del suicidio. Questo è possibile perché: 1) oggi le persone sono più capaci rispetto al passato di parlare di depressione, ansia e idee di suicidio senza aver paura di esser stigmatizzate; 2) la morte è diventata un argomento sul quale tutti possono parlare; 3) in tempo di crisi le persone comprendono l'importanza del supporto sociale e tendono a chiedere aiuto; 4) le persone a rischio di suicidio possono ottenere assistenza psicologica online. Per questo ultimo motivo, è necessario che la comunità medica assicuri che coloro che forniscono supporto online sappiano valutare il rischio di suicidio e fornire interventi specifici di prevenzione.

#### **Rilevanza**

Necessità di inserire la prevenzione del suicidio tra le azioni urgenti nel programma di reazione globale per far fronte alla crisi da COVID-19.

Scheda redatta da:

Laura Camoni, CR SCIC ISS

il 6 maggio 2020

Mazza C, Ricci E, Biondi S, Colasanti M, Ferracuti S, Napoli C, Roma P. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 3165

## **A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the COVID-19 pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors**

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17093165>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Valutare la prevalenza dei sintomi psichiatrici e identificare i fattori di rischio e i fattori protettivi del disagio psicologico nella popolazione generale in Italia.

### **Metodologia**

Tra il 18 e il 22 marzo 2020 è stata condotta una survey online a livello nazionale. Il questionario ha raccolto: a) dati sociodemografici; b) vita lavorativa (ad es. se i partecipanti lavoravano a casa o continuavano ad andare a lavorare); c) conoscenza di persone infette con il COVID-19; d) familiari infetti da COVID-19; e) precedenti malattie fisiche (ad es. patologie cardiovascolari o oncologiche); d) precedenti situazioni stressanti (es. licenziamento, lutto); h) l'impatto psicologico del COVID-19 sui livelli di depressione, ansia e stress negli ultimi 7 giorni. Le informazioni sulla salute mentale sono state raccolte attraverso la versione italiana della "Depression, Anxiety and Stress Scale–21 items (DASS-21)" e la forma breve dell'Inventario di personalità per il DSM 5 (PID-5-BF) relativamente alle scale dell'affettività negativa e del distacco. Per esaminare l'associazione tra le variabili socio-demografiche, i tratti di personalità, l'ansia, la depressione e lo stress è stato costruito un modello di regressione logistica.

### **Risultati**

Al questionario hanno risposto 2766 persone. Il 67,3%, l'81,3% e il 72,8% del campione ha riportato, rispettivamente, un livello medio di depressione, ansia e stress mentre un livello molto alto di depressione, ansia e stress è stato riportato rispettivamente dal 15,4%, 11,5% e 12,6% dei rispondenti. Nel complesso, il genere femminile, l'affettività negativa e il distacco sono risultati essere associati a livelli più elevati di stress psicologico. Conoscere una persona infetta dal COVID-19 è associato ad un aumento sia della depressione che dello stress, mentre avere una storia di situazioni stressanti e problemi medici è associato ad un aumento di depressione e di ansia. Infine, avere un membro della famiglia infetto da COVID-19, essere in giovane età e avere il bisogno di lasciare il proprio domicilio per andare al lavoro è associato ad un aumento dei livelli di ansia e stress.

### **Rilevanza**

La descrizione epidemiologica fornita dallo studio può facilitare l'identificazione delle persone a maggior rischio di soffrire di disagio psicologico e di avere gravi conseguenze psicopatologiche. Inoltre, i risultati ottenuti da questa survey potrebbero essere utili per meglio indirizzare interventi psicologici futuri.

Scheda redatta da:

Laura Camoni, CR SCIC ISS

il 10 maggio 2020

Zeng LN, Gang Chen LG, Mei Yang C, Zeng LP. *Women and Birth*. 2020 May 1. pii: S1871-5192(20)30210-9, [Epub ahead of print]

### **Mental health care for pregnant women in the COVID-19 outbreak is urgently needed**

<https://doi.org/10.1016/j.wombi.2020.03.009>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Questa lettera mette in luce la necessità di sviluppare interventi mirati per la tutela della salute mentale della donna in gravidanza.

#### **Metodologia**

Breve analisi della letteratura sugli effetti della pandemia da COVID-19 sulla salute delle donne in gravidanza in Cina.

#### **Risultati**

Nonostante gli sforzi che sono stati fatti in Cina per affrontare l'epidemia da COVID-19, anche dal punto di vista del sostegno psicologico, i disturbi mentali delle donne in gravidanza possono essere stati sottovalutati. L'epidemia da COVID-19 rappresenta una grande sfida per i servizi di salute mentale che si occupano di questa particolare popolazione. Infatti, viene evidenziata la necessità di sviluppare servizi specifici e la produzione di Linee Guida che forniscano indicazioni per una diagnosi e un trattamento tempestivo ed appropriato.

#### **Rilevanza**

La lettera offre considerazioni generali sulla necessità di implementare azioni a tutela della salute mentale delle donne in gravidanza.

Scheda redatta da:

Laura Camoni, CR SCIC ISS

il 10 maggio 2020

Bäuerle A, Graf J, Jansen C, et al.

**An e-mental health intervention to support burdened people in times of the COVID-19 pandemic: CoPE It**  
<http://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdaa058>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

Gli Autori, ricercatori di medicina psicosomatica e psicoterapia, intendono fornire un metodo per il supporto psicologico in questo periodo in cui l'esperienza della pandemia da COVID-19 in sé e le misure imposte dai governi per il suo contenimento producono una seria minaccia alla salute mentale degli individui, ritenendo che il supporto debba essere veloce, innovativo e basato su un approccio situazionale e che serva adottarlo come misura di sanità pubblica per raggiungere rapidamente ed efficacemente grandi numeri di persone.

## Metodologia

Illustrazione dell'utilizzo di uno specifico strumento terapeutico estrapolato da un più vasto e strutturato intervento, messo a punto con una specifica *roadmap*, per supportare i residenti nella regione del Reno-Westfalia in Germania durante la pandemia. L'intervento a moduli progressivi online è prevalentemente basato su tecniche di rilassamento, la *mindfulness*, e sulla terapia cognitivo-comportamentale.

## Risultati

Lo strumento "COPE It" è costituito da 4 moduli fruibili gratuitamente on line, mirati alla riduzione dello stress; è stato adattato al contesto della pandemia dagli esperti di medicina psicosomatica delle Università di Duisburg-Essen e Tubinga. Esso prevede strategie di *coping* e l'attivazione di risorse psicologiche personali; si basa sull'uso di diversi *media* e i singoli moduli realizzano propedeuticamente: 1) formazione/educazione; 2) training per attivare capacità e risorse personali; 3) rilassamento attraverso la *mindfulness* (respirazione, propriocezione, compassione). Il modello si adatta ad una veloce implementazione per molte persone ed è quindi da ritenere adottabile come misura di sanità pubblica.

## Rilevanza

Quanto proposto in questa *lettera* è considerevole poiché mostra tre elementi di rilievo: il primo, la necessità di interventi veloci e basati sulle esperienze e le necessità dei singoli individui; il secondo, lo sfruttamento delle potenzialità dell'intervento on-line con cui dobbiamo giocoforza confrontarci per valutarne tempestivamente l'impatto; terzo, *last but not least*, l'introduzione delle tecniche di ***mindfulness*** che, sebbene di derivazione terapeutica statunitense, affondano le loro radici nel buddismo, nelle filosofie orientali e nella pratica meditativa. La *mindfulness* si sta diffondendo sempre più negli ultimi anni, ed il suo sfruttamento efficace in un contesto relativamente nuovo e ad alto impatto psicologico può rivelarsi un buon banco di prova.

Scheda redatta da: Virgilia Toccaceli, CR SCIC ISS

il 9 maggio 2020

Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoiaga-Mondragon N. *Cad Saude Publica* 2020 Apr 30;36(4)

### **Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain**

<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00054020>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Il virus SARS-CoV-2 virus ha raggiunto la Spagna nei primi giorni di marzo. Le autorità locali, dopo aver messo in atto diverse misure per il contenimento della diffusione del virus, il 14 marzo hanno dichiarato lo stato di emergenza sanitaria e l'obbligo di rimanere a casa. Obiettivo di questo studio è investigare i livelli di ansia, depressione e stress in un campione di spagnoli adulti durante le primissime fasi della pandemia.

Periodo considerato: marzo 2020, Area geografica: Nord della Spagna.

#### **Metodologia**

Lo studio è di tipo descrittivo e le informazioni sono state raccolte trasversalmente utilizzando questionari online e diffondendo l'indagine tramite i social network e utilizzando gli indirizzi di posta elettronica. Il questionario è stato predisposto per raccogliere informazioni di tipo socio-demografico (quali età, sesso, luogo di residenza) e clinico (presenza di sintomi da COVID-19 e di malattie croniche). A tutti i partecipanti è stato inoltre chiesto di compilare il questionario DASS-21 (*Depression Anxiety Stress Scales*) per la rilevazione dei livelli di ansia, depressione e stress.

#### **Risultati**

Il questionario è stato inviato a un totale di 2.400 soggetti adulti e di questi 1.003 lo hanno compilato. L'analisi è stata eseguita su 976 soggetti che avevano risposto ad un numero congruo di domande. Il campione, costituito prevalentemente da ragazzi di età compresa tra i 18 e i 25 anni, ha manifestato livelli di ansia, depressione e stress più bassi rispetto a quelli riscontrati nella popolazione Cinese durante la pandemia. Le donne, i giovani (18-25 anni) e le persone affette da patologie croniche hanno mostrato livelli medi più elevati sia di ansia che di depressione e stress. Differenze significative sono state osservate in relazione alla data di compilazione del questionario (precedente o successiva alla data di *lockdown* dichiarato in Spagna, 14 marzo 2020); i sintomi erano significativamente più gravi in coloro che hanno partecipato all'indagine dopo il 14 marzo.

#### **Rilevanza**

Lo studio appare particolarmente rilevante perché condotto nelle primissime fasi dell'emergenza sanitaria in Spagna. Il periodo scelto permette quindi di rilevare la risposta immediata della popolazione alle prime misure di contenimento e il conseguente impatto psicologico. Come evidenziato dagli autori, sarà necessario condurre nuovi studi per valutare le condizioni di stress, ansia e depressione nella fase centrale della pandemia, ossia dopo diverse settimane dall'applicazione delle misure di distanziamento sociale. Gli autori evidenziano la necessità di intraprendere, già nelle prime fasi della pandemia, attività di supporto psicologico per tutta la popolazione e soprattutto a favore dei più giovani su cui sembrano aver pesato pesantemente le nuove modalità della didattica a distanza e la condizione di isolamento forzato.

Scheda redatta da: Emanuela Medda, CR SCIC ISS

il 9 maggio 2020

## Achieving Good Mental Health during COVID-19 Social Isolation

<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.2020.91>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Presentare i “Five Ways to Wellbeing”. Questo set di azioni pratiche che possono essere svolte quotidianamente da tutti possono permettere di raggiungere un buon grado di benessere e di mantenimento della salute psicofisica. Queste azioni possono rappresentare un’utile strategia per affrontare l’isolamento forzato dovuto alla pandemia di COVID-19.

Periodo considerato: non definito, Area geografica: Global

### Metodologia

Gli autori riportano azioni basati sull’evidenza che originano dal progetto “Foresight’s Mental Capital and Wellbeing” svolto dalla New Economic Foundation nel 2008 nell’ipotesi che esse siano di utilità per le persone costrette dall’isolamento dalla pandemia di COVID-19.

### Risultati

I “five ways to wellbeing” sono: Imparare, L’acquisizione di nuove conoscenze può dare un senso di realizzazione e conforto. Imparare nuovi piatti da cucinare, suonare uno strumento musicale, svolgere semplici lavoretti domestici. La disponibilità di tutorial, libri e audiolibri possono essere di aiuto. Connettere, Scrivere lettere, telefonare ad amici o persone care permette di mantenere il senso di identità. Le tecnologie oggi disponibile permettono molte opportunità per avere interazioni sociali in remoto. L’isolamento forzato ha prodotto la capacità di inventarsi nuovi modi di connessione anche rivitalizzando l’utilizzo solistico delle tecnologie dei social media. Fare attenzione, Informarsi e osservare quello che succede intorno a noi in questa particolare situazione aumenta la nostra consapevolezza di cosa sia l’epidemia di COVID-19. La riflessione o la meditazione possono aiutare a esperire le nostre sensazioni in modo più cosciente, permettendo che le emozioni spiacevoli come ansia e paura prendano il sopravvento. Fare attenzione a sensazioni quotidiane come gioire dei colori di un tramonto, del rumore della pioggia, dell’aroma del cibo, ecc. può spostare l’attenzione da sensazioni negative e dare maggiore valore a ciò che si vive quotidianamente. Dare, l’azione del dare rafforza i legami e diminuisce le distanze sociali. Nella situazione attuale si ha l’opportunità di condividere azioni benefiche, di aiuto verso gli altri. Nonostante l’isolamento forzato è possibile dare qualcosa a qualcuno. Si può contribuire da casa a linee telefoniche di assistenza, si possono confezionare oggetti, musica, testi, cibo, o altro materiale che può essere venduto o regalato a fini benefici. Essere attivi, l’attività fisica è descritta dall’Academy of Medical Sciences avere evidenti benefici per la salute psicofisica. Anche una leggera attività fisica ha effetti sul miglioramento del benessere psicofisico. L’isolamento da COVID.19 ha evidenziato molte risorse disponibili, webvideo, dvd, o collegamenti con una classe virtuale che possono incentivare l’attività fisica anche durante l’isolamento forzato, anche in piccoli ambienti. Per vincere la sedentarietà si possono usare dei dispositivi che producono avvisi sonori che segnalano che è il momento di fare un po’ di attività fisica.

### Rilevanza

Il COVID-19 ha inciso molto sulle routine di tutti noi. Alcune conseguenze sono l’isolamento sociale, o l’affiorare di sofferenza mentale. È necessario proporre nuove strategie per affrontare la quotidianità anche considerando la crisi epidemica come un’opportunità per innovare le proprie abitudini. Per quelli che abitualmente vivono isolati, questa situazione può essere una opportunità per usufruire di nuove iniziative.

Scheda redatta da:

Aldina Venerosi, CR SCIC ISS

il 10 maggio 2020

## Prevalence and Socio-Demographic Correlates of Psychological Health Problems in Chinese Adolescents During the Outbreak of COVID-19

(<http://dx.doi.org/10.1007/s00787-020-01541-4>)

X Articolo  Editoriale X lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'obiettivo dello studio è quello di valutare la prevalenza di due sintomi di disturbi mentali, l'ansia e la depressione e le loro correlate socio-demografiche nella popolazione cinese di adolescenti durante l'epidemia COVID-19.

Periodo considerato: 8-15 marzo 2020, Area geografica: Cina

### Metodologia

Studio trasversale mediante questionario disponibile on-line attraverso la piattaforma Wenjuanxing (<https://www.wjx.cn/app/survey.aspx>). L'indagine è stata rivolta agli studenti di liceo di età compresa tra i 12 e i 18 anni con un accesso limitato tra l'8 e il 15 marzo. Il totale dei partecipanti è stato di 8140, le risposte complete 8079, provenienti da 21 Province della Cina rappresentative di tutte le regioni della nazione. I partecipanti provenienti dalla provincia di Hubei sono stati trattati separatamente da quelli provenienti da altre regioni a causa della differenza del tasso di infezione. Il questionario è stato disegnato per rilevare alcune variabili sociodemografiche, il livello di conoscenza circa le misure di prevenzione individuale per la COVID-19, la loro opinione circa il trend epidemiologico, la presenza/assenza di due sintomi relativi alla salute mentale: ansia (scala GAD-7) e depressione (scala PHQ-9).

### Risultati

Diversi fattori sono associati con la presenza di sintomi di ansia e depressione. I sintomi depressivi sono inferiori nelle città (37,7%) rispetto alle zone rurali (47,5%), lo stesso per i sintomi di ansia (32,5% versus 40,4%). Nei maschi i sintomi depressivi e di ansia sono inferiori alle studentesse (41,7 versus 45,5%; 36,2% versus 38,4%). I sintomi depressivi e di ansia aumentano con l'età. Il livello di sintomi più frequenti sono i lievi e moderati e vi è una proporzione di comorbidità tra i due sintomi del 31,3%. La regressione logistica multivariata ha evidenziato che aumenta il rischio di presenza di sintomi di ansia e depressione se si è femmina ( $OR_{DE} = 1,15$ ; 95% CI 1,05–1,26;  $OR_{AN} = 1,10$ , 95% CI 1,001–1,21), se si è abitante della provincia di Hubei ( $OR_{DE} = 1,58$ , 95% CI 1,34–1,87;  $OR_{AN} = 1,64$ , 95% CI 1,39–1,93), se si frequenta le ultime classi del liceo (ultima classe,  $OR_{DE} = 3,25$  95% CI 2,54–4,15  $OR_{AN} = 3,05$  95% CI 2,37–3,91). Sono invece risultati fattori protettivi la conoscenza del COVID-19 e le misure di prevenzione, e la presenza di una proiezione ottimistica del trend epidemiologico.

