

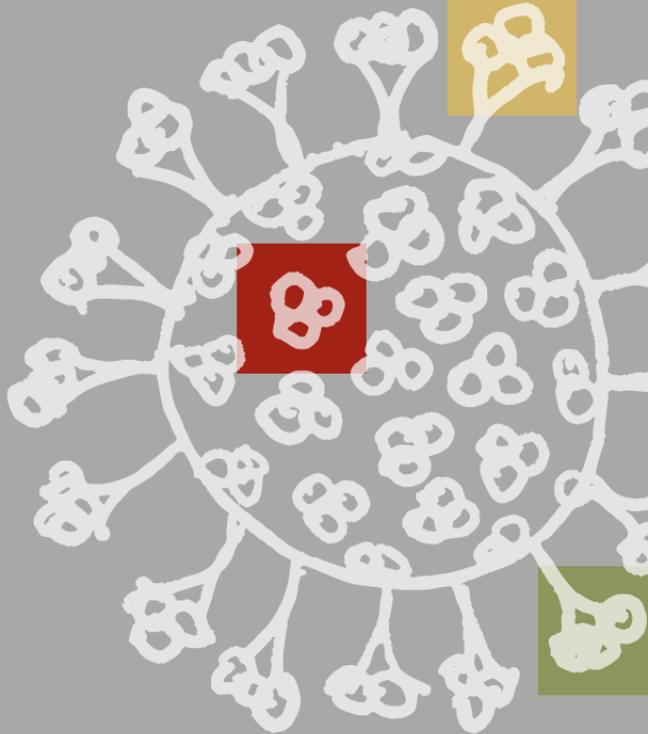


*Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann*

# COVID REFERENCE

ITA | 2020.1

*www.CovidReference.com*



  
STEINHÄUSER  
VERLAG

Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann  
COVID Reference  
[www.CovidReference.com](http://www.CovidReference.com)  
Edizione 2020~1  
9 aprile 2020

**Contributori:**  
**Nicola Desogus**  
**Alberto Desogus**

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

Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann

# COVID Reference

[www.CovidReference.com](http://www.CovidReference.com)

Edizione 2020~1

Steinhäuser Verlag

**Bernd Sebastian Kamps, M.D.**

[www.Amedeo.com](http://www.Amedeo.com)

**Christian Hoffmann, M.D.**

Infektionsmedizinisches Centrum

Hamburg MVZ PartG (ICH)

ICH Stadtmitte

Glockengiesserwall 1

20095 Hamburg

[researchgate.net/profile/Christian\\_Hoffmann8](https://researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8)

**Disconoscimento**

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

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

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

© 2020 by Steinhäuser Verlag

ISBN: 978-3-942687-44-7

CR\_PT 2020.1.02 – 9 aprile 2020

## Prefazione

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

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

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

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

Nei prossimi mesi, Covid Reference presenterà aggiornamenti su base settimanale e racconterà i dati scientifici nel modo più coerente possibile.

Ricorda [Science Magazine](#). Non è divertente.

[Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann](#)

29 de março de 2020

## Collaboratori

### **Thomas Kamradt, M.D.**

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

## Task Force di Traduzione

*Tutti i collaboratori sono volontari e non retribuiti*

**Alberto Desogus** (Italian)

*Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari*

**Anisha Gualani Gualani** (Spanish)

*Medical student, Universidad de Sevilla-US*

**Bruno Giroux** (French)

*M. D.*

**Georges Mion** (French)

*Professor, M. D.*

*Service d'anesthésie réanimation*

*Hôpital Cochin Paris*

**Joana Catarina Ferreira Da Silva** (Portuguese)

*Medical student, University of Lisbon*

**Nicola Desogus** (Italian)

*Neurosurgeon, Brotzu Hospital, Cagliari*

**Sara Mateus Mahomed** (Portuguese)

*Medical student, University of Lisbon*

**Ulf Lüdeke** (German)

*Journalist, [www.SardinienIntim.com](http://www.SardinienIntim.com)*

**N. N.** (Chinese)

# Editing

**Attilio Baghino**

*Cover editor*



# Contenuto

1. Timeline 15
2. Epidemiologia 31
  - Trasmissione 31
  - La Pandemia 35
  - Risultati 39
  - Nel Mondo 44
  - Bibliografia 46
3. Immunologia di SARS-CoV-2 51
  - Anticorpi protettivi 51
  - Risposta immunitaria cellulare 52
  - Anticorpi *disease-enhancing* indotti da vaccino 52
4. Diagnosi 55
5. Manifestazione Clinica 57
  - Sintomi e risultati 57
  - Casi asintomatici 63
  - Classificazione clinica 63
  - Risultati 65
  - Prospettive 69
  - Bibliografia 70

6. Terapia 73
  1. Inibitori della sintesi dell'RNA virale 75
  2. Inibitori di ingresso 80
  3. Immunomodulatori e altre terapie immunitarie 84Conclusione 88  
Bibliografia 90
7. Severe COVID-19 99
8. Comorbidities / Special Populations 101

Una versione cartacea sarà presto disponibile.



# 1. Timeline

## Giovedì 12 dicembre

A Wuhan, funzionari sanitari iniziano a studiare i pazienti con polmonite virale. Alla fine scoprono che la maggior parte dei pazienti ha in comune visite al mercato all'ingrosso di frutti di mare di Wuhan. Il mercato è noto per essere un centro di vendita di pollame, pipistrelli, serpenti e altri animali selvatici.

## Lunedì 30 dicembre 2019

Li Wenliang ([en.wikipedia.org/wiki/Li\\_Wenliang](https://en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang)), un oculista di 34 anni di Wuhan, pubblica un messaggio su un gruppo WeChat che avvisa i colleghi medici di una nuova malattia coronavirus nel suo ospedale alla fine di dicembre. Scrive che sette pazienti hanno sintomi simili alla SARS e sono in quarantena. Li chiede ai suoi amici di informare le loro famiglie e consiglia ai suoi colleghi di indossare l'equipaggiamento protettivo.

## Martedì 31 dicembre 2019

La polizia di Wuhan annuncia che stanno indagando su otto persone per aver diffuso voci su un nuovo focolaio di malattie infettive (vedi 30 dicembre).

La Commissione Sanitaria Municipale di Wuhan riferisce di 27 pazienti con polmonite virale e una storia di esposizione al mercato all'ingrosso di frutti di mare di Wuhan. Sette pazienti sono gravemente malati. Le manifestazioni cliniche dei casi erano principalmente febbre, alcuni pazienti avevano difficoltà a respirare e le radiografie del torace mostravano lesioni infiltrative polmonari bilaterali. Il rapporto afferma che la "malattia è prevenibile e controllabile". L'OMS è informato.

<http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>

## **Giovedì 1 gennaio**

Il mercato all'ingrosso di frutti di mare di Wuhan è chiuso.

## **Venerdì 3 gennaio**

Li Wenliang viene convocato in un ufficio di pubblica sicurezza locale a Wuhan per “aver diffuso false informazioni”. Li è costretto a firmare un documento in cui ammette di aver fatto “commenti falsi” e “alterato l'ordine sociale”. Li firma una dichiarazione in cui accetta di non discutere ulteriormente della malattia.

Sul social network Weibo, la polizia di Wuhan afferma di aver intrapreso un'azione legale contro le persone che “hanno pubblicato e condiviso informazioni in rete”, “causando un impatto negativo sulla società”. Il giorno seguente, le informazioni vengono riprese da CCTV, la televisione di stato. La CCTV non specifica che le otto persone accusate di “diffondere false informazioni” siano medici.