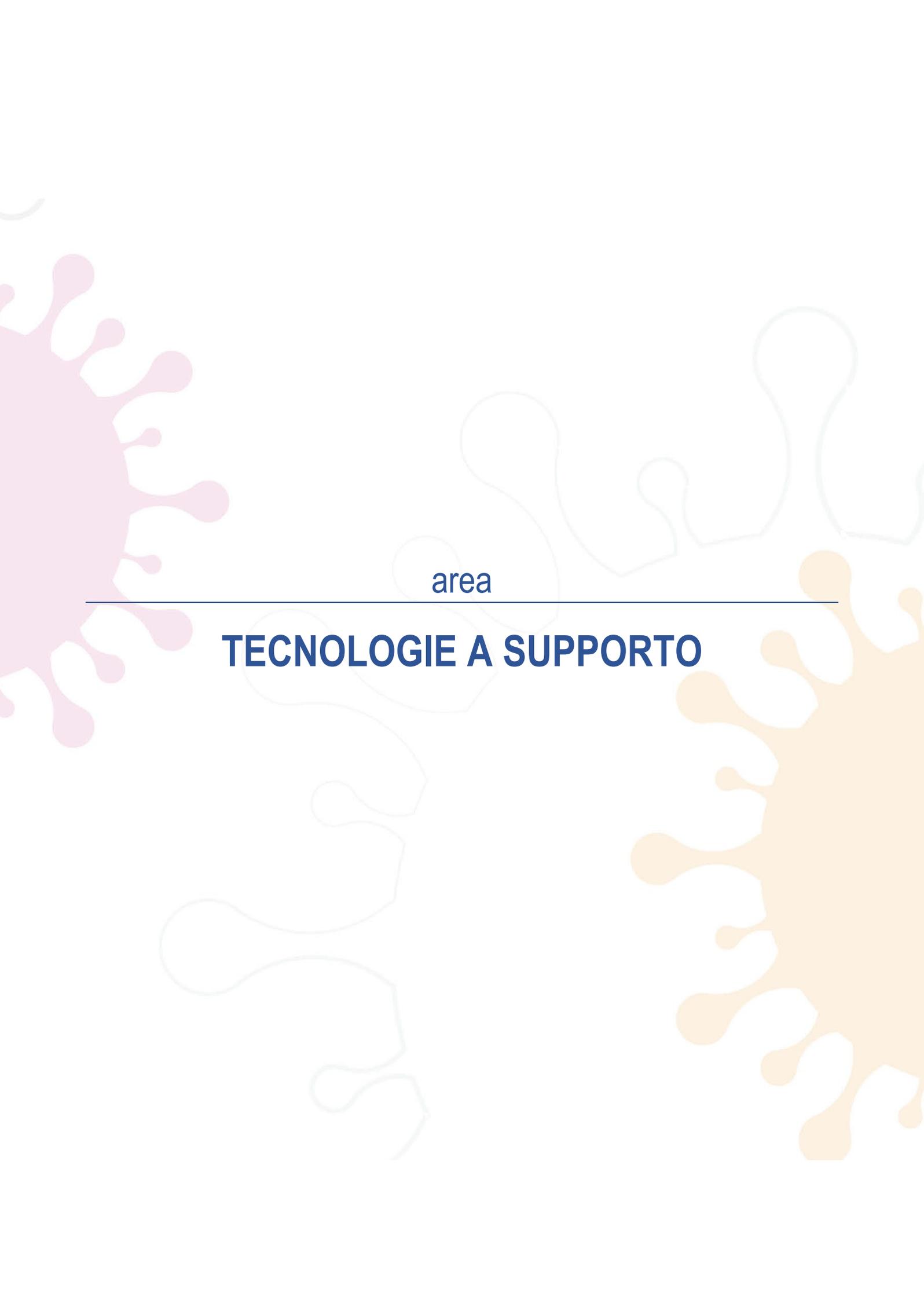
### Rilevanza

La proporzione di adolescenti che dichiara sintomi di ansia e depressione risulta maggiore di quella stimata per la popolazione generale cinese. Poiché gli adolescenti emergono come popolazione sensibile, i governi devono dedicare attenzione alla salute mentale degli adolescenti durante la pandemia di COVID-19. È necessario che questa attenzione sia posta a medio lungo termine, poiché i risultati raccolti in questo studio si riferiscono a un periodo nel quale l'epidemia cinese si stava affievolendo. Lo studio infine evidenzia che politiche attive di informazione istituzionale che riducano l'impatto della diffusione di notizie non corrette e drammatizzanti sono utili. L'utilizzo delle tecnologie già attive per la continuità didattica, le App possono essere utili strumenti per trasmettere una informazione corretta ma anche un supporto psicologico. Un'attenzione all'emotività e all'affettività è necessaria anche da parte degli insegnanti, per potere segnalare eventuali elementi di preoccupazione da approfondire con gli specialisti.

Scheda redatta da:

Aldina Venerosi, CR SCIC ISS

il 9 maggio 2020



area

---

# **TECNOLOGIE A SUPPORTO**



**Quantitative computed tomography of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia**

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jrid.2020.04.004>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo studio si prefigge di quantificare la polmonite da COVID-19 al momento del ricovero e di verificare se la tomografia computerizzata quantitativa (TC) che utilizza un algoritmo di apprendimento profondo potesse essere utilizzata per valutarne la gravità in modo più efficace del metodo semi quantitativo tradizionale.

Periodo considerato: gennaio-febbraio 2020, Area geografica: Cina

### Metodologia

Nello studio sono stati analizzati retrospettivamente dati clinici e TC toraciche di 38 pazienti ospedalizzati con polmonite COVID-19 tra il 17 gennaio e il 9 febbraio 2020. Il metodo quantitativo basato su reti neurali convoluzionali multi scala per valutare i segmenti polmonari infetti è stato confrontato con il metodo semi quantitativo. Il metodo quantitativo è stato testato con le analisi di laboratorio e l'indice di gravità della polmonite (PSI) mediante analisi di correlazione. Infine, i parametri quantitativi tra pazienti con PSI diverso sono stati confrontati con quelli semi quantitativi.

### Risultati

Dei 38 casi selezionati ne sono stati arruolati trenta (53,33% dei quali maschi) con l'età media di 48 anni e intervallo tra insorgenza dei sintomi e prima TC del torace di 8 giorni. La proporzione di opacità di vetro smerigliato (GGO), consolidamento e lesione totale basata sul metodo quantitativo è stata correlata positivamente al punteggio TC semi quantitativo, alla CRP (C-reactive protein), all'ESR (erythrocyte sedimentation rate) e all'LDH (lactate dehydrogenase) rispettivamente, e correlata negativamente con la conta dei linfociti. Nei pazienti divisi in 2 sottogruppi in base al diverso grado di PSI, gli autori hanno riscontrato punteggio semi quantitativo, percentuale di GGO, consolidamento e infezione totale nei pazienti con PSI di grado II-IV superiori a quelli dei pazienti con PSI di grado I. Hanno riscontrato anche percentuale di consolidamento e infezione totale più elevate nei pazienti con PSI di grado II-IV. I parametri derivati dal metodo quantitativo sono stati ben correlati non solo con il punteggio del metodo semi quantitativo tradizionale, ma anche quantitativo delle varie caratteristiche di *imaging*, dando indicazioni sull'affidabilità di questo metodo quantitativo.

### Rilevanza

Lo studio pur con i limiti dovuti all'esiguità sia del campione che del numero di casi con PSI di grado III e IV è interessante e mette in luce la necessità di testare il metodo quantitativo in studi futuri.

Scheda redatta da:

Alessandra Palma, CN TISP ISS

il 5 maggio 2020

Inchingolo R, Smargiassi A, Moro F et. al., *American Journal of Obstetrics and Gynecology*

## The Diagnosis of Pneumonia in a Pregnant Woman with COVID-19 Using Maternal Lung Ultrasound

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.020>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Gli autori riportano la loro esperienza sull'uso di esame ecografico polmonare, accurato metodo di *imaging* per rilevare le condizioni polmonari e pleuriche, per la diagnosi di polmonite da Sars-Cov-2 in una donna incinta, e lo suggeriscono come strumento di diagnostica per immagini in donne in gravidanza con sospetto COVID-19.

### Metodologia

Gli autori (Pol. A. Gemelli, Roma) riportano la loro esperienza di uso dell'ecografia polmonare per ricercare risultati di sindrome interstiziale in donna incinta di 23 settimane, ammessa per febbre e tosse a marzo 2020 e poi risultata positiva a COVID-19, utilizzando un doppler a colori convesso con sonda a ultrasuoni wireless e una frequenza di 3,5 MHz.

### Risultati

La tomografia computerizzata (TC) del torace è il metodo di *imaging* di scelta nella diagnosi di infezione da COVID-19. Risultati anormali di TC polmonare possono essere presenti anche in pazienti asintomatici. La radiografia del torace è invece in grado di rivelare la malattia solo in stadi avanzati. Nelle donne in gravidanza, la diagnosi di polmonite COVID-19 è una problematica aperta. Sebbene la TC toracica non sia controindicata in gravidanza, l'esame ecografico polmonare può svolgere un ruolo chiave avendo sensibilità superiore a 90% e specificità superiore al 95% per rilevare condizioni polmonari e pleuriche periferiche, inclusa la polmonite, e non prevedendo esposizione a radiazioni ionizzanti. All'esame ecografico polmonare la paziente mostrava artefatti verticali iperecogeni diffusi, con linea pleurica ispessita e "polmone bianco", con distribuzione irregolare, su 3/14 siti di scansione precedentemente predeterminati. La radiografia del torace eseguita lo stesso giorno, non era suggestiva per la polmonite virale. I tamponi RT-PCR hanno confermato la diagnosi di polmonite COVID-19.

### Rilevanza

L'esame ecografico polmonare "point-of-care" potrebbe svolgere a detta degli autori un ruolo chiave nella valutazione delle donne in gravidanza con il sospetto di COVID-19. In particolare, in questo caso, i risultati dell'ecografia polmonare sono stati cruciali per indicare un trattamento antivirale in presenza di radiografia del torace sostanzialmente normale. Gli autori sottolineano l'urgente necessità di studi volti a chiarire il ruolo diagnostico e prognostico dell'ecografia polmonare in COVID-19, specialmente in gravidanza. I noti vantaggi dell'ecografia polmonare in termini di portabilità, valutazione al posto letto, sicurezza e possibilità di ripetere l'esame durante il follow-up dovrebbero essere sfruttati e implementati.

Scheda redatta da:

Sveva Grande, CN TISP ISS

il 8 maggio 2020

Naudé W. AI Soc. 2020 Apr 28:1-5

## Artificial intelligence vs COVID-19: limitations, constraints and pitfalls

<http://dx.doi.org/10.1007/s00146-020-00978-0>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Breve revisione di usi dell'Intelligenza Artificiale (IA) contro COVID-19, che ne illustra i limiti, i vincoli e le insidie.

### Metodologia

Vengono discussi gli usi reali e potenziali dell'IA presenti in letteratura, in varie aree di applicazione: tracciamento e previsione della diffusione dell'infezione; diagnosi e prognosi; trattamenti e vaccini; controllo sociale.

### Risultati

Tracciamento e previsione. L'IA può essere utilizzata per tracciare e prevedere la diffusione della malattia nel tempo e nello spazio, tuttavia al momento le previsioni con IA non sono risultate ancora molto accurate o affidabili, da una parte per mancanza di dati (per allenare i modelli di IA) e dall'altra per l'abbondanza dei big data che sono risultati spesso rumorosi e anomali, tanto da rendere difficile discernere tendenze significative.

Diagnosi e prognosi. La diagnosi rapida e accurata può limitare la diffusione della malattia e generare dati su cui addestrare l'IA. In letteratura si riportano l'utilizzo di immagini radiografiche e di tomografica computerizzata (TC) del torace e di algoritmi di previsione prognostica per prevedere il rischio di mortalità o il rischio di sviluppare distress respiratorio. Tuttavia alcuni algoritmi basati su dati radiografici hanno necessità di migliorare la sensibilità, e l'uso di TC e raggi X può contaminare l'apparecchiatura e diffondere ulteriormente l'infezione, per questo c'è necessità di trovare una diagnostica basata sui dati che presenta un minor rischio di contaminazione.

Trattamenti e vaccini. Esempi di riutilizzo di farmaci come potenziale trattamento per COVID-19: il farmaco *atazanavir* e il farmaco *Baricitinib*, già utilizzato per trattare l'artrite reumatoide e la mielofibrosi. La speranza è che l'IA possa accelerare sia i processi di scoperta di nuovi farmaci sia di riutilizzo dei farmaci esistenti. Controllo sociale. Con i sistemi di scansione della temperatura, un sistema di riconoscimento facciale può individuare una persona con temperatura elevata; tuttavia l'imaging termico è ritenuto inadeguato per identificare la febbre nelle persone che indossano gli occhiali (la scansione del dotto lacrimale fornisce l'indicazione più affidabile). Sistemi di visione artificiale e telefoni cellulari con app basate su IA e con dati di posizione, possono essere impiegati per il rilevamento del distanziamento sociale, tuttavia sorgono problemi di privacy.

### Rilevanza

L'IA non ha ancora avuto un impatto significativo contro il COVID-19, a causa di ostacoli, quali la mancanza o l'abbondanza di dati e la crescente contrapposizione tra i problemi di privacy e gli imperativi di salute pubblica. Per questo si rendono necessari meccanismi adeguati per la governance dell'IA, per accelerarne gli sviluppi.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 6 maggio 2020

Neri E, Miele V, Coppola F et. al., *La Radiologia Medica*

**Use of CT and artificial intelligence in suspected or COVID-19 positive patients: statement of the Italian Society of Medical and Interventional Radiology**

<http://dx.doi.org/10.1007/s11547-020-01197-9>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'articolo riporta le raccomandazioni della SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica) riguardo l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale (IA) come sistema di supporto alla radiodiagnostica per i pazienti COVID-19. Vengono riportate anche raccomandazioni su un appropriato uso della TC in ambito COVID-19.

### Metodologia

Le raccomandazioni sono state elaborate dalla SIRM, per alcuni aspetti anche insieme a FISM (Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane) e SIUMB (Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia).

### Risultati

Le raccomandazioni sono distinte in due sezioni, e qui riportate nel seguito:

1) Raccomandazioni SIRM sulla gestione radiologica di COVID-19:

- Radiografia del torace come strumento di imaging di prima linea che consente una prima valutazione dei pazienti, in particolare in pronto soccorso, e può indirizzare la diagnosi differenziale verso altre possibili cause di coinvolgimento polmonare parenchimale, oltre all'infezione COVID-19,
- La TC è uno strumento addizionale che può mostrare i reperti più caratteristici di polmonite da COVID-19, come le più comuni opacità bilaterali "a vetro smerigliato" coinvolgenti soprattutto i lobi inferiori;
- L'ecografia del torace eseguita dagli intensivisti al letto del paziente, può rappresentare uno strumento di monitoraggio anche per valutare l'efficacia delle manovre di prono-supinazione.
- SIRM raccomanda, in via prioritaria, di garantire adeguate procedure igienico-sanitarie sul sistema TC dopo l'uso su pazienti COVID-19 sospetti o positivi, per il rischio di diffondere l'infezione nella apparecchiatura stessa.

2) Raccomandazioni SIRM sull'uso dell'intelligenza artificiale in COVID - 19:

- SIRM supporta la ricerca sull'uso dell'IA come sistema di supporto decisionale predittivo e prognostico, in particolare su pazienti ricoverati e in terapia intensiva, e accoglie con favore iniziative di studi multicentrici per una validazione clinica del test.
- SIRM non supporta l'uso della TC con IA per lo screening o come test di prima linea per diagnosi di COVID-19.
- La TC toracica con IA non può sostituire i test RT-PCR con tampone su pazienti sospetti per COVID-19.

### Rilevanza

L'articolo è rilevante in quanto la SIRM desidera fornire dichiarazioni chiare alla comunità radiologica sull'utilità dell'IA come sistema di supporto alle decisioni radiologiche nei pazienti di COVID-19; ritengono infatti che sia troppo presto per applicare questa tecnologia nella pratica clinica come modalità di prima linea.

Scheda redatta da:

Sveva Grande, CN TISP ISS

il 6 maggio 2020

## How Big Data and Artificial Intelligence Can Help Better Manage the COVID-19 Pandemic

<https://doi.org/10.3390/ijerph17093176>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Come suggerito dal titolo, si presenta una review (aggiornata a marzo 2020) delle possibili applicazioni di AI combinata a BigData nel gestire l'attuale pandemia.

### Metodologia

Si fa riferimento ad articoli, menzionando in più occasioni dalle start-up; gli studi richiamati sono classificati in base al settore applicativo e applicabilità temporale.

### Risultati

Nel breve termine, AI associata ai BigData pubblici su statistiche giornaliere, social network, informazioni aggregate sui movimenti delle persone, può fornire predizioni sulla diffusione dell'epidemia (come fanno già tecniche computazionali più convenzionali) e forse in modo più caratterizzante sulle fasi critiche iniziali dell'epidemia; gli autori fanno notare la sfida aperta per questi strumenti: tenere adeguatamente in conto il livello di "veridicità" del BigData ovvero accuratezza e affidabilità del dato. Sempre nel breve termine, strumenti di AI possono supportare il tracciamento e la diagnosi del COVID-19: si fa riferimento a diversi articoli nell'ambito dell'imaging CT (Computed Tomography) e ad una vaga proposta di combinare AI e blockchain per self-testing e tracciamento in contesti di risorse limitate. Nel medio termine gli strumenti AI possono essere di supporto alla ricerca di trattamenti farmacologici, indirizzando, ad esempio, la selezione di potenziali candidati farmaci/vaccini; AI può inoltre aiutare a identificare rapidamente, in ambienti affollati, potenziali soggetti a rischio con ausilio di camere a infrarossi e/o termoscanner. Nel lungo termine, e ancora in via piuttosto speculativa, AI combinata alla gran mole di dati (real-time) dei molti dispositivi e sensori di uso ormai comune, sembra possa supportare la progettazione, realizzazione e conduzione di "smart city", più sane, resilienti e sostenibili, permettendo, tra l'altro, l'ottimizzazione delle risorse, e risposte rapide ed efficaci in situazioni di emergenza.

### Rilevanza

Comunicazione piuttosto scontata: non ci sono approfondimenti rilevanti e la review non è esaustiva. Gli articoli richiamati sono piuttosto eterogenei nei dettagli offerti e nella qualità scientifica. Interessante invece la considerazione conclusiva: sembra che il successo delle misure cinesi siano da imputare ad una combinazione di forte governance, regolamentazione severa, rigida vigilanza e saggio uso di big data e tecnologie digitali; a questo proposito gli autori ribadiscono la necessità di continuare a cercare il modo migliore per applicare queste tecnologie sofisticate in modo efficace, preservando diritti umani e privacy.

Scheda redatta da:

Evaristo Cisbani, CN TISP ISS

l'8 maggio 2020

## Facetime to Reduce Behavioral Problems in a Nursing Home Resident With Alzheimer's Dementia During COVID-19

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177115/>

DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113028

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

La storia insegna che le pandemie aumentano l'ansia, la depressione e lo stress. Inoltre una varietà di effetti psicologici negativi, tra cui sintomi di stress post-traumatico, confusione e rabbia sono stati riportati come conseguenze delle quarantene correlate a COVID-19. Durante la pandemia si è constatato che negli individui la confusione, l'incertezza sul futuro e la separazione dai propri cari portano alla disperazione e a sentimenti che il mondo stia finendo. Gli anziani con preesistenti malattie mentali o disturbi cognitivi sono particolarmente sensibili all'aumento dell'ansia e ad altri problemi comportamentali. L'obiettivo della lettera è proprio quello di focalizzarsi sugli anziani che risiedono in case di cura, riportare i cambiamenti che sono subentrati per via della pandemia e le soluzioni ideate per supportarli con la tecnologia anche da un punto di vista psicologico.

### Risultati

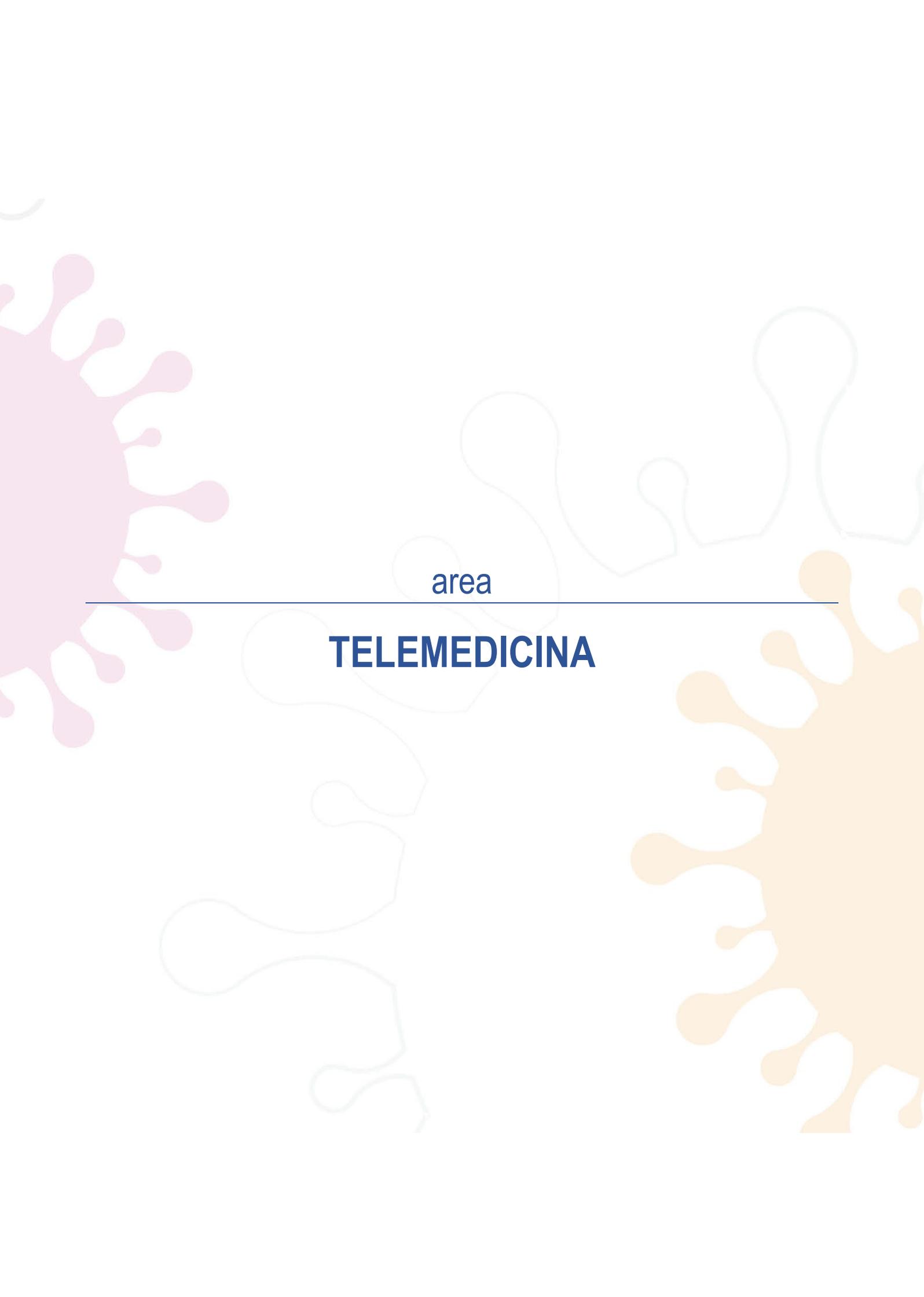
Il prodotto editoriale ruota attorno a tre polarità. La *prima polarità* consiste nella descrizione di alcuni interventi in questo ambito in USA, sia per quanto riguarda le modifiche organizzative (a volte anche drastiche, tipo la chiusura di alcuni centri), sia da un punto di vista delle raccomandazioni governative, tipo l'emanazione di linee guida in questo ambito. La *seconda polarità* consiste nell'evidenziare come sui soggetti anziani residenti in case di cura, si sia notato che l'isolamento sociale abbia portato alla comparsa o al peggioramento di disturbi psicologici e che le soluzioni tecnologiche basate sui *social network* (prima limitate nelle cure geriatriche per la preoccupazione per la privacy) possano in questo momento emergenziale essere una opportunità. La *terza polarità* è di fatto la narrazione di un *case study* in cui si evidenzia il successo dell'utilizzo di *social network* per combattere la comparsa delle problematiche psicologiche. Si narra che è stato notato in un paziente un peggioramento dei problemi comportamentali dopo che le visite sono state interrotte: erano emersi in particolare problemi come confusione e ansia, scarso appetito e difficoltà di gestione. Sono stati raccomandati quindi diversi interventi non farmacologici, tra cui un maggiore contatto (anche se solo virtuale) con la famiglia. Lo staff e la famiglia hanno trovato una soluzione innovativa basata su *FaceTime* per attivare una comunicazione virtuale con video. La soluzione virtuale ha determinato una rapida ripresa del paziente, particolarmente utile è stata la lettura delle labbra durante la sessione video.

### Rilevanza

Interessante contributo focalizzato sull'anziano fragile residente in case di cura durante la pandemia. Lo studio è un'interessante testimonianza sia sull'impatto negativo dell'isolamento sociale nell'anziano fragile, sia sull'utilità dei *social network* per limitare i danni.

Scheda redatta da: Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 6 maggio 2020

The background features several stylized virus particles. On the left, there is a large, solid pink virus particle with multiple protrusions. On the right, there is a large, solid orange virus particle with similar protrusions. In the center, there are several light green, outlined virus particles of varying sizes and orientations. A thin blue horizontal line is positioned below the word 'area' and above the word 'TELEMEDICINA'.

area

**TELEMEDICINA**



Chou E, Hsieh YL, Wolfshohl J, Green F, Bhakta T. *Emerg Med J.* 2020 May 3

### **Onsite telemedicine strategy for coronavirus (COVID-19) screening to limit exposure in ED**

<http://dx.doi.org/10.1136/emermed-2020-209645>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Descrivere l'esperienza di telemedicina realizzata, durante la pandemia di COVID-19, nel pronto soccorso (Department of Emergency Medicine, ED) del Baylor Scott and White All Saints Medical Center del Texas del Nord, che è un ospedale urbano con 377 posti letto e con un volume annuale di circa 50.000 pazienti nell'ED.

#### **Metodologia**

Nell'ED ci sono 30 stanze per l'esame del paziente, tra cui tre stanze a pressione negativa per l'isolamento. Le stanze per i pazienti sono state attrezzate con citofono e iPad portatili con Microsoft Teams (l'iPad può essere spostato in qualsiasi stanza dopo un'adeguata decontaminazione). Protocollo adottato: i pazienti vengono sottoposti ad uno screening primario su sintomi respiratori in un'apposita area esterna, prima di entrare nell'ED; i pazienti sospetti vengono dotati di mascherina e collocati in stanze di isolamento; un'infermiera con DPI PAPR (powered air-purifying respirator) entra nella stanza per condurre uno screening secondario ed una valutazione fisica focalizzata, tra cui l'auscultazione polmonare, l'aspetto generale e la valutazione dello stato mentale. Se necessario, il medico entra nella stanza con DPI PAPR per valutare il paziente, altrimenti il medico può condurre un esame fisico visivo (le stanze hanno porte di vetro trasparente) tramite citofono o videoconferenza tramite iPad. Se il paziente è considerato a basso rischio di infezione, il medico può entrare nella stanza con una normale maschera chirurgica e guanti per completare la valutazione prima della disposizione finale del paziente.

#### **Risultati**

Il protocollo è stato implementato a marzo con una configurazione di due iPad, realizzata in meno di 3 giorni. In 2 settimane, sono stati sottoposti a screening circa 500 pazienti con sospetti sintomi di COVID-19 e circa 140 di essi sono stati considerati ad alto rischio e collocati in stanze di isolamento (circa il 30% di questi pazienti presentava segni vitali instabili come l'ipossia). È stato ridotto significativamente l'utilizzo dei DPI e il risparmio di tempo dovuto alla vestizione e rimozione dei DPI ha reso più efficiente la gestione dei pazienti in reparto. Il protocollo di telemedicina soddisfa i requisiti EMTALA (Emergency Medical Treatment and Active Labour Act).

#### **Rilevanza**

La telemedicina, che è stata implementata in molti ED del sistema ospedaliero USA per limitare l'esposizione a COVID-19 del personale sanitario, può diventare una strategia promettente per rendere la gestione degli ED più economica (risparmio di DPI) ed efficiente (risparmio di tempo degli operatori sanitari) durante la pandemia di COVID-19 e nel futuro.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

l'8 maggio 2020

**The Epilepsy Unit During the COVID-19 Epidemic: The Role of Telemedicine and the Effects of Confinement on Patients With Epilepsy**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183291/>

DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.014

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo studio, tutto spagnolo, da un punto di vista generale si focalizza in primo luogo sui problemi che sta causando l'epidemia di COVID-19 ai pazienti epilettici, sia per quanto riguarda l'allontanamento dalla cura e terapia, sia per il rischio del contagio. In secondo luogo ci si interroga su quali possano essere le eventuali soluzioni tecniche per mitigare questo allontanamento dei pazienti, a volte forzato dai regolamenti, definiti durante l'emergenza, a volte autoimposto. Da quanto premesso emerge l'obiettivo dello studio che è quello di evidenziare l'utilità della telemedicina in questo ambito specifico, investigare gli eventuali modelli di successo a livello planetario e riportare l'esperienza diretta degli autori.

### Metodologia

Nella lettera viene raggiunto l'obiettivo attraverso una metodologia basata sulla descrizione: (a) dell'evoluzione del rapporto paziente epilettico/medico in era COVID-19; (b) degli importanti sviluppi della telemedicina nel settore dell'epilessia; (c) di esempi di successo di monitoraggio telemedico in questo ambito; (d) della esperienza diretta degli autori. A corredo è riportata anche una adeguata base di riferimenti bibliografici aggiornata al momento della esplosione della pandemia e centrata sulla tematica dello studio.

### Risultati

Lo studio ha due risultati importanti. Il primo è relativo all'analisi dello stato di inserimento della telemedicina in questo ambito, attraverso esempi e con particolare riferimento ai modelli. Il secondo risultato è un report sulla esperienza diretta degli autori. Interessante è, ad esempio, una recente intervista (che viene riportata) ad una esperta del settore che afferma che la valutazione dei pazienti epilettici può essere raggiunta con tele-visita da remoto nel 99% dei casi, ma che tuttavia nello scenario attuale ci sia comunque il rischio che i pazienti epilettici abbandonino il trattamento. Addentrandosi nella loro esperienza, gli autori evidenziano minori crisi dei pazienti gestiti con televisive rispetto ad esperienze precedenti, come ad esempio riscontrato in studi precedenti effettuati da altri studiosi durante epidemia dovuta al virus SARS-CoV del 2003.

### Rilevanza

Sebbene si tratti di una lettera il contributo dello studio è interessante perché affronta una problematica importante, quella dell'applicazione della telemedicina nell'epilessia; area assai poco affrontata prima di questo studio, che evidenzia, tra l'altro, il successo di questa integrazione tecnologica.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

l'8 maggio 2020

Katharina Boehm et al., *Eur Urol* 2020 Apr 27; S0302-2838(20) 30323-7.

## Telemedicine Online Visits in Urology During the COVID-19 Pandemic-Potential, Risk Factors, and Patients' Perspective

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283820303237>

DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.055

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

La pandemia di coronavirus SARS-CoV-2 e le conseguenti politiche di isolamento sociale incidono enormemente sull'economia mondiale, sui governi e sui servizi sanitari. Gli ospedali cercano disperatamente soluzioni tecnologiche adeguate e personale medico per il trattamento di pazienti in tutti i settori medicali. Tra questi settori c'è quello della urologia. Gli autori decidono di esplorare l'utilizzo della telemedicina in questo ambito. L'obiettivo di ampio respiro dello studio è nello specifico quello di: affrontare sui pazienti la valutazione dell'idoneità ai protocolli di telemedicina; affrontare l'inserimento nei protocolli; valutare l'*outcome* dell'applicazione del protocollo con particolare attenzione verso le problematiche di continuità della cura e telemediche.

### Metodologia

La metodologia si inserisce nell'ambito di un rationale molto chiaro e scorrevole. Si sviluppa secondo un'architettura che si basa su quattro passaggi: scelta dei pazienti; screening di preinserimento nel protocollo; inserimento nel protocollo (raccolta del consenso informato e dei dati); valutazione dell'*outcome* con particolare attenzione verso le problematiche di continuità della cura e telemediche.

### Risultati

Gli autori hanno preliminarmente realizzato interviste telefoniche strutturate su pazienti urologici, ed hanno: valutato la loro idoneità per l'inserimento in protocolli basati sulla telemedicina (giudicata da un panel di quattro medici); valutato i loro rischi da COVID-19 (basati su 10 fattori presi in considerazione); raccolto l'eventuale consenso d'adesione ed i relativi dati. I risultati ottenuti su una popolazione con alta significatività statistica evidenziano come le consultazioni basate sulla telemedicina siano le più preferite in questo momento, sia per scelta dei pazienti sia per questioni relative a valutazioni del rischio. Gli autori concludono, dati alla mano, che la telemedicina rappresenta in urologia una soluzione efficace in grado di offrire continuità di assistenza evitando il contatto.

### Rilevanza

Articolo molto interessante focalizzato nel settore dell'urologia. Studio molto in linea con altri contributi che evidenziano come la telemedicina trovi un facile e pratico sbocco nel settore medico dell'urologia, sia nella fase della valutazione dell'idoneità del paziente ad essere inserito in percorsi telemedici (effettuata con semplici screening telefonici), sia nella televisita stessa.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

l'8 maggio 2020

**Telepsychiatry as a Public Health Imperative: Slowing COVID-19**

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0004867420924480>

DOI: 10.1177/0004867420924480

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Gli autori richiamano il fatto che si stia vivendo la più grande pandemia del secolo che sta mettendo a dura prova la salute mentale degli individui. L'accurata igiene delle mani, l'allontanamento sociale, l'isolamento e la tracciabilità dei contatti rimangono gli strumenti migliori che si hanno a disposizione nell'attesa di nuovi interventi e vaccini. I lavoratori di tutto il mondo sono incoraggiati a lavorare da casa mentre l'assistenza sanitaria, probabilmente il servizio più cruciale al momento, è in affanno per quanto riguarda le infrastrutture e le politiche per consentirlo. Sulla base di quanto premesso gli autori si focalizzano su un settore medico particolarmente messo a dura prova, quello della psichiatria, e si propongono come obiettivo quello di descrivere il rapporto con l'utilizzo della telemedicina durante questo periodo.

### Metodologia

L'obiettivo dello studio viene raggiunto sia attraverso l'utilizzo di una base di letteratura scientifica focalizzata nel settore, sia attraverso l'uso degli strumenti della narrazione basata sulla descrizione di evidenze di volta in volta rinvenute.

### Risultati

Dallo studio emerge innanzitutto che per far fronte alla pandemia occorre ricorrere a strumenti innovativi basati su videoconferenza, non esitando ad utilizzare pacchetti di uso comune. Inoltre, emerge anche il modello di telepsichiatria che dovrebbe: (1) mappare i pazienti ricoverati ed individuare gli spazi ambulatoriali che possono essere opportunamente modificati per i tele-consulti; (2) sfruttare il personale esistente in grado di fornire formazione e supporto locale ai medici meno familiari con la tecnologia; (3) assicurare tutti i medici *know-how* sull'accesso da remoto a registri e strumenti di prescrizione tramite adeguato training; (4) focalizzarsi su piattaforme già testate su larga scala in altre organizzazioni (5) incoraggiare tutto il personale a condividere successi e fallimenti per un rapido miglioramento del servizio.

### Rilevanza

Contributo che in linea con altri studi, riporta la fattibilità dell'utilizzo di strumenti telemedici nell'ambito della psichiatria che, per via della pandemia si trova a dover gestire sia soggetti che avevano già problemi di salute mentale precedentemente alla pandemia (aggravati in numerosissimi casi), sia soggetti precedentemente sani che tuttavia hanno manifestato tali problemi per via della pandemia. Uno spunto di riflessione per clinici, ricercatori, manager e politici europei dove la semplificazione delle regole (che faciliterebbe la telemedicina) in questo momento sembra tardare.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

l'8 maggio 2020

E Claire Elson et al., *Am J Health Syst Pharm* 2020 May 5; zxaa112

### **Use of Telemedicine to Provide Clinical Pharmacy Services During the SARS-CoV-2 Pandemic**

<https://academic.oup.com/ajhp/advance-article/doi/10.1093/ajhp/zxaa112/5829836>

DOI: 10.1093/ajhp/zxaa112

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

L'emergere della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2), che ha portato alla pandemia del coronavirus 2019 (COVID-19), ha provocato fattori di stress senza precedenti sui sistemi sanitari internazionali. L'ambiente sanitario sta cambiando rapidamente. Un numero crescente di operatori sanitari in associazione, compresi i farmacisti, sta praticando l'allontanamento sociale e si sta impegnando con pratiche non in presenza per rallentare la diffusione dell'infezione. I farmacisti stanno fornendo prodotti e servizi da località remote, come aree non cliniche e diverse da strutture sanitarie ed in alcuni casi dalla propria abitazione. L'obiettivo dello studio, focalizzato sull'erogazione dei farmaci in USA durante la pandemia, è proprio quello di evidenziare e commentare i cambiamenti della distribuzione dei farmaci durante la pandemia in una esperienza diretta, dove è stato utilizzato il contributo della telemedicina.

#### **Metodologia**

La metodologia si basa su: (a) una base di supporto di tipo regolatorio/scientifica rappresentata da documentazione su siti istituzionali degli Stati Uniti; (b) la narrazione dell'esperienza diretta di erogazione dei farmaci secondo un modello telemedico.

#### **Risultati**

Lo studio fa emergere l'importanza dell'applicazione degli strumenti tipici della telemedicina nel settore della distribuzione dei farmaci. Dallo studio emerge in particolare che per far fronte alla pandemia occorre anche in questo settore ricorrere a strumenti innovativi per fornire un'assistenza ottimale al paziente e soddisfare le esigenze del sistema sanitario. Si evidenzia in particolare come: (a) Istituzioni governative americane sono entrate in merito, incoraggiando l'utilizzo di sistemi di videoconferenza non completamente conformi ai regolamenti, come Skype for Business (Microsoft Corporation, Redmond, WA), Microsoft Teams, Updox (Updox LLC, Dublin, OH) o VSee (Vsee Lab LLC, Sunnyvale, CA). (b) Nelle farmacie statali si sta temporaneamente consentendo il lavoro a distanza per i farmacisti.

#### **Rilevanza**

Finalmente un contributo sull'utilizzo della telemedicina nel settore dell'erogazione dei farmaci per minimizzare il contagio. Lo studio è di sicuro interesse sia poiché illustra un'esperienza diretta di applicazione di un modello in questo ambito, sia perché riporta una base documentale di regolamenti e di iniziative, accessibile via WEB, per facilitare la telemedicina nel settore della distribuzione dei farmaci.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

l'8 maggio 2020

**Virtual Ophthalmology: Telemedicine in a COVID-19 Era**

[https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(20\)30214-2/abstract](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(20)30214-2/abstract)

DOI: 10.1016/j.ajo.2020.04.029

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

La pandemia di coronavirus SARS-CoV-2 e le conseguenti politiche di isolamento sociale incidono enormemente sull'economia mondiale, sui governi e sui servizi sanitari. Gli ospedali cercano disperatamente soluzioni tecnologiche adeguate e personale medico per il trattamento di pazienti in aree particolarmente gravate. Anche se oggetto di minor dibattito, le pratiche ambulatoriali stanno affrontando cambiamenti importanti per supportare i pazienti: soluzioni basate sulla telemedicina stanno emergendo sempre di più. Lo studio è focalizzato nell'attività ambulatoriale in oftalmologia, dove gli autori evidenziano preliminarmente come l'esperienza telemedica sia storicamente basata su tecniche di tipo *store-and-forward*, utilizzando dei modelli simili a quelli della teleradiologia. Sulla base di quanto premesso, emergono gli obiettivi dello studio che sono: (a) discutere in primo luogo gli effetti del coronavirus SARS-Cov-2 sulle pratiche di oftalmologia ambulatoriale; (b) proporre un modello di telemedicina ambulatoriale in teleoftalmologia.

## Metodologia

Gli obiettivi vengono raggiunti attraverso due passaggi metodologici. Un primo passaggio è quello di una revisione della letteratura scientifica e delle raccomandazioni in questo ambito: alcune *query* mirate hanno affrontato sia l'impatto della telemedicina in era COVID-19, sia le soluzioni disponibili in teleoftalmologia. Il secondo passaggio consiste in una descrizione dell'esperienza diretta sul campo degli autori relativa alla progettazione e all'implementazione della telemedicina.