## **Domenica 5 gennaio**

L'OMS avverte che 44 pazienti con polmonite di eziologia sconosciuta sono stati segnalati dalle autorità nazionali in Cina. Dei 44 casi segnalati, 11 sono gravemente malati mentre i restanti 33 pazienti sono in condizioni stabili. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>

## **Martedì 7 gennaio**

Funzionari cinesi annunciano di aver identificato un nuovo coronavirus (CoV) da pazienti a Wuhan (pre-pubblicato 17 giorni dopo: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). I coronavirus sono un gruppo di virus che causano malattie nei mammiferi e negli uccelli. Nell'uomo, i coronavirus più comuni (HCoV-229E, -

NL63, -OC43 e -HKU1) circolano continuamente nella popolazione umana; causano raffreddori, a volte associati a febbre e mal di gola, principalmente in inverno e all'inizio della primavera. Questi virus si diffondono inalando le goccioline generate quando le persone infette tossiscono o starnutiscono, o toccando una superficie dove atterrano queste goccioline e quindi toccando il proprio viso.

### **Domenica 12 gennaio**

La sequenza genetica del nuovo coronavirus è stata resa disponibile all'OMS. I laboratori di diversi paesi iniziano a produrre test diagnostici specifici attraverso PCR. (Il governo cinese riferisce che non ci sono prove chiare che il virus passi facilmente da persona a persona.)

Due giorni dopo aver iniziato a tossire, Li Wenliang (vedi 30 dicembre) è ricoverato in ospedale. Gli verrà successivamente diagnosticata la COVID.

### **Lunedì 13 gennaio**

La Thailandia riporta il primo caso al di fuori della Cina, una donna che era arrivata da Wuhan. Giappone, Nepal, Francia, Australia, Malesia, Singapore, Corea del Sud, Vietnam, Taiwan, Thailandia e Corea del Sud riportano casi nei successivi 10 giorni.

### **Sabato 18 gennaio**

La Guida alla letteratura medica Amedeo ([www.amedeo.com](http://www.amedeo.com)) attira l'attenzione di oltre 50.000 abbonati su uno studio dell'Imperial College di Londra, *Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China*, di Imai et al. Gli autori stimano che "un totale di 1.723 casi di 2019-nCoV nella città di Wuhan (IC 95%: 427 - 4.471) hanno manifestato sintomi

entro il 12 gennaio 2020”. Ufficialmente, solo 41 casi sono stati segnalati entro il 16 gennaio.

## **Lunedì 20 gennaio**

La Cina riporta tre morti e oltre 200 infezioni. I casi vengono ora diagnosticati anche al di fuori della provincia di Hubei (Pechino, Shanghai e Shenzhen). I paesi asiatici iniziano a introdurre screening obbligatori negli aeroporti di tutti gli arrivi da aree ad alto rischio della Cina.

## **Giovedì 23 gennaio**

Con una mossa audace e senza precedenti, il governo cinese mette in quarantena milioni di persone. Nulla di simile è mai stato fatto nella storia umana. Nessuno sa quanto sarà efficace. Tutti gli eventi per il nuovo anno lunare (a partire dal 25 gennaio) vengono cancellati.

L'OMS dichiara che l'epidemia non costituisce ancora un'emergenza pubblica di interesse internazionale in quanto non vi sono “prove” della diffusione del virus al di fuori della Cina.

## **Venerdì 24 gennaio**

Sono stati diagnosticati almeno 830 casi in nove paesi: Cina, Giappone, Thailandia, Corea del Sud, Singapore, Vietnam, Taiwan, Nepal e Stati Uniti.

Zhu et al. pubblicano il loro rapporto completo sull'isolamento di un nuovo coronavirus diverso da MERS-CoV e SARS-CoV (testo completo: [doi.org/10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)). Descrivono saggi sensibili per rilevare l'RNA virale nei campioni clinici.

Wang et al. pubblicano le caratteristiche cliniche di 41 pazienti (full-text: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)).

Chan et al. descrivono un focolaio familiare di polmonite associato al nuovo coronavirus del 2019 che indica la

trasmissione da persona a persona (testo completo: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)).

## **Sabato 25 gennaio**

Il governo cinese impone restrizioni di viaggio in più città della regione dell'Hubei. Il numero di persone colpite dalle misure di quarantena è pari a 56 milioni.

Hong Kong dichiara lo stato d'emergenza. Le celebrazioni del nuovo anno vengono cancellate e i collegamenti con la Cina continentale sono limitati.

## **Giovedì 30 gennaio**

L'OMS dichiara il coronavirus un'emergenza globale. Nel frattempo, la Cina riporta 7.711 casi e 170 morti. Il virus si è ora diffuso in tutte le province cinesi.

## **Venerdì 31 gennaio**

Li Wenliang pubblica la sua esperienza con la stazione di polizia di Wuhan (vedi 3 gennaio) con la lettera di ammonimento sui social media. Il suo post diventa virale.

India, Filippine, Russia, Spagna, Svezia, Regno Unito, Australia, Canada, Giappone, Singapore, Stati Uniti, Emirati Arabi Uniti e Vietnam confermano i loro primi casi.

## **Domenica 2 febbraio**

La prima morte fuori dalla Cina, di un cinese di Wuhan, è stata segnalata nelle Filippine. Due giorni dopo viene segnalata un decesso a Hong Kong.

## **Giovedì 6 febbraio**

Muore Li Wenliang, che è stato punito per aver tentato di sollevare l'allarme per il coronavirus. La sua morte provoca un'esplosione di rabbia, dolore e richieste di libertà di parola: <https://www.theguardian.com/global-development/2020/feb/07/coronavirus-chinese-rage-death-whistleblower-doctor-li-wenliang>.

## **Venerdì 7 febbraio**

Hong Kong introduce pene detentive per chiunque abbia violato le regole di quarantena.

## **Lunedì 10 febbraio**

Amedeo lancia un servizio di letteratura settimanale sul Coronavirus che in seguito sarebbe stato chiamato Amedeo COVID-19.

## **Martedì 11 febbraio**

Meno di tre settimane dopo l'introduzione delle misure di quarantena di massa in Cina, il numero di casi segnalati quotidianamente inizia a calare.

L'OMS annuncia che la nuova malattia infettiva sarebbe stata chiamata COVID-19 (malattia da Coronavirus 2019).

## **Mercoledì 12 febbraio**

A bordo della nave da crociera Diamond Princess attraccata a Yokohama, in Giappone, 175 persone sono infettate dal virus. Nei giorni e nelle settimane seguenti, a bordo saranno infettate quasi 700 persone.

## **Mercoledì, 19 febbraio**

L'Iran riporta due morti per coronavirus.

Allo stadio San Siro di Milano, la squadra di calcio Atalanta di Bergamo vince la partita di Champions League contro il Valencia 4 a 1 davanti a 44.000 tifosi provenienti da Italia e Spagna. Il trasporto di massa da Bergamo a Milano e ritorno, ore di urla e i seguenti festeggiamenti in innumerevoli bar sono stati considerati da alcuni osservatori come una "bomba biologica" del coronavirus.

## **Giovedì 20 febbraio**

Un paziente di 30 anni ricoverato nel reparto di terapia intensiva (ICU) dell'ospedale di Codogno (Lodi, Lombardia, Italia) è risultato positivo per SARS-CoV-2. Nelle successive 24 ore, il numero di casi segnalati aumenterà a 36, senza collegamenti con il paziente o casi positivi precedentemente identificati. È l'inizio dell'epidemia italiana.

[jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188)

## **Domenica 23 febbraio**

Il Carnevale di Venezia si chiude presto e gli eventi sportivi sono sospesi nelle regioni italiane più colpite.

## **Lunedì 24 febbraio**

Bahreïn, Iraq, Kuwait, Afghanistan e Oman riportano i loro primi casi.

## **Martedì 25 febbraio**

Viene presentato al pubblico un rapporto di una missione congiunta di 25 esperti internazionali e cinesi. La missione ha viaggiato in diverse province cinesi. Le scoperte più importanti sono che l'epidemia cinese ha raggiunto il picco e si è placata tra

il 23 gennaio e il 2 febbraio, e in seguito è diminuita costantemente.

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

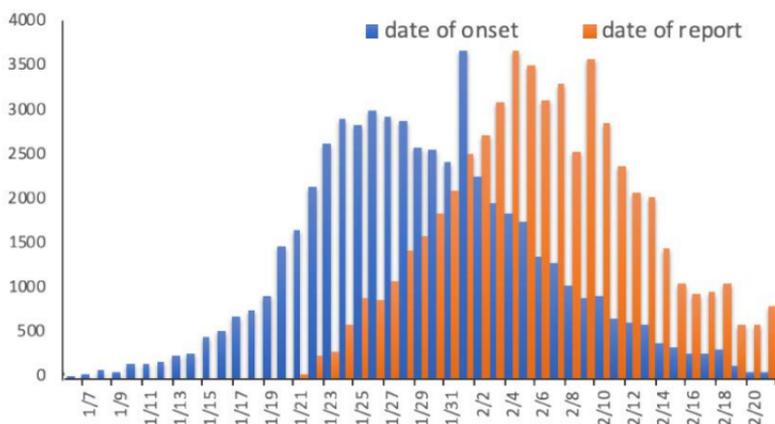


Figura 1. Casi Covid-19 in Cina, gennaio / febbraio 2020. Curve epidemiche per insorgenza dei sintomi e data del rapporto del 20 febbraio 2020 per casi COVID-19 confermati in laboratorio per tutta la Cina. Modificato dal rapporto della Missione congiunta OMS-Cina sulla malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19). 16-24 febbraio 2020. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Questa è stata la prima prova che l'uso aggressivo della quarantena ordinato dal governo cinese era la cosa giusta da fare. Sfortunatamente, i paesi europei che non hanno sperimentato l'epidemia di SARS nel 2003, avrebbero perso tempo prezioso prima di seguire l'esempio cinese.

Nelle successive 24 ore, Norvegia, Danimarca, Paesi Bassi, Irlanda del Nord, Estonia, Romania, Grecia, Georgia, Pakistan, Macedonia del Nord e Brasile segnalano i primi casi.

## **Mercoledì 26 febbraio**

Un presidente sottovaluta la minaccia della pandemia di coronavirus, *twittando*: “Fake News di basso livello.. stanno facendo tutto il possibile per far sembrare il Caronavirus [sic] cattivo quanto più possibile, compresi diffondere panico nei mercati, se possibile”.

<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m941>

Due giorni dopo, lo stesso individuo invoca la magia: “Sta per scomparire. Un giorno, come un miracolo, scomparirà.”

## **Venerdì, 28 febbraio**

Una rapida occhiata ai casi europei diagnosticati fuori dall'Italia dal 24 al 27 febbraio rivela che 31 persone su 54 (57%) hanno viaggiato di recente nel Nord Italia. Gli epidemiologi si rendono conto immediatamente che sta sorgendo una situazione insolita e informano il governo italiano.

## **Sabato 7 marzo**

I dati ufficiali mostrano che le esportazioni cinesi sono precipitate del 17,2 per cento nei primi due mesi dell'anno.

## **Domenica 8 marzo**

L'Italia impone una rigorosa quarantena a 16 milioni di persone in Lombardia e in altre 14 aree del nord.

## **Lunedì 9 marzo**

L'Italia estende rigide misure di quarantena all'intero paese per 60 milioni di persone. Dichiara il territorio italiano una "zona di sicurezza" con severe misure di quarantena. A tutte le persone viene detto di rimanere a casa a meno che non debbano uscire per un "valido motivo di lavoro o familiare". Le scuole sono chiuse

L'Iran rilascia 70.000 prigionieri a causa dell'epidemia di coronavirus nel paese.

## **Martedì 10 marzo**

Xi Jinping fa il giro della città di Wuhan e rivendica una vittoria provvisoria nella battaglia contro covid-19. Gli ultimi due dei 16 ospedali temporanei della città sono chiusi.

## **Mercoledì 11 marzo**

L'OMS dichiara l'epidemia di coronavirus una pandemia.

Tutte le scuole di Madrid e dintorni, dalle scuole materne alle università, sono chiuse per due settimane.

## **Giovedì 12 marzo**

L'Italia chiude tutti i negozi tranne i negozi di alimentari e le farmacie.

In Spagna, 70.000 persone a Igualada (regione di Barcellona) e altri tre comuni vengono messi in quarantena per almeno 14 giorni. Questa è la prima volta che la Spagna adotta misure di isolamento per interi comuni.

Emmanuel Macron, presidente francese, annuncia la chiusura di asili nido, scuole e università da lunedì 16 marzo. Emmanuel Macron, presidente francese, annuncia la chiusura di asili nido, scuole e università da lunedì 16 marzo. Dichiara: "Un principio ci

guida a definire le nostre azioni (...) è fiducia nella scienza. È ascoltare quelli che sanno.” Anche alcuni dei suoi colleghi avrebbero dovuto ascoltare.

### **Venerdì 13 marzo**

Il primo ministro di un paese ex-UE introduce la nozione di “immunità da gregge” come soluzione a ripetuti episodi futuri di epidemie di coronavirus. Il trattamento shock: accettare che il 60% della popolazione contrarrà il virus, sviluppando così un’immunità collettiva ed evitando future epidemie di coronavirus. Le cifre sono terribili. Con poco più di 66 milioni di abitanti, circa 40 milioni di persone sarebbero infette, da 4 a 6 milioni si ammalerebbero gravemente e 2 milioni richiederebbero cure intensive. Circa 400.000 britannici morirebbero. Il primo ministro prevede che “molte più famiglie perderanno i propri cari prima del tempo”.

### **Sabato 14 marzo**

Il governo spagnolo mette l’intero paese in una condizione di confinamento, dicendo a tutte le persone di restare a casa. Le eccezioni includono l’acquisto di cibo o forniture mediche, andare in ospedale, al lavoro o altre emergenze.

Il governo francese annuncia la chiusura di tutti i luoghi pubblici “non essenziali” (bar, ristoranti, caffè, cinema, discoteche) dopo mezzanotte. Solo negozi di alimentari, farmacie, banche, tabaccherie e distributori di benzina possono rimanere aperti.

### **Domenica 15 marzo**

La Francia chiama 47 milioni di elettori al sondaggio. Sia i leader del governo che quelli dell’opposizione sembrano essere a favore del mantenimento delle elezioni municipali. È questo un esempio da manuale di inaccettabile interferenza della politica di partito

con la sana gestione di un'epidemia mortale? Gli storici futuri dovranno indagare.