## Risultati

Un primo prodotto dello studio è sicuramente rappresentato da una interessante rassegna di 30 riferimenti scientifici aggiornati al momento della pandemia. Il secondo prodotto è il modello proposto dagli autori per la teleoftalmologia, corredato da una interessante flow-chart per l'indirizzamento dell'adeguato protocollo di visita oftalmologia (se del caso virtuale). Interessante è anche come siano stati inclusi nel modello anche aspetti importanti per l'erogazione di un servizio, quali la documentazione e la tariffazione.

## Rilevanza

L'articolo è particolarmente interessante sia perché affronta l'introduzione della telemedicina in un settore ambulatoriale particolarmente importante, quello della oftalmologia, sia perché lo fa riportando una esperienza diretta degli autori nella realizzazione di un modello. Lo studio è sicuramente utile per gli operatori sanitari, i ricercatori ed i manager operanti negli ambulatori di oftalmologia.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 6 maggio 2020

Salvatore Tolone et al., Int J Surg 2020 Apr 30; S1743-9191(20)30360-5

## Telephonic Triage Before Surgical Ward Admission and Telemedicine During COVID-19 Outbreak in Italy. Effective and Easy Procedures to Reduce In-Hospital Positivity

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919120303605?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.ijss.2020.04.060

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo studio, tutto italiano, da un punto di vista generale si focalizza sul *triage* prima dell'ammissione al reparto chirurgico durante l'epidemia di COVID-19 in Italia, ed affronta da un punto di vista generale l'introduzione della telemedicina attraverso procedure efficaci e semplici, per ridurre il contagio in ospedale. L'obiettivo dello studio, è quello di riportare l'efficacia di una soluzione telemedica basata su di un questionario telefonico da sottomettere ai pazienti durante il *triage* in ambito chirurgico.

### Metodologia

Nella lettera viene raggiunto l'obiettivo attraverso una metodologia basata sulla narrazione delle modifiche apportate al *triage* pre-chirurgico successivamente alle evoluzioni della pandemia. A corredo è riportata anche una base essenziale ma adeguata di riferimenti bibliografici aggiornati al momento della pandemia.

### Risultati

Sicuramente il risultato più importante di questo contributo è il modello di *triage* pre-chirurgico implementato per minimizzare il rischio di contagio della struttura Italiana dove lavorano gli autori. Nello studio è riportato il questionario somministrato telefonicamente nel *triage* telemedico. Tale questionario è descritto in forma completa in una figura. Questo strumento ha avuto un interessante impiego nello screening telemedico. Gli autori riportano infatti nei risultati che tramite questo *triage* non in presenza, durante i giorni precedenti al *lockdown* sono stati sottoposti a screening telemedico 111 pazienti. Venticinque pazienti hanno riportato lievi sintomi clinici o possibili contatti con pazienti COVID-19 sospetti o positivi e sono stati sottoposti ad un periodo di quarantena. Pertanto, la loro ammissione è stata procrastinata di 14 giorni.

### Rilevanza

Sebbene si tratti di una lettera il contributo dello studio è interessante per una serie di motivi. In primis affronta un problema importante nelle strutture ospedaliere: quello del *triage* pre-chirurgico. In secondo luogo propone una soluzione telemedica basata su una procedura efficace e semplice per ridurre la positività in ospedale. In terzo luogo, riporta in forma estesa e chiara il cuore di questa procedura, un questionario che viene somministrato telefonicamente. I risultati sono di sicura utilità per gli operatori del settore ed il questionario è in toto applicabile in realtà simili.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 6 maggio 2020

Severin Rodler et al., *Eur J Cancer* 2020 Apr 20; 132:136-140

## Lessons From the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Will Virtual Patient Management Reshape Uro-Oncology in Germany?

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32361628>

DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.003

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

La pandemia di coronavirus 2019 (COVID-19) è una sfida per i medici che curano pazienti con tumori genitourinari in quanto considerati ad alto rischio. Gli autori tedeschi si focalizzano sulla loro esperienza in una clinica ambulatoriale di uro-oncologia presso un'istituzione accademica, colpita in modo particolare dall'epidemia a causa della diffusa infezione del personale sanitario. Alla luce di quanto premesso emerge l'obiettivo dello studio che consiste nel descrivere le strategie, basate su tecnologie telemediche, messe in atto nella struttura per minimizzare il rischio di contagio.

### Metodologia

La metodologia affronta la descrizione dei seguenti punti:

- 1) La strategia messa in atto per garantire la sicurezza del paziente attraverso sforzi incentrati sulla osservazione di una rigorosa quarantena, sulla riduzione delle visite cliniche e, molto importante, sull'implementazione della gestione virtuale del paziente.
- 2) Analisi della suscettibilità al COVID-19 e i suoi effetti sui pazienti con tumore uro-oncologico trattato con agenti antitumorali.

### Risultati

Il vero e proprio prodotto di questo studio è sicuramente rappresentato dalla descrizione dell'evoluzione del trattamento dei 120 pazienti presenti in clinica durante la pandemia sulla base delle condizioni cliniche, dei contatti avuti e della positività o meno al virus. La descrizione evidenzia con particolare cura le risorse tecnologiche messe in atto (con particolare riferimento a quelle telemediche) ed è corredata da una *flow-chart* molto chiara ed efficace riportata in una figura. Sulla base dei risultati gli autori rilevano che mancano dati sul *follow-up* a lungo termine ma che mirano a raccogliere dati in modo prospettico per valutare l'efficacia delle azioni intraprese e del regime di trattamento con le modifiche adattate, che potrebbero essere estese in realtà simili del territorio tedesco.

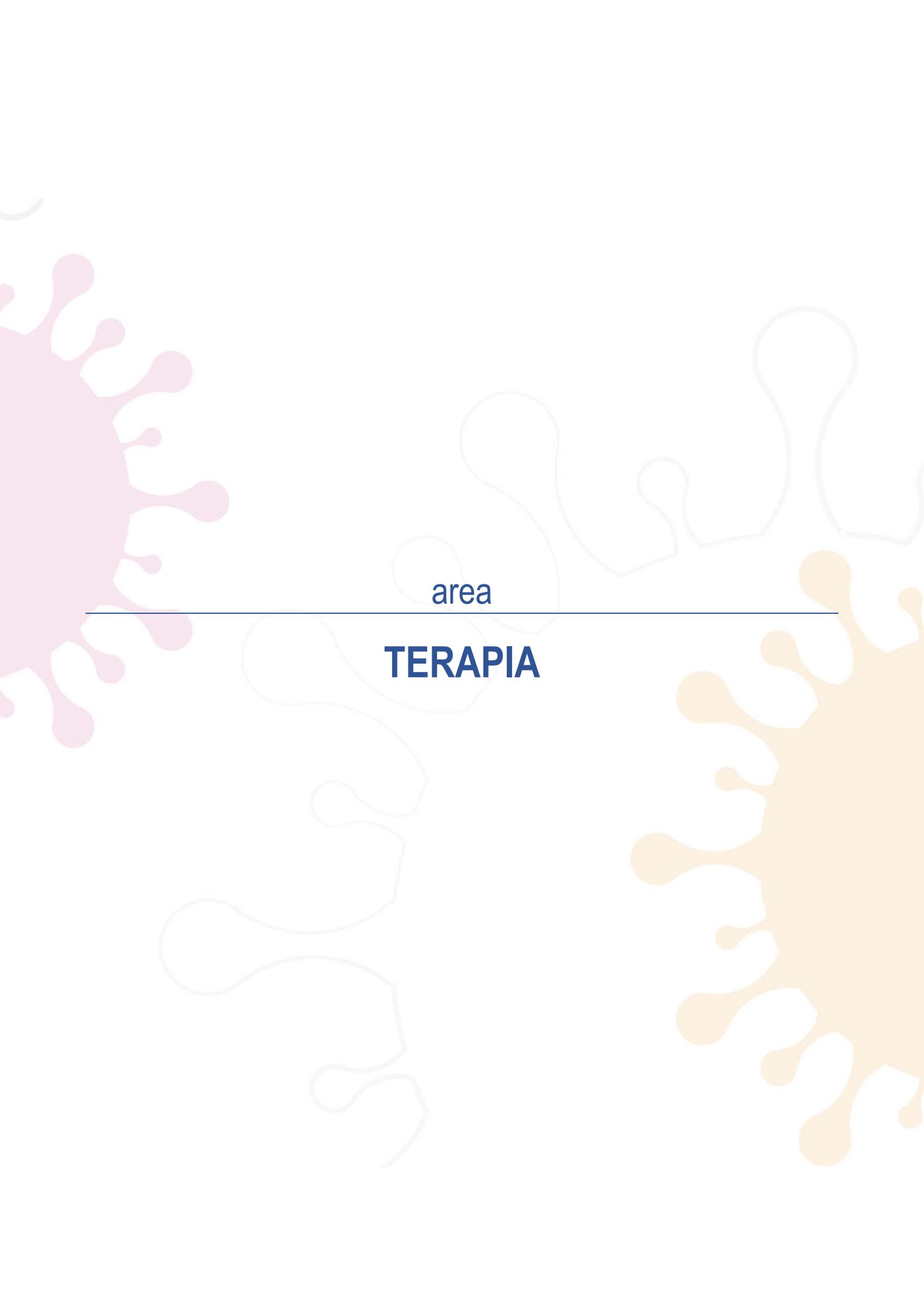
### Rilevanza

Punto di vista interessante perché affronta l'introduzione della telemedicina in una clinica ambulatoriale di uro-oncologia, dove si è resa indispensabile per ridurre al minimo il rischio del contagio, tra l'altro aumentato improvvisamente per via della diffusione dell'epidemia tra gli operatori sanitari.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 6 maggio 2020

The background features three stylized virus particles. One is a solid pink shape on the left, another is a solid orange shape on the right, and a third is a light green outline shape in the center. A thin horizontal line is positioned below the word 'area'.

area

**TERAPIA**



## Low dose lung radiotherapy for COVID-19 pneumonia. The rationale for a cost-effective anti-inflammatory treatment

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2020.04.006>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Illustrare le motivazioni a favore dell'impiego di una radioterapia a basse dosi (Low Dose Radiation Therapy, LDRT) come trattamento anti-infiammatorio in pazienti COVID-19.

### Metodologia

Analisi della letteratura.

### Risultati

Il lavoro descrive i meccanismi della risposta infiammatoria legata ad infezioni da microrganismi ed in particolare il ruolo dei macrofagi nell'innescare la sindrome legata ad un improvviso rilascio di citochine pro-infiammatorie, in particolare IL1, IL6 e TNF-alfa. È dallo sbilanciamento del rapporto di due diverse classi di macrofagi, M1 e M2, i quali agiscono esprimendo rispettivamente livelli di citochine pro (M1) e anti (M2) infiammatorie che si verifica questa sindrome, riscontrata anche in pazienti COVID-19. Si sottolinea come il blocco della IL6, attraverso il trattamento con un anticorpo monoclonale (Tocilizumab) che ne blocca il recettore, sia un approccio importante per il trattamento della polmonite da SARS-Cov-2. Il lavoro riporta i risultati di uno studio dove a seguito di irraggiamento con una dose singola di 0.5 Gy era stato possibile influenzare il bilancio a favore dei macrofagi M2 in un modello sperimentale in vitro. Si propone quindi che una LDRT localizzata al polmone potrebbe mitigare la situazione infiammatoria locale in pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 associata a IL6. Si riportano alcune evidenze di letteratura a supporto di una certa efficacia di questo tipo di trattamento e si sottolinea come questo trattamento sia di facile attuazione in termini di strutture disponibili e costi limitati senza necessità di ricovero in terapia intensiva. Per quanto riguarda il rischio di tumore radioindotto si ritiene sia irrilevante rispetto alla probabilità di morte per COVID-19 e all'età avanzata dei pazienti maggiormente a rischio. Si conclude dicendo che il trattamento di LDRT dovrebbe essere esplorato in trial clinici.

### Rilevanza

Recentemente stanno uscendo alcune pubblicazioni che affrontano l'argomento. In questo specifico lavoro le referenze a supporto sono limitate e quelle contrarie trascurate. In particolare, non si considera che a differenza dei tessuti finora trattati con LDRT a scopo anti-infiammatorio, il polmone è un organo radiosensibile e che non si possa trascurare l'ipotesi di un aumento del rischio di complicazioni serie. Inoltre, è noto che la risposta complessiva anti-infiammatoria indotta da basse dosi sia di modesta entità e quindi con scarsa probabilità di contrastare una tempesta citochinica. L'argomento è quindi dibattuto. Sarebbe auspicabile attivare una sperimentazione preclinica rigorosa su modelli sperimentali idonei prima di ipotizzare di introdurre un simile approccio in un trial clinico. Le varie criticità della LDRT nel COVID-19 sono state affrontate in maniera sistematica da Salomaa et al. in un recente Commentary (<http://dx.doi.org/10.1080/09553002.2020.1762020>).

Scheda redatta da:

Maria Antonella Tabocchini, CN TISP ISS

il 9 maggio 2020

Barone P, DeSimone R. A., *Transfusion*, Published: 06 May 2020

## Convalescent plasma to treat Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019): considerations for Clinical Trial Design

<http://dx.doi.org/10.1111/trf.15843>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Questo articolo descrive l'efficacia del trattamento contro molteplici malattie virali attraverso l'uso del "plasma convalescente" (abbreviato con l'acronimo CP), ed analizza gli studi clinici attualmente effettuati negli USA ponendo l'attenzione verso i fattori critici per il suo utilizzo contro il COVID-19.

### Metodologia

Questo articolo descrive l'efficacia del trattamento contro molteplici malattie virali attraverso l'uso del "plasma convalescente" (abbreviato con l'acronimo CP), ed analizza gli studi clinici attualmente effettuati negli USA ponendo l'attenzione verso i fattori critici per il suo utilizzo contro il COVID-19.

### Risultati

Sono presentati i requisiti richiesti da FDA per la donazione di plasma convalescente per COVID-19, e gli studi clinici in Nord America (escludendo i Trials di donazione). L'articolo inoltre descrive i risultati ottenuti con gli studi clinici che prevedevano il trattamento con CP contro altre malattie virali. In particolare, quello contro la SARS è lo studio che ha interessato il maggior numero di pazienti (gravemente malati e refrattari alla terapia steroidea e antivirale) in cui, sebbene i tempi di somministrazione dipendessero dalla disponibilità del CP, si è ottenuto un riscontro positivo soprattutto nei pazienti giovani.

### Rilevanza

Il plasma convalescente (CP) dimostra essere un trattamento promettente per i pazienti COVID-19, come già osservato per la terapia e/o profilassi di pazienti affetti da altre malattie virali. Tuttavia, nel disegnare i protocolli di trattamento dovranno essere considerati e ponderati i fattori critici quali: gli esami sierologici preliminari del ricevente ed i titoli anticorpali del donatore, il momento in cui bisognerà procedere con la donazione del plasma immune dopo la risoluzione dei sintomi, considerare quale sia stata la gravità della malattia nel donatore, i tempi di somministrazione del CP in relazione all'insorgenza della malattia nel paziente COVID-19 ricevente.

Scheda redatta da:

Paola Sestili, CN CF ISS

l'11 maggio 2020

## COVID-19 Cytokine Storm: The Interplay Between Inflammation and Coagulation

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'obiettivo di questa lettera è quello di esaminare le relazioni tra infiammazione e coagulazione nell'infezione da SARS-CoV-2 e di come queste possano essere utilizzate a scopo terapeutico

### Metodologia

L'analisi degli eventi patologici nei pazienti con COVID-19 ha rilevato che l'iperproduzione di citochine pro-infiammatorie nelle prime fasi dell'infezione, la "tempesta citochinica", aumenta il rischio di iper-permeabilità vascolare, insufficienza multi-organo e può portare a morte se non viene rapidamente ridotta. Nei casi più gravi, si riscontrano alti livelli plasmatici di D-dimero e sono frequenti i fenomeni di trombo-embolismo venoso. L'attivazione del processo di coagulazione, in particolare la formazione della trombina e l'interazione con il suo recettore principale PAR-1 (recettore proteinasi-attivato 1), ha molti effetti cellulari che contribuiscono ad aumentare ulteriormente il livello di infiammazione. Ciò evidenzia l'importanza delle interazioni tra coagulazione, infiammazione e fibrosi, nella patogenesi del COVID-19.

### Risultati

L'utilizzo di farmaci capaci di interferire con il processo di coagulazione potrebbe portare benefici ai pazienti con COVID-19, purché opportunamente dosati per evitare un eccessivo sanguinamento. Tuttavia molti medici potrebbero essere riluttanti ad usarli, poiché gli studi sull'efficacia degli anticoagulanti nella sepsi hanno fornito risultati scoraggianti. Tra i possibili farmaci anti-coagulanti, l'eparina a basso peso molecolare e a basso dosaggio, potrebbe svolgere un'azione profilattica per gli eventi di trombo-embolismo. Poiché l'eparina possiede anche proprietà anti-infiammatorie, il suo utilizzo potrebbe portare ulteriori benefici. Gli antagonisti di PAR-1, sviluppati come farmaci anti-aggreganti piastrinici per il trattamento delle malattie cardiovascolari, hanno la capacità di ridurre i livelli di citochine pro-infiammatorie, l'infiltrazione dei neutrofilii nei polmoni e le disfunzioni alveolari in modelli murini di polmonite. Effetti protettivi sono stati anche riscontrati in miocarditi di origine virale. È da tener presente comunque che l'attivazione iniziale del processo di coagulazione mediato da PAR-1 è necessaria per il controllo della carica virale ma, se non viene poi rapidamente ridotta, porta all'infiammazione e a una ridotta sopravvivenza. Altri anticoagulanti in grado di interferire con l'azione della trombina e del fattore Xa, attualmente in uso per la prevenzione del tromboembolismo venoso, potrebbero essere con successo usati per migliorare la progressione e la severità del COVID-19.

### Rilevanza

Strategie mirate a contrastare l'attività della trombina, di fattori della coagulazione quali Xa o PAR-1 possono rappresentare approcci promettenti per ridurre le microtrombosi associate all'infezione da SARS-Cov-2, il conseguente danno polmonare e relative prognosi avverse. È importante però che le strategie utilizzate garantiscano il giusto equilibrio tra attività pro- e anti-coagulante e mantengano in atto un'adeguata risposta infiammatoria che è di grande importanza per la rimozione dell'agente patogeno.

Scheda redatta da:

Sandra Gessani, MEGE ISS

il 7 maggio 2020

## Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1096/fj.202000919>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

In questa review viene esaminata la letteratura relativa al razionale alla base dell'utilizzo di cloroquina (CQ) ed idrossicloroquina (HCQ) per la terapia di COVID-19.

### Metodologia

La review analizza i seguenti aspetti: meccanismo d'azione dei farmaci, dati pre-clinici e di attività antivirale contro coronavirus SARS-like, farmacologia e sicurezza, dati clinici attualmente disponibili per CQ ed HCQ in COVID-19, utilizzo di HCQ come terapia di altre infezioni virali, relazioni tra HCQ e sistema immune.

### Risultati

Sia CQ che HCQ sono stati utilizzati in passato perché in grado di innalzare il pH intracellulare e interferire con l'attività endosomiale. Dati pre-clinici e di attività antivirale parrebbero indicare che grazie a questa azione CQ interrompe il trasporto intracellulare del virus ed altera il legame fra SARS-Cov-2 ed ACE2, così prevenendo l'entry del virus. Tuttavia, esperimenti analoghi per MERS-CoV non hanno dato gli stessi risultati. A tutt'oggi comunque i risultati pre-clinici a questo proposito sono scarsi e poco chiari. Per quanto riguarda gli studi farmacologici e di safety, è noto che sia CQ che HCQ vengono assorbiti e raggiungono concentrazioni elevate nel siero dei pazienti in tempi brevi. Tuttavia dati preclinici hanno dimostrato un loro rilevante accumulo nella milza, nei reni, nel fegato e nei polmoni e a seguito di un uso prolungato sono stati dimostrati effetti collaterali quali cardiomiopatie e tossicità a livello della retina. Inoltre, l'uso di HCQ in associazione ad azitromicina in pazienti COVID-19 ha mostrato un aumentato rischio di mortalità causa l'insorgenza di problemi cardiovascolari. Rispetto ai trial clinici per COVID-19, quelli ad oggi effettuati in Cina e in Francia prevedevano l'arruolamento di piccoli numeri di pazienti cui venivano somministrati CQ o HCQ da soli o in associazione con azitromicina o altre terapie antivirali standard: dall'analisi dei dati non si evince un chiaro beneficio antivirale nei pazienti trattati e dosi elevate di CQ si sono rilevate estremamente tossiche. Nessuno dei due farmaci ha mostrato benefici per la cura di altre infezioni virali, tra cui l'influenza, anzi pazienti trattati con CQ hanno riportato vari eventi avversi. Per quanto riguarda gli effetti di CQ ed HCQ sul sistema immune, è noto che essi vengono utilizzati quali immunomodulatori in patologie autoimmuni in cui, particolarmente HCQ è in grado di down-modulare il reclutamento delle cellule T e la produzione di citochine infiammatorie. Tuttavia i suoi effetti su COVID-19 non sono chiari e si potrebbe ipotizzare che sia capace di attenuare l'esuberante risposta immune che accompagna la fase infiammatoria dell'infezione e possa incrementare la cross-presentazione ai linfociti CD8 e la loro produzione di interferon  $\gamma$ . Tuttavia, alla luce della letteratura disponibile, il trattamento acuto con HCQ potrebbe anche indebolire la risposta immune innata al virus, ridurre la risposta immune adattativa o anche, nel peggiore dei casi, alterare il repertoire di linfociti T e B generati in risposta a SARS-CoV-2 potenzialmente riducendo l'efficacia di risposte alla riesposizione del virus o addirittura esponendo i pazienti ad un potenziamento della malattia mediato da anticorpi.

### Rilevanza

Dai risultati sopra descritti, l'utilizzo di CQ ed HCQ nella terapia per COVID-19 viene fortemente raccomandato soprattutto nell'ambito di studi clinici randomizzati. Alternativamente il loro uso per questa patologia al di fuori di studi clinici deve essere strettamente monitorato alla luce di rischi e benefici che questi farmaci possono indurre e delle disfunzioni immunitarie indotte dal virus.

Scheda redatta da: Elena Toschi, CORI ISS

il 7 maggio 2020

Ciavarella C et al., *Molecules*. 2020 Apr 29;25(9): E2076.

## Pharmacological (Or Synthetic) and Nutritional Agonists of PPAR- $\gamma$ as Candidates for Cytokine Storm Modulation in COVID-19 Disease

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32365556>

DOI: 10.3390/molecules25092076

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Con la definizione di “tempesta di citochine” si intende una produzione eccessiva di citochine infiammatorie in grado di danneggiare i tessuti che ne sono interessati. Questo fenomeno, indotto da un meccanismo di risposta immune esagerata, è associato alle polmoniti indotte da COVID-19 che spesso evolvono causando il decesso del paziente. Il recettore PPAR- $\gamma$  (dall'inglese, *Peroxisome proliferator-activated receptor*) è un membro della famiglia dei fattori di trascrizione PPAR e si trova al centro della cascata di eventi che porta alla produzione di alcune citochine pro-infiammatorie. Lo scopo degli autori è quello di suggerire l'impiego di farmaci e molecole naturali assunte con la dieta, ligandi di tale recettore, per ridurre l'infiammazione regolata da PPAR- $\gamma$  e prevenire la “tempesta di citochine” delle forme più gravi di COVID-19.

### Metodologia

Gli autori presentano una rassegna narrativa della letteratura selezionata attraverso una ricerca su PubMed e Web of Science usando “PPAR- and/or viral disease”, “PPAR- and agonist/s”, “PPAR-and fruit and vegetables” come *keywords*.

### Risultati

Attraverso una selezione della letteratura costituita da 65 articoli, gli autori, dopo aver descritto la struttura, l'espressione ed i meccanismi di attivazione di PPAR- $\gamma$ , passano in rassegna i ligandi di tale recettore, di cui mostrano anche le strutture chimiche. Quelli sintetici, rosiglitazone e pioglitazone, sono farmaci usati come regolatori dei livelli di glucosio e come anti-infiammatori nelle polmoniti virali severe. Quelli naturali (acido docosaesaenoico, acido eicosapentaenoico, curcumina, carvacrolo, capsaicina, acido carnosico, carnosolo, acido punico e citrale), sono comunemente assunti mangiando pesce, frutta e verdura.

### Rilevanza

Negli ultimi anni si sta parlando sempre più frequentemente del fenomeno denominato “tempesta di citochine” come associato a numerose patologie, la più attuale è COVID-19. Gli autori suggeriscono che l'attivazione di PPAR- $\gamma$ , attraverso molecole di sintesi o naturali, potrebbe rappresentare una strategia terapeutica efficace per contrastare la “tempesta di citochine” e prevenire le complicanze letali dell'infezione SARS-CoV-2.

Scheda redatta da: Antonio Ciaramella, CORI ISS

l'11 maggio 2020

Hèctor Corominas , Ivan Castellví , Pere Domingo, Jordi Casademont, *European Journal of Rheumatology*, 2020 Apr 17 Epub ahead of print

### Facing the SARS-CoV-2 (COVID-19) outbreak with IL-6R antagonists

<https://eurjrheumatol.org/en/facing-the-sars-cov-2-covid-19-outbreak-with-il-6r-antagonists-133306>

doi: 10.5152/eurjrheum.2020.20061

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Gli autori propongono un approccio terapeutico per COVID-19 basato sull'utilizzo del Tocilizumab. Questo farmaco è un anticorpo monoclonale anti-interleuchina-6 (IL-6), approvato nel 2017 dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA), già utilizzato con successo come immuno-soppressore nel trattamento dell'artrite reumatoide e, in generale, per contrastare la sindrome da rilascio delle citochine (CRS) affinché non evolva in una sindrome infiammatoria sistemica.

#### Metodologia

In questa short communication gli autori propongono un *excursus* tra le più recenti pubblicazioni che riguardano le evidenze cliniche ed i decorsi dei casi severi di COVID-19 insieme a quelle che riportano gli studi, gli effetti e l'utilizzo clinico del Tocilizumab.

#### Risultati

A tutt'oggi sono scarse le raccomandazioni per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 e con il protrarsi dell'emergenza da COVID-19 è assolutamente necessario delineare possibili interventi terapeutici. Un trattamento efficace dovrebbe essere in grado di contrastare le complicanze conseguenti l'infiammazione sistemica che contraddistingue il decorso dei pazienti più gravi. Infatti, tutte le evidenze cliniche raccolte dall'inizio della pandemia, indicano come l'evoluzione della patologia sia caratterizzata da una immuno-attivazione severa che può risolversi in una sindrome da distress respiratorio acuto. Questa immuno-attivazione sistemica è innescata dal rilascio di citochine pro-infiammatorie, tra tutte l'IL-6. Il Tocilizumab è un farmaco immuno-soppressore, un anticorpo monoclonale attivo contro il recettore dell'IL-6. La sua efficacia e sicurezza ne hanno determinato l'impiego, con successo, nel trattamento di patologie autoimmuni. Gli autori suggeriscono l'efficacia del blocco del recettore per IL-6 nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 per scongiurare le complicanze innescate dalla sindrome acuta da rilascio citochinico (CRS) che caratterizza i decorsi più severi. In Spagna, sono già più di 100 i pazienti COVID-19 trattati con successo col Tocilizumab.

#### Rilevanza

Il blocco del recettore dell'IL-6 mediante somministrazione di farmaci immunosoppressori si è già dimostrato risolutivo per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti con una patologia da moderata a severa. Gli autori, sulla base dell'esperienza terapeutica maturata nel trattamento di patologie autoimmuni, forniscono un algoritmo e precise linee guida per la somministrazione del Tocilizumab in combinazione con altri farmaci e suggeriscono, in aggiunta, l'utilizzo di tali protocolli terapeutici nel trattamento degli stati precoci di CRS.

Scheda redatta da:

Nunzia Sanarico, CN CF ISS

il 7 maggio 2020

Gordon et al., *Nature* (2020)

## A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Mappare le interazioni tra le proteine di SARS-CoV-2 e le proteine umane allo scopo di individuare nuovi target farmacologici e riposizionare, per il trattamento di COVID-19, farmaci già in uso.

### Metodologia

Ventisei delle 29 proteine di SARS-CoV-2 sono state clonate ed espresse in cellule umane (HEK293T/17). Le cellule sono state utilizzate per studi di spettrometria di massa con purificazione di affinità, allo scopo di identificare le proteine umane fisicamente associate alle proteine virali. Per individuare farmaci o composti in grado di modulare le interazioni identificate sono state effettuate analisi bioinformatiche avvalendosi di database *open-source* o analisi dettagliate e specifiche di letteratura. Cellule Vero E6 sono state quindi utilizzate per valutare l'attività antivirale e la citotossicità dei farmaci o composti identificati.

### Risultati

Per concepire una strategia terapeutica per COVID-19 risulta cruciale conoscere i meccanismi attraverso i quali SARS-CoV-2 interagisce con la cellula ospite. I risultati di spettrometria di massa con purificazione di affinità hanno individuato 332 interazioni ad alta specificità tra le proteine di SARS-CoV-2 e le proteine umane in cellule HEK293T/17, identificando 66 proteine umane che intervengono in diversi processi biologici quali *trafficking*, trascrizione, traduzione e processi di ubiquitinazione delle proteine. È interessante che queste proteine risultano maggiormente espresse nel tessuto polmonare rispetto ad altri tessuti, supportando ulteriormente il loro ruolo nei meccanismi di infezione da SARS-CoV-2. Queste 66 proteine sono bersaglio di 69 molecole, di cui 29 sono farmaci già approvati dalla FDA per altre indicazioni, 12 sono in corso di studi clinici e 28 sono molecole ancora in fase di sviluppo pre-clinico. La valutazione della loro attività antivirale in cellule Vero E6 ha evidenziato due classi di molecole in grado di ridurre efficacemente l'infettività: quelle in grado di inibire i processi di traduzione (zotatifin, ternatin-4 e PS3061) e i ligandi dei recettori Sigma1 e Sigma2 (aloperidolo, PB28, PD-144418 e idrossiclorochina).

### Rilevanza

Questo studio individua le molteplici interazioni proteina-proteina coinvolte nelle infezioni da SARS-CoV-2, e propone una strategia antivirale che identifica come bersaglio le proteine della cellula ospite, strategia che potrebbe evitare i possibili problemi associati alla farmaco resistenza. Lo studio suggerisce anche la possibilità di un trattamento combinato tra farmaci che hanno come bersaglio la replicazione virale (ad esempio il remdesivir) e un'ampia gamma di farmaci già autorizzati per altre indicazioni, indirizzati verso proteine della cellula ospite.

Scheda redatta da: Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 6 maggio 2020

Jeon S et al., *Antimicrob. Agents Chemother* (2020)

## Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs

<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00819-20>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Individuare, tra i farmaci già approvati dalla FDA per altre indicazioni terapeutiche, potenziali farmaci antivirali da utilizzare per il trattamento di pazienti COVID-19.

### Metodologia

L'attività antivirale dei farmaci selezionati è stata valutata in cellule Vero E6. Le cellule sono state trattate prima dell'infezione con SARS-CoV-2 e 24 ore dopo valutate tramite analisi di immunofluorescenza con un anticorpo specifico per la proteina N del virus. Per ogni farmaco sono state costruite curve dose-riposta attraverso le immagini acquisite al microscopio confocale.

### Risultati

Sono stati selezionati 48 farmaci, 35 sulla base della loro attività antivirale nei confronti di SARS-CoV e 13 sulla base di indicazioni provenienti da esperti di malattie infettive. Cloroquina, lopinavir e remdesivir sono stati usati come farmaci di riferimento (con valori di  $IC_{50}$  rispettivamente di 9,12, 7,28 e 11,41  $\mu M$ ). Di questi 48 farmaci, 24 hanno mostrato attività antivirale nei confronti di SARS-CoV-2, con valori di  $IC_{50}$  compresi tra 0.1 e 10  $\mu M$ . Tra questi, niclosamide e ciclesonide sono risultati tra i più promettenti. Niclosamide è un farmaco antelmintico con una potente attività antivirale nei confronti di SARS-CoV-2 ( $IC_{50}=0,28\mu M$ ) che, nelle infezioni da MERS-CoV, si è dimostrato in grado di inibire l'attività di SKP2, indurre autofagia e ridurre la replicazione virale. Lo stesso meccanismo potrebbe essere ipotizzato per SARS-CoV-2. Sebbene niclosamide presenti dei problemi di basso assorbimento, formulazioni diverse del farmaco potrebbero consentire migliore e più efficace *drug delivery*. Ciclesonide è un corticosteroide usato per via inalatoria per il trattamento dell'asma e della rinite allergica che ha mostrato una discreta attività antivirale nei confronti di SARS-CoV-2 ( $IC_{50}=4,33\mu M$ ) agendo sulla proteina NSP15, una endoribonucleasi virale. Ciclesonide potrebbe quindi agire sia come antivirale che come potente antinfiammatorio nel trattamento di pazienti COVID-19.

### Rilevanza

Anche se l'efficacia dei farmaci individuati in questo studio andrebbe ulteriormente verificata in modelli animali adeguati e confermata in studi clinici controllati, il riposizionamento di farmaci già approvati per altre indicazioni potrebbe rappresentare una strategia per l'individuazione di terapie efficaci per COVID-19, riducendo i tempi generalmente lunghi di *drug discovery*.

Scheda redatta da: Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 10 maggio 2020

Lendford H, *Nature* 29 April 2020

### Hopes rise for coronavirus drug remdesivir

<http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01295-8>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Fare il punto sui dati attualmente disponibili riguardo alla terapia con remdesivir nella COVID-19.

#### Metodologia

Sono brevemente commentati i dati preliminari dello studio in corso negli Stati Uniti e in altri stati.

#### Risultati

Remdesivir è un farmaco che interferisce con la replicazione virale di alcuni virus, compreso il SARS-CoV-2, responsabile della corrente pandemia. I dati fin qui ottenuti sull'efficacia del farmaco non sono stati conclusivi. Uno studio condotto in Cina non ha trovato differenze significative tra il braccio del remdesivir e quello di controllo ma è stato chiuso anticipatamente per il declino dell'epidemia; il 12% dei soggetti che ha ricevuto il remdesivir ha abbandonato lo studio per tossicità, rispetto al 5% di quelli che hanno ricevuto il placebo. In uno studio americano di limitate dimensioni finanziato da Gilead, 200 su 400 pazienti recuperavano nell'arco di 15 giorni. Questo studio non aveva però un braccio di controllo. Dati più "controllati" arrivano dallo studio americano del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), che arruola più di mille pazienti. I dati preliminari indicano che la media del tempo tra l'inizio del trattamento ed il recupero dei pazienti è stato di 11 giorni, rispetto ai 15 nel braccio del placebo. C'è stata una non significativa riduzione di morti nel braccio del trattamento. Sulla base di questi dati, il primo maggio la FDA ha autorizzato l'"uso emergenziale" di remdesivir per i soggetti con COVID-19 grave. Lo studio è stato inoltre interrotto per permettere ai pazienti del gruppo placebo di ricevere il farmaco.

#### Rilevanza

Oltre a riassumere i dati fin qui disponibili sugli studi clinici su remdesivir, i commenti pongono in evidenza l'importanza di condurre trial clinici controllati, di adeguate dimensioni, per testare l'efficacia dei farmaci. Sottolineano inoltre che sarà importante avere diversi farmaci attivi per contrastare la potenziale insorgenza di fenomeni di resistenza.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, CN RVF ISS

il 7 maggio 2020

**SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial?**

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102559>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Il quadro clinico e laboratoristico di pazienti con COVID-19 con prognosi severa a causa dell'insorgenza di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), suggerisce che alla base ci sia un meccanismo guidato da citochine pro-infiammatorie. L'obiettivo degli autori è quello di valutare il possibile beneficio dell'uso delle immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa (IVIG) come trattamento al fine di limitare il forte stato infiammatorio indotto dal virus e prevenire l'insorgenza della ARDS.

### Metodologia

Gli autori confrontano i dati clinici e laboratoristici dei pazienti con COVID-19, in particolare quelli con sintomi importanti che richiedono ospedalizzazione, e lo stato infiammatorio osservato in alcune patologie immunitarie infiammatorie come malattia di Kawasaki, sindrome antifosfolipide catastrofica (CAPs), sindrome sistemica da aumentata permeabilità capillare (SCLLS). Analizzano, inoltre, i possibili meccanismi di azione della IVIG (prodotto emoderivato contenente IgG isolate da 1000 a 15000 donatori sani per "batch") e come questo tipo di trattamento si sia dimostrato efficace in contesti clinici sovrapponibili per alcuni aspetti al COVID-19, come quelli sopracitati, e per la stessa infezione da SARS-CoV.

### Risultati

Il quadro clinico e laboratoristico dei pazienti infetti da SARS-CoV-2 mostra una similarità tra patogenesi infiammatoria di COVID-19 e malattie infiammatorie/autoimmuni come ad esempio la sindrome di Kawasaki, CAPs, SCLLS, artrite idiopatica giovanile per le quali, tra l'altro, la terapia IVIG ha mostrato portare dei benefici. La IVIG può agire con meccanismi diversi: neutralizzazione di antigeni esogeni (antigeni virali/batterici, tossine) o endogeni (citochine, chemochine o metalloproteasi); interazione della porzione Fc con i suoi recettori espressi sulle cellule del sistema immunitario naturale e adattivo modulandone gli effetti infiammatori; aumento del numero e della funzione delle cellule T regolatorie che hanno il compito di controllare e inibire l'eccessiva attivazione immunitaria. La IVIG si è dimostrata efficace anche contro SARS-CoV e in tre pazienti con COVID-19.

### Rilevanza

Gli autori offrono il razionale per la possibile efficacia della IVIG per SARS-CoV-2 al fine di prevenire e contrastare l'infiammazione citochino-mediata alla base dell'ARDS, che porta poi ad una prognosi severa. A supportare il concetto secondo cui IVIG può essere usato con successo in COVID-19 vi è la simile eziologia o patogenesi infiammatoria tra infezione da SARS-CoV-2 e malattie per le quali l'uso di IVIG è già stato approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali e la US Food and Drug Administration. Gli autori infine suggeriscono che la IVIG possa aiutare a velocizzare l'eliminazione del virus e, non ultimo, a supportare immunologicamente il paziente infetto da SARS-CoV-2, proteggendolo da ulteriori superinfezioni.

Scheda redatta da: Alessandra Mallano e Michela Flego, CN SG ISS

il 7 maggio 2020

## Antibody-based therapies for COVID-19: Can Europe move faster?

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003127>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

I Paesi dell'Unione Europea (UE) sono tra le aree maggiormente colpite da COVID-19 con un numero di decessi che ha superato i 75.000 nel giro di 2 mesi. Dato che attualmente non ci sono né vaccini, né opzioni terapeutiche valide oltre che quella di supporto alla respirazione, gli autori scrivono questa lettera con l'obiettivo di esortare la comunità medica e scientifica europea a valutare urgentemente il potenziale delle terapie basate sugli anticorpi per contrastare l'epidemia e a coordinare gli sforzi per ridurre il più possibile il tempo per convalidare l'immunoterapia con plasma donato.