## Lunedì 16 marzo

**Ferguson et al.** pubblicano un nuovo studio di modellizzazione sui probabili risultati del Regno Unito e degli Stati Uniti durante la pandemia di COVID-19. In (improbabile) assenza di misure di controllo o cambiamenti spontanei nel comportamento individuale, gli autori si aspettano che si verifichi un picco di mortalità (decessi giornalieri) dopo circa 3 mesi. Ciò porterebbe l'81% della popolazione degli Stati Uniti, circa 264 milioni di persone, a contrarre la malattia. Di questi, 2,2 milioni morirebbero, compreso il 4-8% degli americani di età superiore ai 70 anni. Ancora più importante, entro la seconda settimana di aprile, la domanda di letti di terapia intensiva sarebbe 30 volte maggiore dell'offerta.

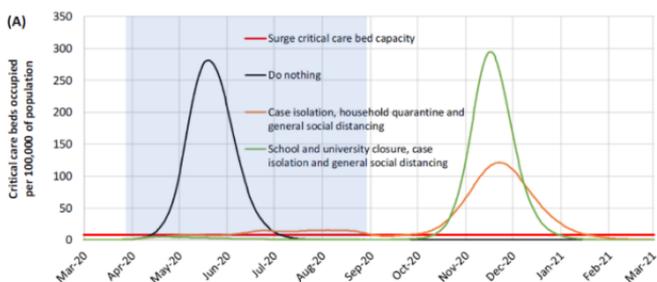


Figura 2. Impatto degli interventi non farmaceutici (NPI) per ridurre la mortalità COVID-19 e la domanda di assistenza sanitaria. (di Ferguson et al.)

Il modello analizza quindi due approcci: mitigazione e soppressione. Nello scenario di mitigazione, SARS-CoV-2 continua a diffondersi lentamente, in modo da evitare un crollo dei sistemi ospedalieri. Nello scenario di soppressione, misure di

allontanamento sociale estreme e quarantene domestiche fermerebbero la diffusione del virus. Lo studio offre anche una prospettiva al momento in cui vengono revocate le rigorose misure “Stay at home”. La prospettiva è cupa: l'epidemia rimbalzerebbe indietro.

La Francia impone rigide misure di confinamento.

## **Martedì 17 marzo**

Sette milioni di persone nella Bay Area di San Francisco hanno ricevuto l'ordine di “rifugiarsi in casa” e gli è vietato lasciare le loro case ad eccezione di “attività essenziali” (acquisto di cibo, medicine e altre necessità). La maggior parte delle aziende sono chiuse. Le eccezioni: negozi di alimentari, farmacie, ristoranti (solo per asporto e consegna), ospedali, distributori di benzina, banche.

## **Giovedì, 19 marzo**

Per la prima volta dall'inizio dell'epidemia di coronavirus, non ci sono stati nuovi casi a Wuhan e nella provincia di Hubei.

Il governatore californiano Gavin Newsom ordina a tutta la popolazione della California (40 milioni di persone) di “restare a casa”. I residenti possono lasciare le loro case solo per soddisfare le esigenze di base come acquistare cibo, andare in farmacia o dal medico, visitare i parenti, fare esercizio fisico.

## **Venerdì 20 marzo**

L'Italia riporta 6.000 nuovi casi e 627 decessi in 24 ore.

In Spagna, il confinamento a causa del coronavirus riduce il tasso di criminalità del 50%.

La Cina non segnala nuovi casi di coronavirus locale per tre giorni consecutivi. Le restrizioni sono allentate, si riprende

**vita normale.** Il mondo intero ora guarda alla Cina. Il virus si diffonderà di nuovo?

Lo stato di New York, ora il centro dell'epidemia statunitense (popolazione: 20 milioni), dichiara un blocco generale. Dalla notte della Domenica 22 marzo, le persone dovrebbero uscire di casa solo per cibo, medicine ed esercizio fisico all'aperto. Le attività essenziali (alimentari, ristoranti con asporto o consegna, farmacie e lavanderie a gettoni) rimarranno aperte. Negozi di liquori? Affari essenziali!

### **Lunedì 23 marzo**

Infine, troppo tardi per molti osservatori, il Regno Unito mette in atto misure di contenimento. Sono meno severi di quelli in Italia, Spagna e Francia.

Il cancelliere tedesco Angela Merkel si auto-quarantena dopo essere entrato in contatto con una persona che era risultata positiva al coronavirus.

### **Martedì 24 marzo**

Di tutti i casi segnalati in Spagna, il 12% è tra gli operatori sanitari.

Le Olimpiadi di Tokyo sono rinviate al 2021.

L'India ordina un blocco a livello nazionale. A livello globale, tre miliardi di persone sono ora in blocco.

### **Mercoledì 25 marzo**

Dopo settimane di severe misure di contenimento, le autorità cinesi revocano le restrizioni di viaggio nella provincia di Hubei. Per viaggiare, i residenti dovranno disporre del "Codice verde" fornito da un sistema di monitoraggio che utilizza l'app AliPay.

Una giovane di 16 anni muore nel sud di Parigi per COVID-19. Non aveva precedenti malattie.

### **Giovedì 26 marzo**

Gli Stati Uniti sono ora il paese con i casi di coronavirus più conosciuti al mondo.

SARS-CoV-2 si sta diffondendo a bordo della portaerei USS Theodore Roosevelt.

Per paura di riattivare l'epidemia, la Cina vieta alla maggior parte degli stranieri di entrare nel paese.

### **Venerdì 27 marzo**

Il primo ministro e il ministro della salute di un paese ex-UE sono risultati positivi al coronavirus.

The Lancet pubblica *COVID-19 and the NHS—“a national scandal”*.

Un articolo di McMichael et al. descrive un tasso di mortalità del 33% per i residenti con infezione da SARS-CoV-2 di una struttura di assistenza a lungo termine nella Contea di King, Washington, USA.

### **Domenica 29 marzo**

In Italia, **50 medici** sono deceduti per COVID, metà dei quali medici di famiglia.

The Guardian pubblica un articolo chiedendo se i negazionisti del coronavirus americano **“hanno il sangue nelle loro mani”**. L'epidemia di SARS-CoV-2 è il **maggior fallimento dei servizi segreti nella storia degli Stati Uniti**.



## 2. Epidemiologia

Bernd Sebastian Kamps

Nel dicembre 2019, diversi pazienti di Wuhan, Repubblica Popolare Cinese, hanno sviluppato polmonite e insufficienza respiratoria che ricordano l'epidemia di SARS nel 2003 (WMHC 2019, [www.SARSReference.com](http://www.SARSReference.com)). All'inizio di gennaio 2020, un nuovo virus è stato sviluppato da campioni di liquido di lavaggio broncoalveolare e si è scoperto che era un betacoronavirus (Zhu N 2020). Tra allora e il tempo di questo scritto (29 marzo), il virus si è diffuso in ogni angolo del mondo. Più di 700.000 casi sono stati diagnosticati, 30.000 persone sono morte. Quando leggerai questo capitolo, i numeri saranno nuovamente aumentati.

### Trasmissione

#### **Diffusione da persona a persona**

La trasmissione di coronavirus avviene per via aerea, fecale-orale o attraverso fomite. (Un fomite è qualsiasi oggetto inanimato che, se contaminato o esposto ad agenti infettivi come un virus, può trasferire una malattia a un'altra persona, ad esempio pulsanti dell'ascensore, rubinetti del bagno ecc. [Cai J 2020]). Si presume che SARS-CoV-2 si diffonda principalmente attraverso il contatto da persona a persona attraverso goccioline respiratorie generate da tosse e starnuti. Non è chiaro se e in quale misura altre vie di trasmissione siano epidemiologicamente rilevanti. Il virus potrebbe essere isolato da campioni di tazza del wc e lavandino, suggerendo che lo spargimento virale nelle feci potrebbe essere una potenziale via di trasmissione (Young 2020, Tang A 2020). La questione delle fomite è ancora più un argomento di ansia pubblica: la SARS-CoV-2 può essere diffusa attraverso una baguette francese o

articoli acquistati in un supermercato? Uno studio (van Doremalen 2020) ha dimostrato che il virus può essere rilevato come aerosol per un massimo di tre ore, fino a quattro ore su rame, fino a 24 ore su cartone e fino a due o tre giorni su plastica e acciaio inossidabile. Da qui i consigli imperativi per un lavaggio delle mani regolare e approfondito.