### Metodologia

Gli autori analizzano i numerosi dati disponibili riguardanti il ruolo degli anticorpi (indotti nel modello animale o nel paziente dall'infezione stessa, ma anche anticorpi neutralizzanti provenienti da plasma convalescente o immunoglobuline iperimmuni, frammenti anticorpali o anticorpi monoclonali) come elemento risolutivo per COVID-19 così come per altre infezioni virali che hanno avuto un alto impatto epidemico come H5N1, SARS e Ebola. Analizzano, inoltre, lo stato attuale riguardante le azioni intraprese dai diversi centri trasfusionali europei per lo screening dei donatori di plasma convalescente e la disponibilità dei saggi laboratoristici per la selezione.

### Risultati

I dati analizzati indicano che:

- l'infezione da SARS-CoV-2 induce la produzione di anticorpi neutralizzanti la quale è associata ad un outcome favorevole e potrebbe indurre protezione alla re-infezione.
- l'immunità protettiva acquisita per SARS-CoV dura fino a 10 anni.
- l'uso della immunoterapia passiva con anticorpi neutralizzanti si è mostrata efficace in altre epidemie come H5N1, SARS ed Ebola.
- ci sono indicazioni che l'uso di plasma convalescente anti SARS-CoV-2 possa essere efficace.
- diversi centri trasfusionali europei stanno lanciando campagne di screening di donatori per la raccolta di plasma ricco di anticorpi anti-SARS-CoV-2 che potrà quindi utilizzato nell'ambito di studi clinici controllati.
- I saggi attualmente disponibili consentiranno la selezione di donatori di plasma con titoli elevati di anticorpi neutralizzanti per la preparazione delle immunoglobuline con protocolli armonizzati.

### Rilevanza

La lettera sottolinea la necessità di stabilire urgentemente la reale efficacia dell'uso dell'infusione di immunoglobuline iperimmuni o plasma per contrastare l'infezione da SARS-CoV-2. A questo scopo sarebbe utile che la Commissione Europea, le agenzie per la promozione della ricerca e i laboratori per la preparazione del plasma si coordinassero al fine di accelerare lo sviluppo delle immunoglobuline naturali o prodotte in laboratorio per fini terapeutici, anche nominando una task force dedicata.

Scheda redatta da: Alessandra Mallano e Michela Flego, CN SG ISS

l'11 maggio 2020

Wang C, et al., *Nature Communications* (2020) 11:2251.

### **A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection**

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Gli anticorpi monoclonali diretti verso proteine di superficie del virus rappresentano una classe promettente di farmaci. Gli anticorpi neutralizzanti i Coronavirus sono diretti principalmente verso la glicoproteina Spike (S) espressa sulla superficie del virus che ne media l'ingresso nella cellula ospite. La proteina S ha due sottounità funzionali che mediano l'adesione (subunità S1, consistente in quattro domini S1A-D) e la fusione con la cellula ospite (subunità S2). La proteina S appartenente al virus SARS-CoV e quella del virus SARS-CoV-2 condividono il 77.5% della sequenza di aminoacidi e legano l'enzima umano ACE2 attraverso il dominio S1B. In questo studio gli AA hanno individuato un anticorpo monoclonale inizialmente prodotto contro SARS-CoV che cross-reagisce con SARS-CoV2, in grado di legare S1.

#### **Metodologia**

Analisi di 51 SARS-S ibridomi produttori anticorpi contro la proteina S di SARS-CoV e derivati dall'immunizzazione di topi transgenici H2L2 che codificano immunoglobuline chimeriche con regioni variabili H-L umane e regione costante di ratto. Valutazione della cross-reattività con SARS-CoV2.

#### **Risultati**

Dall'analisi dei 51 ibridomi è stato individuato un anticorpo monoclonale denominato 47D11 che è stato completamente umanizzato in grado di:

- inibire l'infezione con SARS-CoV e SARS-CoV2 delle cellule VeroE6;
- legare la subunità S1B di entrambi i virus, ed in particolare un epitopo conservato nel dominio S1B di SARS-CoV2 -S senza però competere con il legame S1-ACE2 facendo ipotizzare quindi un meccanismo alternativo per l'inibizione dell'infezione verosimilmente legato a variazioni conformazionali.

#### **Rilevanza**

Questo anticorpo umano vs SARS-CoV cross-reattante con SARS-CoV 2 mostra potenzialità per la diagnostica, la prevenzione ed il trattamento del COVID-19.

Scheda redatta da: Monica Boirivant, CN RVF ISS

l'11 maggio 2020

## COVID-19-The real role of NSAIDs in Italy

<http://dx.doi.org/10.1186/s13018-020-01682-x>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Si tratta di un editoriale scritto da medici afferenti all'IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, al Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute dell'Università di Milano e al Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria dell'Università di Salerno, nel quale vengono prese in considerazione le conseguenze dell'allarme lanciato dall'agenzia francese sulla sicurezza dei farmaci e dispositivi medici (ANSM) su un possibile rischio dell'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAIDs) nel corso di infezioni virali. Sulla base di questa segnalazione è stato ipotizzato un possibile aumento del rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 ed un decorso più grave della COVID-19 in pazienti che assumono NSAID, in particolare Ibuprofene.

### Metodologia

Analisi dell'uso di NSAIDs in Italia. Raccomandazioni EMA. Una segnalazione di aumento gravità infezioni polmonari in soggetti in trattamento con NSAIDs. Evidenze a favore aumento espressione ACE2 nei ratti trattati con ibuprofene.

### Risultati

In Italia, secondo i dati AIFA sul consumo dei farmaci 2018, la dose giornaliera di NSAIDs ogni 1000 abitanti risulta essere 18.6. Esiste un solo studio, non conclusivo, che segnala l'aumento del rischio di sviluppo di pleurite e accessi polmonari nel corso di polmonite in pazienti che assumevano NSAIDs prima dell'insorgenza della polmonite. Riguardo al possibile ruolo dell'ibuprofene nel favorire l'infezione da SARS-CoV2 si fa riferimento ad uno studio nel ratto nel quale l'ibuprofene avrebbe la capacità di aumentare l'espressione di ACE2 considerato recettore per il virus. A fronte di queste evidenze, la sospensione dell'assunzione dei NSAIDs per patologie croniche muscolo-scheletriche crea notevoli disagi nella popolazione. In accordo con le raccomandazioni EMA, gli AA concludono che:

- non esiste al momento evidenza che l'assunzione di NSAIDs esponga ad un aumentato rischio di infezione da SARS-CoV2. Pertanto la sospensione precauzionale del loro utilizzo non sembra essere giustificata. Si ricorda che, al momento attuale, l'uso dei NSAIDs è raccomandato utilizzando la dose più bassa e per il minor tempo possibile.
- L'assunzione di NSAIDs per ridurre la sintomatologia febbrile potrebbe mascherare i sintomi e portare ad un ritardo della diagnosi. È pertanto preferibile l'uso, a questo scopo, del paracetamolo.

### Rilevanza

Su indicazione EMA che raccomanda l'implementazione di studi epidemiologici per rispondere a quesiti di questo genere, gli AA intraprenderanno uno studio NSAIDs -COVID-19 sfruttando i registri delle artroprotesi.

Scheda redatta da:

Monica Boirivant, CN RVF ISS

l'11 maggio 2020

Pacha O, Sallman MA, Evans SE, *Nat Rev Immunol.* 2020 May 1, PMID: 32358580

### **COVID-19: a case for inhibiting IL-17?**

<https://www.nature.com/articles/s41577-020-0328-z>

DOI: 10.1038/s41577-020-0328-z

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Comment

#### **Obiettivo**

Gli autori commentano la letteratura relativa al ruolo dell'interleuchina 17 (IL-17) nell'infezione da SARS-CoV-2 e presentano argomenti sul perché la terapia anti-IL-17 in COVID-19 dovrebbe essere presa in considerazione.

#### **Metodologia**

Dai dati pubblicati emerge che la severità di COVID 19 correla positivamente con i livelli di IL-17 e altre citochine pro-infiammatorie legate ai linfociti TH17. Nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) l'IL-17 contribuisce alla distruzione del parenchima polmonare attraverso il reclutamento dei neutrofilii e l'induzione di mediatori pro-infiammatori. Inoltre, i polimorfismi del gene IL-17 nei pazienti con ARDS hanno rivelato che i pazienti con un polimorfismo che provoca una produzione attenuata di IL-17 hanno un aumento della sopravvivenza a 30 giorni, mentre un polimorfismo genico che provoca l'aumento di IL-17 correla a una riduzione della sopravvivenza. Il livello di IL-17 inoltre si è dimostrato un buon biomarcatore di malattia in grado di distinguere tra casi COVID-19 gravi e lievi.

#### **Risultati**

Nel loro insieme, queste analisi suggeriscono che IL-17 può servire sia da biomarcatore della gravità della malattia sia da potenziale bersaglio della terapia per alleviare il danno polmonare indotto da SARS-CoV-2. Sono in corso numerosi trial clinici che per valutare gli effetti di inibitori del recettore dell'IL-1 (anakinra) e del recettore dell'IL-6 (tocilizumab), e per analizzare l'efficacia o il danno dei corticosteroidi. Usare come bersaglio l'IL-17, che opera "a monte" dell'IL-1 e IL-6 potrebbe tradursi in una riduzione del reclutamento di neutrofilii e nella inibizione di diversi fattori noti per svolgere ruoli importanti nell'ARDS.

#### **Rilevanza**

Esistono tre opzioni disponibili in commercio: secukinumab (anticorpo monoclonale umano per IL-17), ixekizumab (anticorpo monoclonale umanizzato per IL-17) e brodalumab (anticorpo monoclonale umano per il recettore IL-17). Sia secukinumab che ixekizumab sono approvati per la psoriasi, l'artrite psoriasica e la spondilite anchilosante; brodalumab è approvato per il trattamento della sola psoriasi. Questi tre farmaci vengono forniti con avvertenze su un aumentato rischio di infezioni. Tuttavia, il rischio di infezioni gravi è invariato o basso nel breve termine. Pertanto, l'uso di questi farmaci nell'infezione acuta di COVID-19 non dovrebbe comportare un aumento del rischio di infezioni secondarie.

Scheda redatta da:

Elena Ortona, MEGE ISS

il 6 maggio 2020

Richardson et al., *Journal of Neurology* May 2020

## CNS penetration of potential anti-COVID-19 drugs

<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09866-5>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Sulla base di analogie fra SARS-CoV-2 e SARS, che è stato trovato a livello del SNC nelle autopsie dei pazienti, in questa lettera gli autori si focalizzano sulla possibilità di penetrazione di SARS-CoV-2 a livello cerebrale, alla luce di recenti trials clinici volti a valutare un eventuale riposizionamento di farmaci utilizzati per altre patologie. La penetrazione di SARS-CoV-2 sarebbe facilitata dalla espressione a livello cerebrale del recettore ACE2, presente sulla superficie cellulare di cellule endoteliali e neuroni. L'ipotesi è coerente con casi di encefalite riportati in pazienti COVID-19 e con uno studio su 214 pazienti ospedalizzati in Wuhan che mostravano nel 36,4% dei casi sintomi neurologici quali mal di testa, vertigini, atassia, epilessia. Inoltre, è possibile che il danno neurologico indotto dal virus possa avere conseguenze sui pazienti che sopravvivono dal momento che è stato notato che circa un terzo dei pazienti dimessi mostra i sintomi di una sindrome disesecutiva.

### Metodologia

Sulla base dei dati della letteratura, assumendo che i risultati ottenuti su roditori e primati non umani possano essere estrapolati ai pazienti, l'attenzione è stata focalizzata a valutare la capacità di penetrazione a livello cerebrale di alcuni farmaci attualmente testati in trial clinici volti a comprendere la possibilità di riposizionamento di farmaci già utilizzati per altre patologie nella terapia verso COVID-19.

### Risultati

L'idrossiclorochina (71 trials clinici) è il farmaco più probabile in grado di penetrare a livello del cervello, seguito dal baricitinib, inibitore di JAK, usato contro l'artrite reumatoide, che ha mostrato una riduzione dei sintomi (febbre, tosse) e del titolo virale, e di IL-6 in seguito a trattamento per 10-12 giorni. È utilizzato nel trial US NIAID, come anche un altro inibitore di JAK, il ruxolitinib, che ha un più basso potenziale di penetrazione a livello cerebrale. Kaletra (lopinavir/ritonavir) (8 trial clinici) mostra una bassa penetrazione a livello cerebrale come pure il tolicizumab, anticorpo anti-IL6R, (17 trials), il remdesivir (8 trials) e il favipiravir, inibitore della RNA-dipendente RNA polimerasi, (8 trials). Infine, l'azitromicina (17 trials clinici) mostra una buona penetrazione a livello cerebrale ma una scarsa concentrazione nel CSF, forse dovuta all'alta capacità di binding a livello del cervello.

### Rilevanza

Non tutti i pazienti che mostrano sintomi neurologici sono stati trovati positivi al virus nel CNS. La lettera suggerisce di considerare l'utilizzo di farmaci ben tollerati a livello del CNS per minimizzare le conseguenze neurologiche di SARS-CoV-2.

Scheda redatta da:

Marina Ceccarini, CN MR ISS

il 7 maggio 2020

## Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Data l'urgenza d' identificare un trattamento terapeutico efficace per i pazienti COVID, gli autori hanno testato *in vitro* gli effetti degli interferoni di tipo I (IFN  $\alpha$  e  $\beta$ ) su cellule infettate dal *Coronavirus*. Gli interferoni sono citochine capaci, in generale, d'inibire la replicazione virale all'interno della cellula e d'impedire quindi la diffusione virale. Il trattamento con IFN è stato approvato in caso d' infezione da *virus* dell'epatite B e C, è in corso di valutazione come farmaco contro la MERS ed è stato proposto per il trattamento dei pazienti COVID.

### Metodologia

Gli autori hanno messo a punto un saggio *in vitro* in cui utilizzano come cellule ospiti per la crescita virale la linea cellulare "Vero". Le *Vero cells* hanno la peculiarità di non secernere interferone a seguito dell'infezione pur mantenendo i recettori per l'interferone stesso. Le cellule sono state trattate in piastra con IFN  $\beta$ 1a o con IFN  $\alpha$  prima e dopo l'infezione con il SARS-Cov-2 o, come controllo positivo, con il Virus della Stomatite Vescicolare (VSV) che è un *virus* sensibile al trattamento con interferone (IFN). Come ulteriori controlli sono state utilizzate cellule non infettate o infettate senza essere trattate con IFN. Dopo 12 h dall'infezione è stato aspirato il *medium*, le cellule sono state fissate e colorate con cristal violetto per osservare gli effetti citopatici.

### Risultati

Gli autori hanno inizialmente caratterizzato la cinetica di crescita virale nelle cellule *Vero* infettate con il *Coronavirus* in assenza di trattamento con interferone. In queste condizioni la crescita virale raggiunge un picco a 24 h *post infection* (p.i.) sia a bassa *Multiplicity Of Infection* (MOI = 0,01) che ad alte MOI (MOI = 1) e rimane stabile fino a circa 40 h p.i., mentre l'effetto citopatico è massimo a 48h dall'infezione. Successivamente è stato verificato quale potesse essere l'effetto del trattamento con IFN-  $\alpha$  e IFN- $\beta$ 1a sulle cellule infettate. I risultati ottenuti mostrano che il trattamento con interferone limita in maniera considerevole la replicazione virale all'interno delle cellule, con un effetto più marcato del IFN- $\beta$ 1a rispetto all' IFN-  $\alpha$ . Infine, comparando l'effetto citopatico provocato dal VSV con quello indotto dal *Coronavirus*, gli autori hanno verificato che il *virus* SARS-CoV-2 è sensibile al trattamento con IFN in maniera comparabile a quanto avviene per il VSV.

### Rilevanza

I risultati ottenuti *in vitro* forniscono un'importante informazione in merito alla capacità dell'IFN d'inibire la replicazione virale del SARS-Cov-2 che, seppure attesa, non si poteva ritenere scontata. Tuttavia, va tenuto conto che in un organismo complesso sono molteplici i fattori che concorrono alla risposta ad un patogeno, per cui solamente con *trial* clinici rigorosi sarà possibile comprendere l'efficacia terapeutica dell'interferone nel trattamento dei pazienti COVID.

Scheda redatta da: Eleonora Maria Rosaria Puggioni, CN CF ISS

l'11 maggio 2020

F. Musarrat et al., *The Journal of Infectious Diseases*, Aprile 2020

**The anti-HIV Drug Nelfinavir Mesylate (Viracept) is a Potent Inhibitor of Cell Fusion Caused by the SARS-CoV-2 Spike (S) Glycoprotein Warranting further Evaluation as an Antiviral against COVID-19 infections**

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25985>

DOI: 10.1002/jmv.25985

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo studio valuta l'efficienza dose-dipendente della molecola Nelfinavir mesilato, un anti-HIV approvato dalla FDA, nell'inibizione del legame della proteina Spike (S) del SARS-CoV-2 alla cellula ospite. Per la valutazione dell'efficienza antivirale del farmaco in esame, lo studio prevede l'uso di proteine S ricombinanti di SARS-CoV-1 (S-o) e SARS-Cov-2 (S-n).

### Metodologia

Le cellule utilizzate per lo studio sono le Vero Cells mantenute in DMEM con il 10% di FBS. Per la costruzione delle proteine Spike ricombinanti sono utilizzati due vettori plasmidici. I geni delle proteine Spike dei due virus sono clonati sotto il controllo del promotore del Cytomegalovirus (CMV) e ingegnerizzate in modo da contenere ai loro N-terminali due diversi Tag. Vengono clonate anche le subunità S1 e S2 della S-n in due plasmidi con due tag. I plasmidi vengono trasfettati in Vero cells e vengono clonati i diversi tag aggiunti alle proteine ricombinanti. Le cellule vengono fatte crescere in piastre da 24 ed esaminate dopo 48 ore tramite microscopio a contrasto di fase prima e poi con microscopio a fluorescenza. Vengono aggiunti 500 microlitri di Nelfinavir mesilato per piastra. Le cellule trasfettate con le S-n e le S-o sono incubate con l'antivirale per 48 ore a 37°C.

### Risultati

Entrambe le proteine ricombinanti 48 ore dopo la trasfezione causano nelle cellule trasfettate la formazione di sincizi multinucleati, e al microscopio a contrasto di fase la presenza di sincizi multinucleati è più evidente nelle cellule trasfettate da S-n piuttosto che in quelle trasfettate da S-o. Nelle cellule di controllo la colorazione non produce nessun segnale, e il monostrato appare normale. Le cellule trasfettate con le subunità S1 e S2 non mostrano fusione di membrana dopo 48 ore. Le cellule trasfettate e trattate con il Nelfinavir mesilato mostrano che la molecola non inibisce l'espressione delle proteine S sulla superficie ma, in maniera dose-dipendente l'antivirale inibisce la fusione e quindi la formazione di sincizi mediata dalle proteine Spike (la grandezza dei sincizi appare decisamente diminuita). La molecola antivirale sembra quindi inibire la "cell fusion" e potrebbe anche interferire con la proteasi TMPRSS2 che è richiesta per l'attivazione delle subunità della Spike nella fusione con la membrana ospite.

### Rilevanza

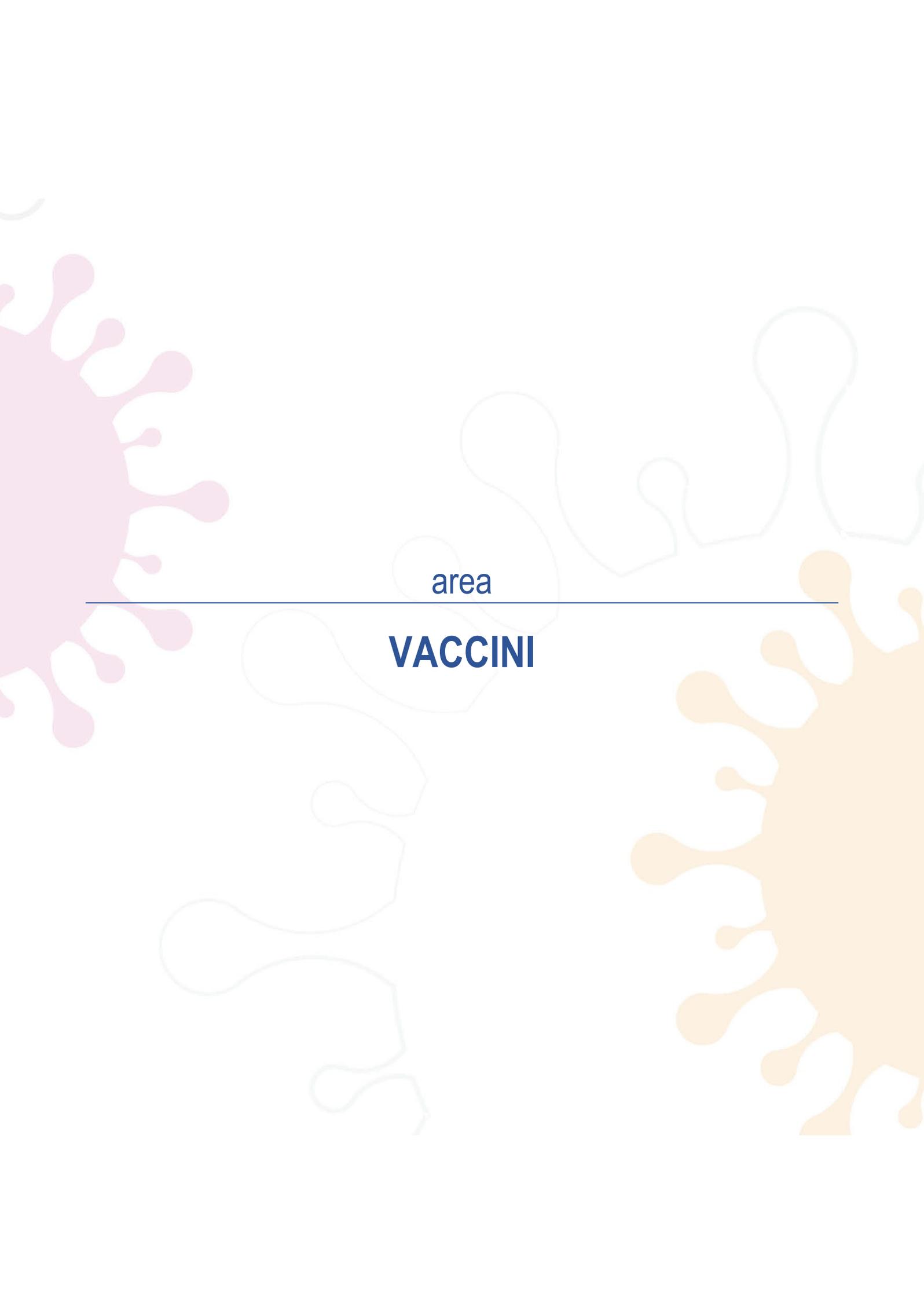
Nel complesso, lo studio suggerisce che Nelfinavir dovrebbe essere utilizzato per combattere le infezioni da SARS CoV-2 durante i primi sintomi per ridurre al minimo la diffusione del virus e dare tempo sufficiente ai pazienti infetti di montare una risposta immunitaria protettiva.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 9 maggio 2020



The background features three stylized virus particles. On the left is a solid pink virus with several protrusions. On the right is a solid orange virus with similar protrusions. In the center is a light green virus, rendered as a thin outline with a few protrusions. A horizontal blue line is positioned below the word 'area' and above the word 'VACCINI'.

area

**VACCINI**



Ewen Callaway, *Nature*, peer reviewed 10.1038/d41586-020-01247-2

## Scores of Coronavirus Vaccines Are in Competition - How Will Scientists Choose the Best?

<http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01247-2>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Dopo cinque mesi dall'inizio della pandemia, che ha provocato oltre 3 milioni e mezzo di contagiati i candidati vaccini anti-COVID-19 sono 90 di cui sei sono in corso di sperimentazione sull'uomo. Ci si comincia a porre il problema di come selezionare i più promettenti. Nel lavoro si fa il punto della situazione, mentre l'Ue ha lanciato una raccolta fondi per trovare quello che viene definito un "bene globale", l'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) ha abbozzato un programma per gli studi clinici che testeranno numerosi vaccini in uno studio singolo, ma la domanda principale rimane quali tra questi vaccini verrà testato per primo e come verrà misurata e confrontata la loro efficacia.

### Metodologia

Il piano di sperimentazione sui vaccini dell'Oms – Solidarity – sta cercando di velocizzarne lo sviluppo con un programma "flessibile", che permetterà di aggiungere nuovi vaccini in base ai dati, arruolando continuamente volontari ed eliminando i vaccini che non sembrano funzionare. Ma, come rileva Marie-Paule Kieny dell'Istituto nazionale di ricerca medica di Parigi, l'Oms ancora deve indicare quale vaccino verrà testato prima e come ne verrà misurata l'efficacia. Un altro problema sarà decidere come confrontare i diversi vaccini tra loro.

### Risultati

L'OMS ha costituito un gruppo di esperti con il compito di indicare la priorità e come misurare l'efficacia dei diversi vaccini. Anche l'NIH americano ha siglato una partnership con più di dodici aziende per lo sviluppo di farmaci e vaccini contro il nuovo coronavirus, mentre la Coalition of Epidemic Preparedness (Cepi) sta supportando 9 vaccini diversi. Secondo Kieny, i criteri per dare la priorità a un vaccino dovrebbero includere la sua capacità di produzione e la risposta immunitaria generata nelle prime sperimentazioni sull'uomo e gli animali. La proposta dell'Oms permetterebbe di comparare direttamente la resa dei diversi vaccini, ma è possibile che non tutte le aziende siano d'accordo. Ci sarà bisogno di più di un vaccino, in quanto per nessun vaccino da solo ci sarà una capacità produttiva sufficiente. Alcune aziende stanno cercando delle alternative più veloci alle sperimentazioni classiche, come quella di basarsi sui risultati delle prime fasi di test fatti su alcune centinaia di volontari, e poi chiedere il permesso delle agenzie regolatorie di sviluppare il vaccino sotto le regole dell'uso di emergenza nei gruppi più a rischio. C'è anche chi ha proposto misure più radicali, come infettare di proposito volontari giovani e sani per vedere se il vaccino funziona, senza aspettare che si infettino naturalmente, come si fa nelle sperimentazioni. Lo si è già fatto per malaria e dengue, per velocizzare i tempi, ma per alcuni è troppo rischioso non essendoci ancora un farmaco efficace.

### Rilevanza

Lo sviluppo di un vaccino per prevenire SARS-CoV-2 è il primo obiettivo della comunità scientifica. È una corsa contro il tempo, ma anche una competizione. Saranno necessari un coordinamento e una tempistica mai avute prima. Il problema principale rimane la sicurezza, è necessario lavorare velocemente per sviluppare farmaci e vaccini sicuri.

Scheda redatta da:

Silvia Vendetti, DMI ISS

il 6 maggio 2020

## Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31025-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31025-4)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Il vaccino BCG ha mostrato avere, oltre al suo effetto specifico contro la tubercolosi, effetti benefici non specifici sul sistema immunitario. Si è osservato infatti che induce protezione da una vasta gamma di altre infezioni, inoltre è utilizzato abitualmente nel trattamento del cancro alla vescica. Per tali ragioni si è ipotizzato che la vaccinazione con BCG potrebbe essere utilizzata per proteggere da COVID-19 gli operatori sanitari e altri soggetti vulnerabili. Studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che le proprietà immunomodulanti del vaccino BCG possono proteggere dalle infezioni.

### Metodologia

In Guinea-Bissau il vaccino BCG-Danish ha ridotto la mortalità neonatale del 38%, principalmente perché ci sono stati meno decessi per polmonite e sepsi. In Sudafrica, ha ridotto le infezioni del tratto respiratorio del 73% negli adolescenti. Il SARS-CoV-2 è un virus a RNA a singolo filamento e il vaccino BCG ha dimostrato, in studi controllati, di ridurre la gravità delle infezioni causate da altri virus con la stessa struttura. Ad esempio, in Olanda si è osservato in alcuni volontari che il vaccino BCG ha ridotto la viremia da vaccino contro la febbre gialla del 71% e ha ridotto notevolmente la gravità dell'infezione da mengovirus in due studi su topi. Si ipotizza che il meccanismo alla base degli effetti benefici aspecifici del vaccino BCG e di alcuni altri vaccini vivi sia quello di indurre cambiamenti metabolici ed epigenetici che aumentano la risposta immunitaria innata alle infezioni successive. Si è quindi ipotizzato che il vaccino BCG potrebbe ridurre la viremia dopo l'esposizione a SARS-CoV-2, con un esito della malattia meno grave e un recupero più rapido.

### Risultati

In Olanda e Australia sono in corso studi randomizzati negli operatori sanitari per valutare se BCG riduce l'incidenza e la gravità del COVID-19 e l'effetto che potrebbe avere nel tempo. L'OMS raccomanda che il vaccino venga utilizzato per COVID-19 solo in studi controllati fino a quando questi studi non saranno completi, per i seguenti motivi. Primo, l'uso indiscriminato del vaccino potrebbe rendere non disponibili le dosi necessarie per proteggere i bambini dalla tubercolosi nelle aree a rischio. Secondo, non è chiaro se il BCG sia veramente efficace perché i risultati degli studi che suggeriscono che ci siano meno casi COVID-19 in paesi dove l'immunizzazione di BCG è di routine, si basano su studi di popolazione piuttosto che sui dati individuali, ed è improbabile che un vaccino BCG somministrato durante l'infanzia possa migliorare gli esiti del COVID-19 dopo diversi decenni. Terzo, se il vaccino BCG non è efficace contro COVID-19, la vaccinazione potrebbe generare un falso senso di sicurezza con rischio di maggiore esposizione. Quarto è necessario un attento monitoraggio della sicurezza negli studi randomizzati per evitare la possibilità che una *up-regulation* dell'immunità da parte di BCG possa esacerbare COVID-19 in alcuni pazienti con malattia grave.

### Rilevanza

Benché ci siano alcune evidenze a favore dell'ipotesi che il vaccino BCG possa avere un ruolo nella riduzione della gravità del COVID-19, sono necessari ulteriori studi e ricerche per capire se il vaccino BCG possa essere utilizzato come una protezione non specifica, nell'attesa che venga sviluppato un vaccino specifico per la malattia. Avere una risposta a questo quesito sarebbe un importante strumento nel contrasto del COVID-19 e di future pandemie.

Scheda redatta da: Barbara Brunetto, CN CF ISS

l'11 maggio 2020

Callaway E et al., *Nature News* 30/04/20

## The race for coronavirus vaccines: a graphical guide

<http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna X altro Preprint

### Obiettivo

Riassumere gli approcci attualmente utilizzati dai diversi gruppi di ricerca nel mondo per la produzione di un vaccino anti Sars-CoV-2.

### Metodologia

Si tratta di una scheda grafica in cui vengono rappresentati i vari stadi dell'infezione virale e della risposta immune evidenziando i diversi target molecolari attualmente in studio per la produzione di differenti vaccini.

### Risultati

La scheda distingue fra: 1. vaccini che utilizzano il virus stesso, attenuato o inattivato; 2. vaccini che utilizzano DNA o RNA di proteine virali per indurre una risposta immune (molti di questi codificano per la proteina spike); 3. vaccini che utilizzano vettori virali per produrre proteine del coronavirus, distinti in due diversi sottotipi: quelli che sono in grado di replicare (virus attenuato del morbillo) o quelli che non sono in grado di replicare (adenovirus); 4. vaccini che mirano ad iniettare direttamente proteine virali (molti studi sono focalizzati sulla proteina spike o sul suo dominio di interazione con il recettore) o *virus-like particles* (VLP), non infettive perché prive di materiale genetico.

### Rilevanza

La scheda grafica rappresenta un'utile ed intuitiva rassegna riassuntiva di tutti gli studi attualmente in corso per la produzione di vaccini anti SARS-Coc-2.

Scheda redatta da:

Marina Ceccarini, CN MR ISS

il 5 maggio 2020

Hotez PJ, Corry DB and Bottazzi ME, *Nature Review Immunology*, Advanced Search PMID 32346094

### **COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement.**

<http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0323-4>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Comment

#### **Obiettivo**

Scopo principale di questo commento è di analizzare le potenziali problematiche correlate allo sviluppo di vaccini contro SARS-CoV-2.

#### **Metodologia**

Le osservazioni ed i commenti presentati in questa pubblicazione si basano sulla precedente sperimentazione di vaccini contro SARS-CoV, MERS-CoV e sulla recente letteratura in merito a SARS-CoV-19.

#### **Risultati**

Precedenti studi preclinici su vaccini contro SARS-CoV hanno rivelato due problemi principali legati alla safety: l'immunopatologia cellulare e l'antibody-dependent enhancement (ADE) ovvero il potenziamento della malattia mediato da anticorpi. Riguardo l'immunopatologia cellulare, animali immunizzati con tali vaccini hanno sviluppato significative infiltrazioni da linfociti, monociti ed eosinofili a livello polmonare e del fegato. La presenza di eosinofili ha fatto pensare che ciò fosse dovuto ad una risposta di tipo T helper 2 (T<sub>H</sub>2). Un'altra ipotesi è che in seguito ad immunizzazione con virus inattivati o vaccini somministrati tramite vettori virali venga innescata una risposta T<sub>H</sub>17 il cui sviluppo è strettamente legato all'espressione di IL-6, citochina infiammatoria fortemente upregolata in pazienti COVID-19. Ai fini di ridurre fenomeni di immunopatologia viene sottolineata l'importanza dell'adiuvante con cui viene inoculato il vaccino (ad esempio alum pare ridurre l'infiltrazione cellulare). Per quanto riguarda invece gli eventi di ADE, spesso dovuti ad anticorpi non-neutralizzanti che legandosi al virus ne promuovono l'ingresso nelle cellule dell'ospite, la letteratura sui vaccini COVID è contrastante. In particolare, sia per vaccini contro SARS-CoV che MERS-CoV non è chiaro se questo effetto sia determinato dalla tipologia di vaccino, da anticorpi neutralizzanti o anticorpi non-neutralizzanti. Pare inoltre che vaccini che includano la regione RBD della spike del virus non inducano ADE.

#### **Rilevanza**

Le informazioni fornite sono importanti ai fini del disegno di un vaccino sicuro contro COVID-19. In particolare la scelta di subunità vaccinali che includono la regione RBD della spike e l'utilizzo dell'alum quale adiuvante rappresenterebbero le opzioni migliori.

Scheda redatta da:

Elena Toschi, CORI ISS

il 6 maggio 2020

Caddy S., *BMJ* 2020;369

### Developing a vaccine for COVID-19

<https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1790.full.pdf>

DOI: 10.1136/bmj.m1790

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

La lettera ha come obiettivo riportare le strategie che si stanno attualmente impiegando per lo sviluppo del vaccino per il SARS-CoV2.

#### Metodologia

Breve comunicazione elaborata sulla base di riferimenti bibliografici.

#### Risultati

Per lo sviluppo di vaccini per COVID-19 si stanno applicando diversi metodi: *a virus vivo*: non è stato utilizzato per motivi di sicurezza; *a virus inattivato*: un vaccino a virus intero inattivato è stato sottoposto a studi preclinici nei primati con risultati positivi ed in Cina è in corso la sperimentazione umana; *con vettore retrovirale*: un gruppo dell'Università di Oxford ha usato un vettore di adenovirus di scimpanzé modificato per trasportare il gene della proteina virale Spike, fondamentale per l'ingresso del virus nelle cellule. Quando l'adenovirus invade le cellule umane verrà prodotta la proteina Spike diventando un potenziale bersaglio per la risposta immunitaria. La sperimentazione clinica per questo vaccino è iniziata il 23 aprile e prevede di assumere oltre 1000 volontari; *a mRNA*: prevede di iniettare mRNA codificante per la proteina Spike e lasciare che l'ospite produca le proteine. Il primo Il vaccino a mRNA è entrato negli studi clinici negli Stati Uniti sei settimane fa. Ad oggi nessun vaccino autorizzato ha utilizzato questo metodo; *a DNA*: prevede l'iniezione di DNA codificante per la proteina Spike, è probabile che entri fase clinica I quest'anno. Inoltre si sta cercando di capire, attraverso studi epidemiologici, se vaccini preesistenti come quello per la poliomielite, l'MMR, il BCG (diretto contro la tubercolosi) offrano una certa protezione contro il COVID-19.

#### Rilevanza

La comunicazione è rilevante perché evidenzia le strategie utilizzate per la messa a punto del vaccino. Ovviamente quanti e quali vaccini si otterranno e in quanto tempo è troppo presto per dirlo.

Scheda redatta da: Carla Raggi, CN CF ISS

il 10 maggio 2020

**Emergence of Drift Variants That May Affect COVID-19 Vaccine Development and Antibody Treatment**

<http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9050324>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Notizie e opinioni

### Obiettivo

Il genoma del coronavirus è altamente soggetto a mutazioni che possono portare ad una deriva genetica (Genetic Drift). Generalmente, le proteine di superficie del virus vengono utilizzate come antigeni nel vaccino, in modo tale che gli anticorpi, generati dalle cellule B, possano legarsi al virus per la neutralizzazione. La deriva genetica si verifica quando la frequenza degli alleli, forme varianti di un gene, aumenta o diminuisce nel tempo. La deriva genetica può così generare una nuova popolazione geneticamente distinta da quella originale. Pertanto, è importante che durante lo sviluppo del vaccino vengano presi in considerazione anche i sotto-ceppi con diverse mutazioni per impedire che questi sfuggano al riconoscimento immunitario.

### Metodologia

In totale, 615 sequenze di SARS-CoV e SARS-CoV-2 sono state allineate per individuare possibili varianti negli epitopi della proteina spike (S), della nuclio proteina (N) e della proteina di membrana (M) nelle cellule B e T.