La trasmissione da uomo a uomo di SARS-CoV-2 è stata dimostrata in poche settimane (Chan JF 2020, Rothe 2020). Anche gli individui asintomatici possono trasmettere il virus e si ritiene che una parte sostanziale della trasmissione secondaria avvenga prima dell'inizio della malattia (Nishiura 2020).

Il virus SARS-CoV-2 è altamente contagioso, con un numero di riproduzione di base R di circa 2,5 (Chan JF 2020, Tang B 2020, Zhao S 2020) (R indica il numero medio di infezioni che un caso può generare nel corso del periodo infettivo in una popolazione non infetta.)

L'incubazione media è di circa 5 giorni (Li Q 2020, Lauer 2020). L'intervallo seriale di COVID-19 - definito come la durata del tempo tra un paziente-caso primario con insorgenza dei sintomi e un paziente-caso secondario con insorgenza dei sintomi - è stato stimato tra 5 e 7,5 giorni (Cereda 2020).

## **Diffusione nosocomiale**

La diffusione nosocomiale del virus è ben documentata e sembra alimentare l'epidemia in alcuni punti. Entro le prime 6 settimane dell'epidemia in Cina, 1.716 casi tra gli operatori sanitari sono stati confermati da test dell'acido nucleico e almeno 5 sono morti (0,3%) (Wu Z 2020). Sebbene misure di controllo delle infezioni ospedaliere appropriate possano prevenire la trasmissione nosocomiale della SARS -CoV-2 (Chen VCC 2020), coloro che lavoravano in un dipartimento ad alto rischio, con orario di servizio più lungo e igiene delle mani non ottimale dopo il

contatto con i pazienti erano tutti associati ad un aumentato rischio di infezione (Ran L 2020).

Nella epidemia precoce del Marzo 2020, circa la metà dei 200 casi in Sardegna erano tra ospedali e altri operatori sanitari, mentre alla fine di Marzo il personale medico rappresentava rispettivamente il 12% e l'8% delle infezioni spagnole e italiane segnalate. La maggior parte dei paesi europei sembra essere mal preparato per l'epidemia. Al 28 marzo, 51 medici erano morti in Italia (circa la metà dei quali medici di famiglia) e 5 in Francia.

## **Strutture di assistenza a lungo termine**

Le strutture di assistenza a lungo termine sono strutture ad alto rischio per malattie respiratorie infettive. In una struttura infermieristica specializzata nella Contea di King, Washington, USA, 167 casi di COVID-19 sono stati diagnosticati in meno di tre settimane dopo l'identificazione del primo caso: 101 residenti, 50 personale sanitario e 16 visitatori (McMichael 2020) (Tabella 1).

Tra i residenti (età media: 83 anni), la mortalità del caso è stata del 33,7%. Le condizioni croniche concomitanti includevano ipertensione, malattie cardiache, malattie renali, diabete mellito, obesità e malattie polmonari. Lo studio dimostra che, una volta introdotto in una struttura di assistenza a lungo termine, il SARS-CoV ha il potenziale per diffondersi rapidamente e ampiamente.

**Tabella 1.** COVID in una struttura di assistenza a lungo termine

|   | Residenti<br>(N = 101) | Personale<br>sanitario<br>(N = 50) | Visitatori<br>(N = 16) |
|---|------------------------|------------------------------------|------------------------|
| Età mediana<br>(intervallo)             | 83 (51-100)            | 43.5 (21-79)                       | 62.5 (52-88)           |
| Femmina (%)                             | 68.3                   | 76                                 | 31.2                   |
| Ricoverato (%)                          | 54.5                   | 6.0                                | 50.0                   |
| Deceduto (%)                            | 33.7                   | 0                                  | 6.2                    |
| Condizioni croniche<br>concomitanti (%) |                        |                                    |                        |
| Ipertensione                            | 67.3                   | 8.0                                | 12.5                   |
| Malattia cardiaca                       | 60.4                   | 8.0                                | 18.8                   |
| Malattia renale                         | 40.6                   | 0                                  | 12.5                   |
| Diabete mellito                         | 31.7                   | 10.0                               | 6.2                    |
| L'obesità                               | 30.7                   | 6.0                                | 18.8                   |
| Malattia polmonare                      | 31.7                   | 4.0                                | 12.5                   |

## Navi da crociera

Le navi da crociera trasportano un gran numero di persone in spazi ristretti. Il 3 febbraio 2020 sono stati segnalati 10 casi di COVID-19 sulla nave da crociera Diamond Princess. Entro 24 ore, i passeggeri malati furono isolati e rimossi dalla nave e il resto dei passeggeri messi in quarantena. Nel tempo, oltre 700 su 3.700 passeggeri e membri dell'equipaggio sono risultati positivi (~20%). Uno studio ha suggerito che senza interventi 2.920 individui su 3.700 (79%) sarebbero stati infettati (Rocklov 2020). Lo studio ha anche mostrato che un'evacuazione precoce di tutti i passeggeri il 3 febbraio sarebbe stata associata a solo 76 infetti. Oggi, tutte le navi da crociera sono inattive nei porti di tutto il mondo e affrontano un futuro incerto. Spedire molte persone da un luogo all'altro potrebbe non essere un modello commerciale praticabile per gli anni a venire.

## La Pandemia

L'epidemia di COVID-19 è iniziata a Wuhan, nella provincia di Hubei, in Cina, e si è diffusa in 30 giorni dall'Hubei al resto della Cina continentale, ai paesi vicini (in particolare, Corea del Sud, Hong Kong e Singapore) e ad ovest verso l'Iran, l'Europa e il continente americano. I primi importanti focolai si sono verificati in regioni con inverni freddi (Wuhan, Iran, Nord Italia).

### Cina

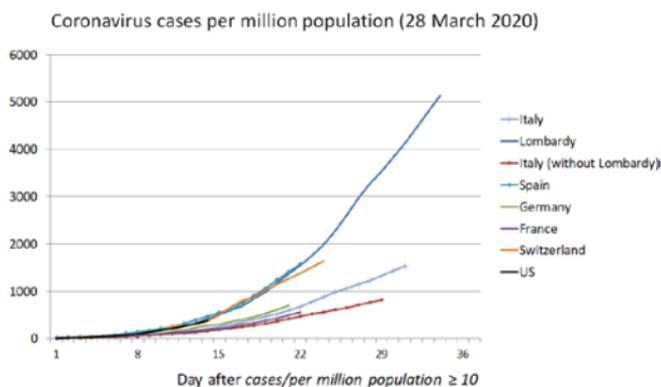
La diffusione a livello nazionale in tutte le province nel Gennaio 2020 è stata favorita dai viaggiatori in partenza da Wuhan prima del Festival di primavera cinese (Zhong P 2020). In uno studio sui casi segnalati fino all'11 Febbraio, tra 44.672 casi confermati, la maggior parte era di età compresa tra 30 e 79 anni (86,6%), diagnosticata in Hubei (74,7%) e considerata lieve (80,9%) (Wu 2020). Un totale di 1.023 decessi si è verificato tra i casi confermati per un tasso di mortalità globale del 2,3%.

### Lombardia ed Europa

L'Italia è stata la prima nazione europea colpita dalla pandemia. L'analisi completa del genoma degli isolati SARS-CoV-2 suggerisce che il virus sia stato introdotto in più occasioni (Giovanetti 2020). Sebbene il primo caso locale sia stato diagnosticato solo il 20 gennaio, la velocità dell'epidemia suggerisce anche che il virus circolava da settimane. I medici milanesi ricordano di aver osservato inusuali frequenti casi di polmonite già a metà gennaio (Dario Barone, comunicazione personale).

La Figura 1 mostra il numero di casi di coronavirus per milione di abitanti. Il giorno 1 dell'asse x riflette il primo giorno di casi per milione di abitanti  $> = 10$  (Tabella 2). I dati suggeriscono che le epidemie in Spagna, Francia e Germania sono in ritardo

rispetto all'Italia di circa 10 giorni. La Figura 2 ingrandisce il 20% inferiore della Figura 1. Sembrerebbe che nessun paese verrà risparmiato.

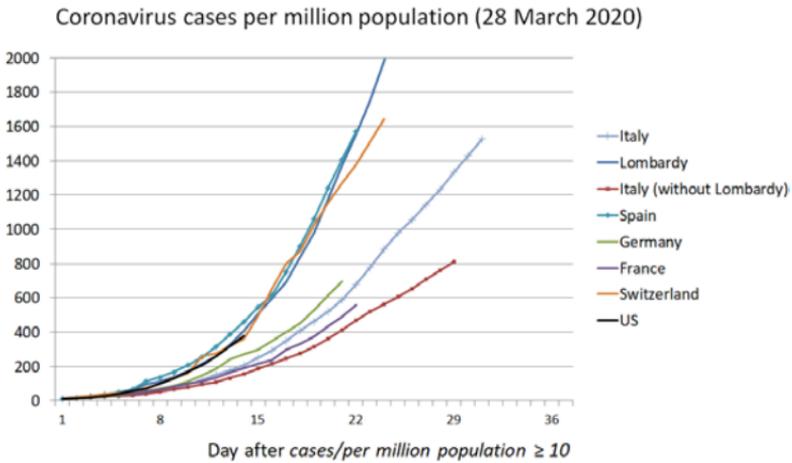


**Figura 1.** Casi di coronavirus (per milione di popolazione) in Italia, Spagna, Germania, Francia e Svizzera. I dati italiani sono ulteriormente suddivisi in Lombardia e senza Lombardia.

Fonte: Robert-Koch-Institute, worldometers.info, Johns Hopkins CSSE

**Tabella 2.** Giorno 1: casi  $\geq 10$  per milione di abitanti

| Regione / Paese               | Giorno 1           | Casi | Casi / milioni |
|-------------------------------|--------------------|------|----------------|
| Lombardia                     | <b>24 February</b> | 126  | 12.6           |
| Italia<br>(without Lombardia) | <b>29 February</b> | 500  | 10.0           |
| Italia                        | <b>27 February</b> | 650  | 10.7           |
| Francia                       | <b>7 March</b>     | 949  | 14.2           |
| Spagna                        | <b>8 March</b>     | 673  | 14.4           |
| Germania                      | <b>8 March</b>     | 847  | 10.2           |
| Svizzera                      | <b>9 March</b>     | 102  | 11.9           |
| Stati Uniti                   | <b>15 March</b>    | 3553 | 10.8           |



**Figura 2.** Come la figura 1, ma l'asse y è tagliato a 2000.

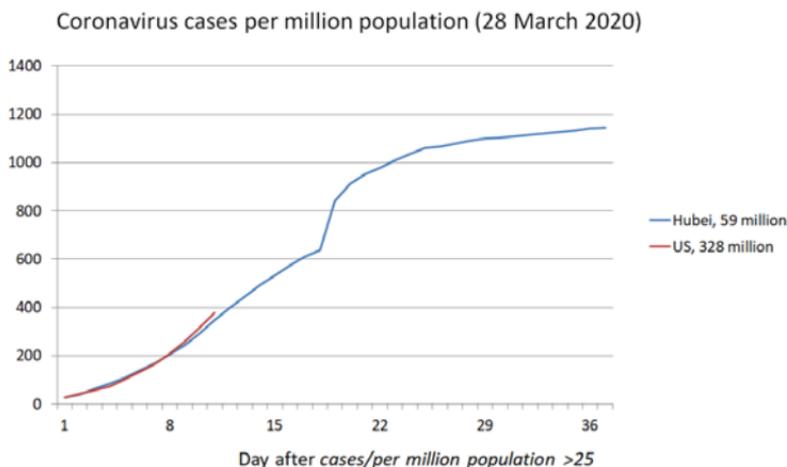
Non è ancora spiegato perché l'epidemia abbia preso una svolta così drammatica nella parte settentrionale dell'Italia, in particolare in Lombardia, mentre altre aree, in particolare le province del sud, sono relativamente risparmiate. Un evento di super-diffusione potrebbe essere stato il match di Champions League tra Atalanta (Bergamo) e Valencia il 19 febbraio allo stadio San Siro di Milano. Quarantaquattromila fan provenienti da Italia e Spagna hanno visto la vittoria per 4 a 1 della squadra italiana. Il trasporto di massa da Bergamo a Milano e ritorno, ore di urla e le seguenti festeggiamenti in innumerevoli bar sono stati considerati da alcuni osservatori come una "bomba biologica" del coronavirus. Una spiegazione più scientifica è che SARS-CoV-2 circolava nel Nord Italia già dal 1° gennaio 2020 (Cereda 2020) e non oltre il 15 gennaio.

Come poteva mancare l'inizio di un'epidemia così importante? Sottolineare la negligenza professionale di medici e ospedali è una mossa populista. Tuttavia, i segni premonitori forse sono stati sottovalutati. Infatti durante la stagione influenzale

annuale, i decessi per COVID-19 negli anziani potrebbero essere facilmente interpretati come decessi per influenza, e la rapida diffusione nella fascia d'età sociale più attiva - i giovani affollati in bar, ristoranti e discoteche - non avrebbe causato pericolo di vita. Le future indagini sierologiche potrebbero rispondere alla domanda sul perché la Lombardia sia stata colpita così gravemente.

## Nord America

Il numero di casi negli Stati Uniti sembra essere legato a un'epidemia di tipo Lombardia e probabilmente sarà più grave dell'epidemia di Hubei, la zona più colpita della Cina. Finora solo pochi stati hanno dichiarato un blocco generale. New York è attualmente l'epicentro dell'epidemia del paese.



**Figura 3.** L'epidemia degli Stati Uniti sulla strada per essere più mortale dell'epidemia in Hubei, la provincia più colpita della Cina.

## **Africa e Sud America**

Sono stati segnalati nuovi casi da tutto il mondo, ma le cifre sono ancora relativamente basse in Africa e in Sud America. Uno studio ha stimato il rischio di trasmissione del SARS-CoV-2 attraverso il volo aereo di passeggeri umani da quattro principali città della Cina (Wuhan, Pechino, Shanghai e Guangzhou) (Haider 2020). Dall'1 al 31 gennaio, 388.287 passeggeri sono stati destinati a 1.297 aeroporti in 168 paesi o territori in tutto il mondo. A Gennaio, il rischio di trasmissione del virus in Africa e in Sud America sembrava essere basso. Tuttavia, in Sudafrica è iniziato un blocco di tre settimane che finora ha il più alto numero di infezioni rilevate nell'Africa sub-sahariana con oltre 1.000 infetti, con due morti.