### Risultati

Sono state individuate dodici varianti all'interno degli epitopi delle cellule B e ventuno nelle cellule T. Tra le mutazioni identificate nelle cellule B, spicca la 23403 A>G (D614G) in uno degli epitopi della proteina spike. Un recente rapporto ha confermato l'alta prevalenza di D614G in Europa. La prima variante è stata osservata in un paziente tedesco il 28 gennaio, successivamente è stata rilevata in un campione di Wuhan il 7 febbraio. Non è chiaro se la variante sia emersa in Cina e diffusa in Europa o se questa sia emersa indipendentemente in Cina ed Europa. Sebbene un singolo cambiamento amminoacidico può non influire sul legame con gli anticorpi, una nuova mutazione nello stesso epitopo potrebbe emergere con l'evoluzione del virus. In effetti, è stata osservata una seconda mutazione (V615L), suggerendo che una seconda o una terza variazione potrebbe verificarsi nello stesso epitopo, rendendolo così non riconoscibile da parte del sistema immunitario. Pertanto, è indispensabile che le varianti attualmente conosciute di COVID-19, così come quelle future, vengono considerate nella progettazione di un vaccino.

### Rilevanza

L'alta prevalenza di D614G nella popolazione europea potrebbe causare una deriva genetica, generando una sotto-popolazione di virus che potrebbero eludere il sistema immunitario. Pertanto, saranno necessari metodi innovativi per la progettazione di un vaccino universale capace di contrastare tale deriva ed evitare così la sua riformulazione per ciascun sotto-ceppo.

Scheda redatta da:

Roberto Delogu, CN CF ISS

il 7 maggio 2020

Qiang Gao et al., *Science* 06 May 2020: eabc1932

## Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS

<http://DOI:10.1126/science.abc1932>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Una ottima proposta di questo studio per lo sviluppo di una produzione su scala pilota di un candidato al vaccino contro il virus SARS-CoV-2 inattivato purificato (PiCoVacc), che ha indotto anticorpi neutralizzanti specifici per SARS-CoV-2 in topi, ratti e primati non umani.

### Metodologia

Per sviluppare modelli di neutralizzazione preclinica in vitro e modelli di sfida per un candidato vaccino SARS-CoV-2, sono stati isolati i ceppi SARS-CoV-2 dai campioni di liquido di lavaggio broncoalveolare (BALF) di 11 pazienti ospedalizzati (inclusi 5 pazienti in terapia intensiva), tra di cui 5 dalla Cina, 3 dall'Italia, 1 dalla Svizzera, 1 dal Regno Unito e 1 dalla Spagna. Sono state valutate l'immunogenicità e l'efficacia protettiva di PiCoVacc nei macachi rhesus (*Macaca mulatta*), una specie di primati non umani che mostra una malattia simile a COVID-19 causata dall'infezione SARS-CoV-2.

### Risultati

La "tempesta di citochine" indotta da eccessive risposte delle cellule T ha dimostrato di accentuare la patogenesi di COVID19. Pertanto, le risposte delle cellule T suscitate da qualsiasi vaccino (i) SARS-CoV-2 devono essere ben controllate per evitare l'immunopatologia. In questo contesto, è stata valutata sistematicamente la sicurezza di PiCoVacc nei macachi registrando una serie di osservazioni cliniche e indici biologici. Due gruppi di macachi (n = 10) sono stati immunizzati mediante iniezione intramuscolare con dosi basse (1,5 µg) o alte (6 µg) e altri due gruppi di macachi (n = 10) sono stati immunizzati con adiuvante (sham) e soluzione fisiologica (placebo) per tre volte al giorno 0, 7 e 14 punti temporali. Né la febbre né la perdita di peso sono state osservate in alcun macaco dopo l'immunizzazione di PiCoVacc e l'appetito e lo stato mentale di tutti gli animali sono rimasti normali. Le analisi ematologiche e biochimiche, inclusi esami del sangue biochimici, percentuale di sottogruppo di linfociti (CD3 +, CD4 + e CD8 +) e citochine chiave (TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-6) non hanno mostrato notevoli cambiamenti nei gruppi vaccinati rispetto ai gruppi sham e placebo. Inoltre, le valutazioni istopatologiche di vari organi, inclusi polmone, cuore, milza, fegato, reni e cervello, dai 4 gruppi al giorno 29 hanno dimostrato che PiCoVacc non ha causato alcuna patologia notevole nei macachi.

### Rilevanza

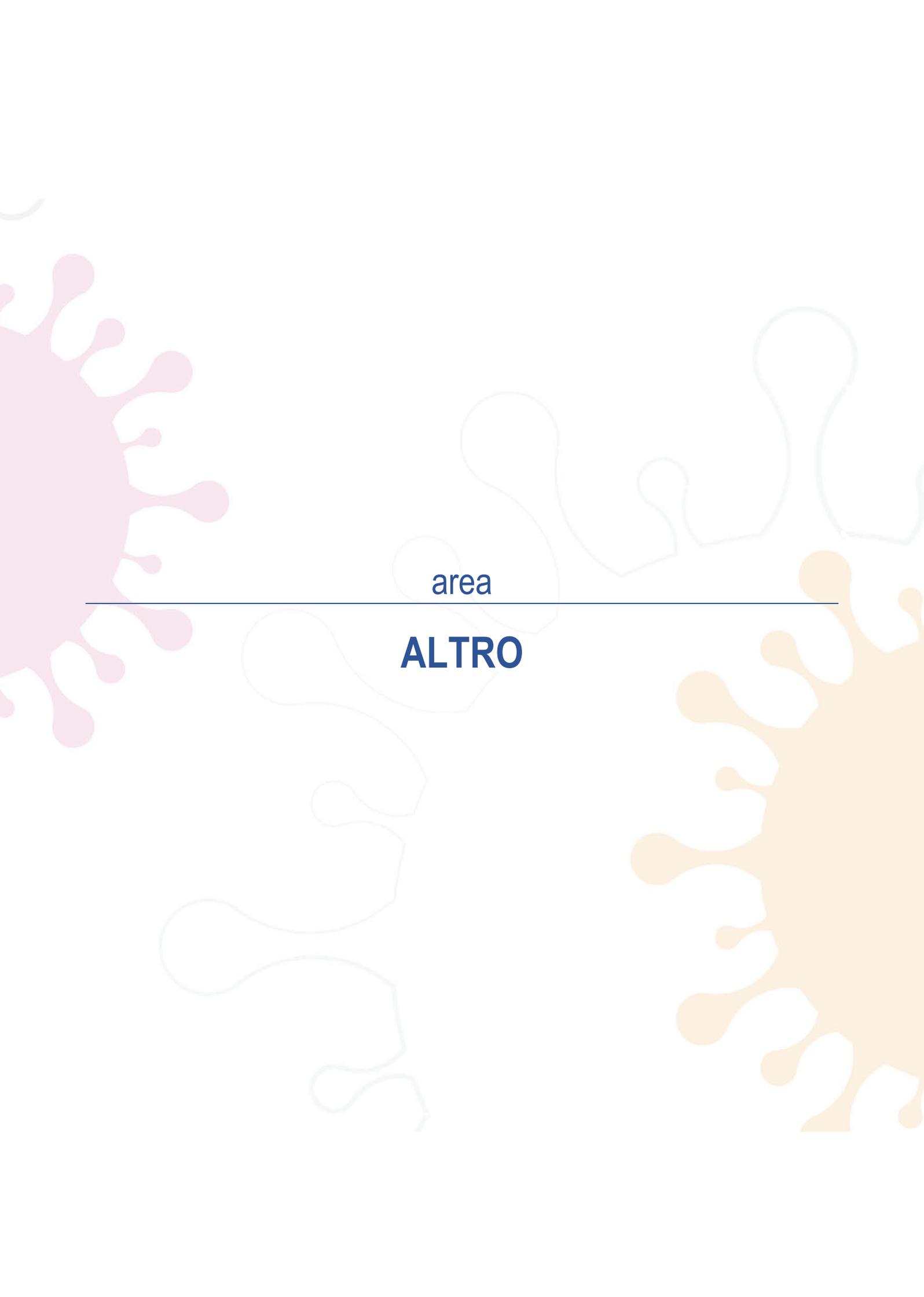
I risultati di questo studio suggeriscono un percorso in avanti per lo sviluppo clinico dei vaccini SARS-CoV-2 per l'uso nell'uomo. Gli studi clinici sulle fasi I, II e III con PiCoVacc, così come altri candidati al vaccino SARS-CoV-2, dovrebbero iniziare entro la fine dell'anno.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 7 maggio 2020



The background features three stylized virus particles. One is a solid pink shape on the left with several rounded protrusions. Another is a solid orange shape on the right, also with rounded protrusions. A third is a light green outline of a virus particle in the center, with a more complex, irregular shape and several rounded protrusions.

area

---

**ALTRO**



Abbott TR, Dhamdhare G et al., *Cell*, Advanced Search PMID 32353252

## Development of CRISPR as an Antiviral Strategy to Combat SARS-CoV-2 and Influenza

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.020>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Obiettivo di questo lavoro è lo sviluppo di un sistema CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) utilizzabile come strategia antivirale contro COVID-19 e Influenza.

### Metodologia

Questo lavoro è basato sulla costruzione ad hoc di un sistema ad attività endonucleasica CRISPR-Cas13d (denominato PAC-MAN) capace di includere crRNAs codificanti per regioni altamente conservate di proteine funzionali (polimerasi, enzima responsabile della replicazione) e strutturali (nucleocapside) di SARS-CoV-2, del virus dell'influenza A (IAV) e potenzialmente anche di SARS-CoV e MERS-CoV. Tale sistema è stato successivamente utilizzato per verificare, tramite varie metodiche, se fosse in grado di determinare la degradazione degli RNA genomici e così l'inibizione dell'espressione dei rispettivi geni virali.

### Risultati

Una volta costruito il sistema, i primi esperimenti effettuati hanno consentito di verificare che, a fronte di un disegno appropriato di crRNAs, il sistema Cas13d PAC-MAN è in grado di inibire le funzioni e la replicazione di SARS-CoV-2 in cellule epiteliali polmonari degradando in modo efficace il filamento genomico a RNA. Una ulteriore dimostrazione della validità del sistema è stata successivamente ottenuta tramite indagini condotte sul virus H1N1 della IAV, che infetta cellule del tratto respiratorio in modo simile a SARS-Cov-2. Anche in questo caso è stato verificato che Cas13d PAC-MAN era in grado di ridurre il carico virale di H1N1 in cellule dell'epitelio polmonare. Infine, tramite indagini bioinformatiche si è osservato che un sistema PAC-MAN che ha come bersaglio un numero minimo di 6 crRNA comuni a SARS, MERS e COVID-19, può rappresentare una buona strategia di inibizione di più coronavirus.

### Rilevanza

Gli esperimenti condotti rappresentano gli step preliminari volti 1) all'identificazione di sequenze virali altamente conservate utili come bersaglio terapeutico, e 2) alla messa a punto di una strategia terapeutica mirata all'inibizione della replicazione di SARS-CoV-2 e all'assemblaggio delle sue componenti. Tuttavia il sistema, anche se molto promettente, mostra varie limitazioni (ad es. metodo di somministrazione in vivo e funzionalità elevata solo se il sistema è espresso in un consistente numero di cellule). Se queste problematiche potranno essere superate, la strategia genetica PAC-MAN potrebbe avere benefici superiori ai vaccini tradizionali. Infatti, tramite la degradazione di sequenze conservate, fondamentali per la replicazione e la funzionalità, questo sistema potrebbe contrastare anche l'escape determinata dalla capacità del virus di mutare.

Scheda redatta da:

Elena Toschi, CORI ISS

il 6 maggio 2020

Viglione G, *Nature*, published April 28, 2020

### As lockdowns lift, new hazards lurk in the water

<http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01286-9>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

La news fornisce alcune considerazioni relative a pericoli chimici e microbiologici che potrebbero insorgere a causa di stagnazione nelle reti idriche in edifici soggetti a chiusura durante il *lockdown*, e delle raccomandazioni su come procedere alla riapertura di uffici, palestre, ristoranti e scuole garantendo agli utenti la sicurezza delle reti idriche interne.

#### Metodologia

Vengono riportati in sintesi i risultati di alcuni studi in cui sono stati indagati i complessi meccanismi chimici e biologici che si verificano all'interno di sistemi idrici di alcuni edifici (tra cui palestre, laboratori e residenze nei complessi universitari) soggetti a riduzione dei flussi (stagnazione) al fine di scongiurare da parte degli utenti rischi derivanti dall'esposizione a metalli e a *Legionella* che potrebbero essere rilasciati dalle tubature alla riapertura degli edifici.

#### Risultati

La prima osservazione riportata è l'assenza di disinfettante residuo, dopo circa un mese di chiusura, in tutti i campioni d'acqua raccolti. Gli studi si sono focalizzati sull'evoluzione della composizione della comunità microbica all'interno delle reti soggette a stagnazione. L'interesse maggiore è stato quello relativo al rischio di contrarre Legionellosi (o Malattia del Legionario), un'infezione polmonare causata da un batterio appartenente al genere *Legionella*, che potrebbe diffondersi proprio nelle condizioni descritte. Si sottolinea, inoltre, come soggetti possibilmente vulnerabili a COVID-19 potrebbero anche essere soggetti ad infezioni polmonari indotte da patogeni quali *Legionella*. Al fine di prevenire tali rischi negli edifici, vista anche la mancanza di omogeneità della qualità dell'acqua all'interno di uno stesso edificio, uno studio suggerisce di far fluire l'acqua per almeno 5-10 minuti, un altro raccomanda un flussaggio di almeno un giorno. In ogni caso le operazioni di flussaggio dovranno essere condotte da personale provvisto di DPI al fine di tenere sotto controllo potenziali infezioni provocate da patogeni.

#### Rilevanza

La news evidenzia come l'emergenza sanitaria in corso offra la possibilità di indagare in maniera irripetibile sia gli aspetti chimici che microbiologici dei sistemi idrici degli edifici soggetti a stagnazione al fine di affrontare al meglio, grazie alle conoscenze acquisite, eventuali e futuri scenari di rischio.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 6 maggio 2020

Barcelo D, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, published May 5, 2020

**Environmental and Health Perspective for COVID-19 outbreak: Meteorology and air quality influence, sewage epidemiology indicator, hospitals disinfection, drug therapies and recommendations**

<https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104006>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Opinion paper

### Obiettivo

L'opinion paper riassume le informazioni di letteratura, ad oggi disponibili, su COVID-19 in ambito sanitario ed ambientale quali: fattori ambientali e qualità dell'aria correlata con il numero di infezioni, acque reflue come strumento di sorveglianza epidemiologica, procedure di disinfezione ospedaliera comprese nuove tecnologie sostenibili per l'ambiente e terapie attualmente utilizzate in assenza di vaccino.

### Metodologia

Non sono riportati i criteri di ricerca bibliografica e selezione dei lavori, né le banche dati consultate.

### Risultati

Per quanto concerne i fattori meteorologici, la quasi totalità dei lavori citati afferma che l'aumento di temperatura e umidità sono correlati ad una diminuzione dei casi di decessi per COVID-19. Inoltre, due lavori condotti in Nord Italia riportano l'associazione tra qualità dell'aria ed infezioni. In particolare in questa area geografica si registrano abitualmente elevati valori di inquinanti quali PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, O<sub>3</sub>, SO e NO<sub>2</sub> che potrebbero essere associati (soprattutto l'elevata concentrazione di NO<sub>2</sub>) al maggior numero di decessi riscontrati. A Taiwan, in un contesto simile, sono, invece, riportate conclusioni contrarie. Un altro lavoro, sulla base dell'andamento dei casi di influenza negli ultimi 4 anni in Olanda, ipotizza che, a partire dal mese di maggio, analogamente a quanto osservato per i virus influenzali e para-inflenzali, si potrebbe assistere ad una diminuzione della circolazione del virus responsabile di COVID-19. Vengono inoltre riportati i casi di ritrovamento di genoma virale in reflui in Olanda, Australia e Francia. Si sottolinea come il controllo delle acque reflue dei centri urbani possa rappresentare uno strumento molto efficace per rilevare precocemente la presenza di infezioni nella popolazione. Vengono inoltre riportate alcune tecnologie di disinfezione sostenibili dal punto di vista ambientale in ambito ospedaliero (per respiratori, ambienti e DPI) quali perossido di idrogeno vaporizzato (VHP), irraggiamento UV e disinfezione fotocatalitica. Viene inoltre riportato che in Cina, durante l'epidemia, gli ambienti e le superfici ospedaliere venivano disinfettati anche quattro volte al giorno, con disinfettante contenente 2000 mg/l di cloro per non meno di 30 minuti. Sono inoltre elencate le terapie attualmente in uso per contrastare l'infezione quali cloroquina e idrossicloroquina, Lopinavir, Remdesivir, Favipiravir, Azitromicina, agenti immunomodulanti, plasma di pazienti guariti da COVID-19 e FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei).

### Rilevanza

Il documento si propone di riassumere, non solo per il mondo scientifico, ma anche per la popolazione generale con finalità divulgativa, numerose informazioni disponibili sulla diffusione del virus SARS-CoV-2 e della relativa infezione (COVID-19). Si ribadiscono le raccomandazioni sul frequente lavaggio delle mani e il corretto utilizzo di DPI da parte degli addetti di diversi settori (personale degli impianti di depurazione, operatori sanitari) come strumento di prevenzione per ridurre i rischi di esposizione professionale.

Scheda redatta da:

Daniela Mattei, DAMSA ISS

il 9 maggio 2020

Richard Horton *The Lancet* may 9, 2020

**Offline: Independent science advice for COVID-19 - at last**

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31098-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31098-9)

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

Segnalare la costituzione di un Comitato Consultivo Emergenza COVID-19 “Ombra” rispetto a quello ufficiale governativo nel Regno Unito.

Periodo: maggio 2020, Area geografica: Regno Unito

## Metodologia

Viene descritta la situazione in Regno Unito, dove al comitato consultivo ufficiale per la gestione dell'emergenza COVID-19 di nomina governativa - SAGE -, composto principalmente da membri dell'esecutivo, è stato contrapposto un comitato “ombra” indipendente, con lo scopo di chiarire un punto: “L'obiettivo del governo è quello di sopprimere l'infezione o di gestirla?” Il SAGE ufficialmente costituito ha visto crollare la sua reputazione negli ultimi 3 mesi di attività, principalmente per un difetto di trasparenza riguardo alla sua composizione e ai suoi atti. In netto contrasto, il SAGE “ombra” non governativo ha reso nota la sua composizione prima di tenere il suo primo incontro, diffuso tramite il canale youtube. Il SAGE “ombra” risulta più multidisciplinare e bilanciato in termini di pari-opportunità e ha dato subito al pubblico la ragione della complessità dei provvedimenti da prendere per rimuovere il *lockdown* nel Regno Unito.

## Risultati

Il SAGE “Ombra” ha posto i seguenti punti in discussione: a) sostegno finanziario ai gruppi etnici più colpiti dalla pandemia; b) rafforzamento della assistenza sociale e della medicina di comunità; c) preparedness per le persone più fragili, compresi i posti in terapia intensiva; d) politiche di controllo alle frontiere; e) mitigare l'enfasi sui vaccini, come bacchetta magica, vista la difficile disponibilità nel breve-medio periodo. Il giorno successivo alla costituzione del SAGE “Ombra” il governo ha pubblicato la lista dei membri del SAGE Ufficiale. Al momento non è dato sapere l'evoluzione del confronto tra i due Comitati. Nello stile delle democrazie bipartitiche, l'opposizione presenta il suo governo “ombra” in contrapposizione al governo ufficiale: un atteggiamento anche basato su proposte costruttive e possibili punti di convergenza.

## Rilevanza

Nel contesto dell'adozione di interventi non farmacologici da parte della popolazione per limitare la diffusione pandemica, a fronte di sacrifici economici e di libertà individuale, la credibilità, senso di responsabilità e trasparenza del processo decisionale è qualificante.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS il 9 maggio 2020