## **Risultati**

### **Risultati sul paziente**

Vedi il capitolo Presentazione clinica.

### **Risultato per Paese**

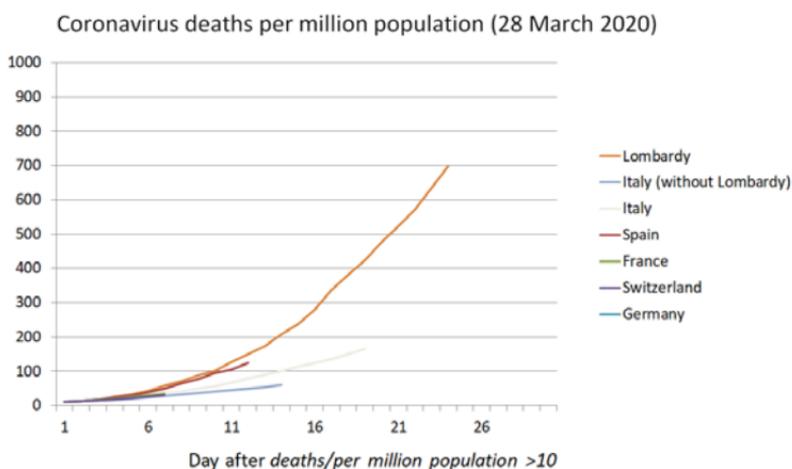
A partire dal 23 gennaio, la Cina ha imposto un blocco della popolazione di Wuhan e successivamente dell'intera provincia di Hubei. Questo è stato un sorprendente il primo risultato che, nella storia umana, ha raggiunto ciò che nemmeno gli specialisti osavano sognare: frenare un'epidemia causata da un virus altamente contagioso (Lau 2020). La ricetta del rigoroso confinamento di persone in aree ad alto rischio, è ora seguita da altre nazioni di tutto il mondo, alcuni integrando provvedimenti più o meno efficaci.

Tre mesi dopo l'inizio dell'epidemia, le autorità cinesi hanno iniziato a revocare le restrizioni ai viaggi, riportando lentamente la vita alla normalità anche nelle province colpite duramente.

Allo stesso tempo, l'epidemia sta esplodendo negli Stati Uniti a causa di una sottovalutazione senza precedenti.

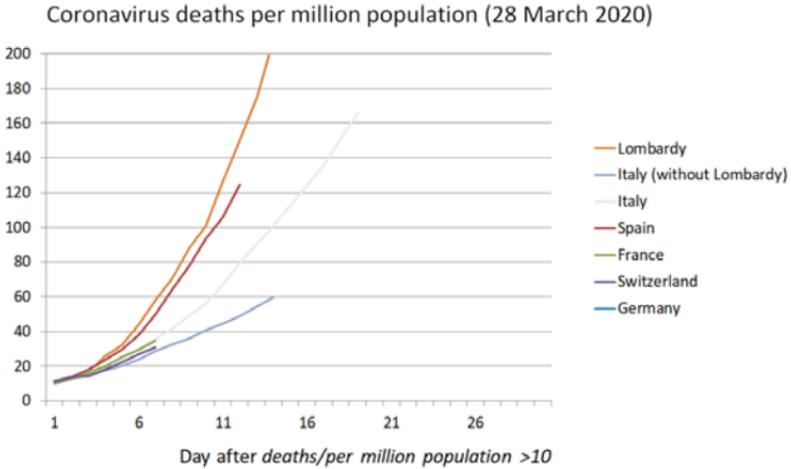
## Risultato pandemico

Il futuro di un'epidemia COVID dipende dalle misure adottate da diversi Paesi e Stati. In assenza di misure di controllo, si prevede un picco di mortalità (decessi giornalieri) dopo circa 3 mesi (Ferguson 2020). Ciò coinvolgerebbe l'81% della popolazione degli Stati Uniti, circa 264 milioni di persone, che potrebbero contrarre la malattia. Di questi, 2,2 milioni morirebbero, tra cui il 4% e l'8% degli americani di età superiore ai 70 anni.



**Figura 4.** Decessi per coronavirus (per milione di abitanti) in Italia, Spagna, Francia, Svizzera e Germania. I dati italiani sono ulteriormente suddivisi in Lombardia e senza Lombardia.

Fonte: Robert Koch Institute, worldometers.info, Johns Hopkins CSSE

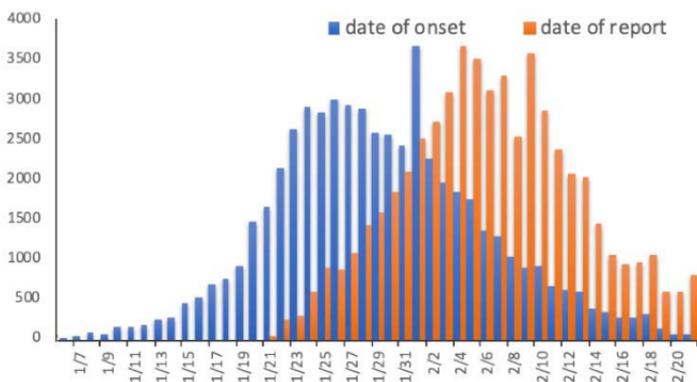


**Figura 5.** Lo stesso della Figura 5, ma l'asse y è tagliato a 200

Alcuni politici hanno preso in seria considerazione una strategia del genere "scatenando il virus", ipotizzando un forte ritorno sugli investimenti. Dopo tre mesi, quando l'intero pandemonio è finito:

- Il paese eviterebbe la drammatica recessione economica che sembra inevitabile in paesi e stati che hanno optato per misure di contenimento rigorose (Italia, Spagna, Francia, California, New York, India, per citarne solo alcuni).
- Il 70% della popolazione sarebbe immunizzata contro ulteriori focolai (attraverso l'infezione da SARS-CoV-2) e sarebbe in grado di guardare alla prossima stagione invernale con un comportamento uniforme. (Quanto tempo durerebbe tale immunità acquisita? Forse solo pochi anni. Vedi il capitolo sulle infezioni da immunologia della SARS-CoV-2, pagina 51.)

All'altra estremità dello spettro dell'intervento pubblico, paesi come Cina, Italia, Spagna e Francia hanno introdotto misure di contenimento draconiane. Entro 8 settimane, la Cina ha ridotto il numero di nuove infezioni in Cina a due cifre.



**Figura 6.** L'epidemia cinese nel gennaio / febbraio 2020. Curve epidemiche per insorgenza dei sintomi e data del rapporto del 20 febbraio 2020 per i casi di COVID-19 confermati in laboratorio per tutta la Cina. Modificato dal rapporto della Missione congiunta OMS-Cina sulla malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19). 16-24 febbraio 2020. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Al momento della stesura, il 28 marzo, la figura 6 è la figura più importante dell'epidemia. Dimostra che le severe misure di contenimento sono in grado di contenere un'epidemia di SARS-CoV-2. La figura presenta le curve epidemiche cinesi COVID-19 di casi confermati in laboratorio, per insorgenza dei sintomi (blu) e - separatamente - per data del rapporto (arancione). I dati sono stati compilati il 20 febbraio 2020, quattro settimane dopo l'inizio delle misure di contenimento che includevano un blocco di quasi 60 milioni di persone nella provincia di Hubei e restrizioni sui viaggi per centinaia di milioni di cittadini cinesi. Le colonne blu mostrano che (1) l'epidemia è cresciuta

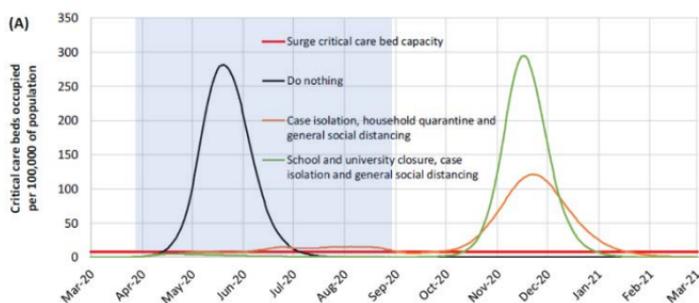
rapidamente dal 10 al 22 gennaio, (2) i casi segnalati (per data di inizio) hanno raggiunto il picco e hanno raggiunto il plateau tra il 23 gennaio e il 28 gennaio e (3) sono costantemente diminuiti in seguito (a parte un picco segnalato il 1 ° febbraio). Sulla base di questi dati, potremmo aspettarci un calo dei casi segnalati circa tre settimane dopo l'implementazione di rigide misure di contenimento.

L'Italia dovrebbe vedere il numero di nuovi casi segnalati quotidianamente in calo verso il 31 marzo mentre Spagna, Francia e Germania entreranno in una fase discendente all'inizio di aprile. Il Regno Unito è entrato in blocco troppo tardi.

**Table 3.** Quando dovremmo aspettarci che il numero di nuovi casi SARS-CoV-2 segnalati diminuisca?

| Paese         | Attuazione delle misure di contenimento | Calo previsto del numero di nuovi casi segnalati |
|---------------|---|--|
| Italia        | 10 Marzo                                | 31 Marzo   |
| Spagna        | 14 Marzo                                | 4 Aprile   |
| Germania      | 16 Marzo                                | 6 Aprile   |
| Francia       | 17 Marzo                                | 7 Aprile   |
| San Francisco | 19 Marzo                                | 9 Aprile   |
| New York      | 20 Marzo                                | 10 Aprile  |
| Regno Unito   | 23 Marzo                                | 13 Aprile  |

La domanda che tutti hanno in mente oggi: quanto durerebbero gli effetti delle misure di contenimento di tre o anche di cinque mesi? Lo studio di cui sopra (Ferguson 2020) prevede che dopo aver revocato rigorose misure di "rimanere a casa" (misure di allontanamento sociale estremo e quarantene domestiche), l'epidemia riprenderà semplicemente (Figura 7)!



**Figura 7.** Impatto degli interventi non farmaceutici (NPI) per ridurre la mortalità COVID-19 e la domanda di assistenza sanitaria (Fonte: Ferguson 2020).

Lo studio ha un numero di variabili sconosciute. Prima di tutto, le persone hanno la capacità di imparare. In ogni seconda "ondata" dell'epidemia di coronavirus, non ci saranno incontri di massa, nessun campionato europeo di calcio UEFA 2020 e nessuna Olimpiade estiva 2020 a Tokyo. Discoteche, pub e tutti gli altri luoghi che settimane fa hanno portato le persone a stretto contatto sarebbero stati chiusi fino a nuovo avviso. Nella vita quotidiana, tutti dovrebbero agire quando si verificano la febbre e la tosse e suggerire azioni conseguenti. Verranno effettuati test su vasta scala con un'ampia tracciabilità dei contatti e conseguenti misure di quarantena. Anche dopo il blocco, la vita non sarà più come prima del 2020.

## Nel Mondo

Le prossime settimane saranno straordinariamente intense. Osserveremo, giorno dopo giorno, cosa succede in Cina mentre si alzano cautamente, una dopo l'altra, le misure di contenimento ancora esistenti. Attenderemo con impazienza il culmine dell'epidemia italiana e, successivamente, l'evoluzione in

Spagna, Francia, Germania, Regno Unito e in tutti gli altri paesi del mondo che hanno messo in atto un blocco delle loro popolazioni. Ci rallegreremo quando l'ordine "Resta a casa" lascia il posto a "Esci di nuovo". E saremo tutti spaventati dalla prospettiva di vedere di nuovo aumentare il numero di nuovi casi SARS-CoV-2.

Quindi quale sarà la nostra vita futura? Un'esistenza a pendolo di tre mesi "Stay at home" intervallata da alcuni mesi "Esci di nuovo"? Economicamente, questo è insostenibile. Ciò che si può fare questa volta - l'attuale isolamento di un mese dell'intera popolazione - non può essere ripetuto. Una recessione di proporzioni invisibili susciterebbe turbolenze sociali e le turbolenze sociali minerebbero qualsiasi misura di contenimento. Ci potrebbe anche essere uno sconvolgimento sociale.

A meno che un farmaco o un vaccino miracoloso non sia sviluppato e prodotto rapidamente in quantità sufficienti, la gente del mondo dovrà inventare misure intermedie. Alcuni epidemiologi ipotizzano che la "quarantena della nonna" potrebbe essere l'ultima risorsa del dilemma COVID: mettere in quarantena tutte le persone con più di 60 anni e coloro che hanno gravi condizioni mediche per tre mesi. (In età avanzata, il tempo vola, volando più velocemente ogni anno. Di 'ai tuoi nonni che non ci vorrà molto.) Di' agli over 50 di rimanere a casa il più spesso possibile. Ora libera il virus per infettare il resto della popolazione. Dopo tre mesi, oltre la metà della popolazione avrebbe anticorpi contro la SARS-CoV-2, l'epidemia potrebbe essere finita e la nonna e il nonno potrebbero tornare al mondo.

La "nonna quarantena" è il proiettile magico? Potremmo saperlo presto perché alcuni paesi sono tentati di provare un simile approccio; tuttavia, la capacità delle unità di terapia intensiva potrebbe essere estesa oltre la capacità anche con tutte le persone sopra i 40 anni in quarantena. Nel frattempo, tutte le

opzioni sono sul tavolo e vengono valutate. Stiamo camminando sulla sabbia sciolta e in movimento. Nelle prossime settimane l'umanità dovrà essere flessibile, nessuna regola è fissata nella pietra, tutte le pietre devono essere capovolte. Se potessimo saltare tre anni nel futuro e leggere la storia di COVID-19, non ci crederemmo.

## Bibliografia

- Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 12;26(6). Abstract: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- Cereda D, Tirani M, Rovina F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. Abstract: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. Abstract: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. **Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong.** Infect Control Hosp Epidemiol 2020;0: Abstract: <https://pubmed.gov/32131908>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58>
- Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. **Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 19;26(6). Abstract: <https://pubmed.gov/32191173>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357>
- Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team) Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 16 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>
- Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** J Med Virol. 2020 Mar 19. Abstract: <https://pubmed.gov/32190908>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/jmv.25773>

- Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** *Epidemiol Infect* 2020;148:  
Abstract: <https://pubmed.gov/32100667>. Full-text:  
<https://doi.org/10.1017/S0950268820000424>
- Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. **A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load.** *Clin Infect Dis* 2020;0:  
Abstract: <https://pubmed.gov/32112082>. Full-text:  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
- Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China.** *J Travel Med.* 2020 Mar 17. pii: 5808003. Abstract: <https://pubmed.gov/32181488>.  
Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med* 2020:  
Abstract: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text:  
<https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** *N Engl J Med* 2020:  
Abstract: <https://pubmed.gov/31995857>.  
Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** *N Engl J Med* 28 March 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>.
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** *Int J Infect Dis* 2020;0:  
Abstract: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text:  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 17. pii: 5808788. Abstract: <https://pubmed.gov/32179890>. Fulltext:  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>
- Rocklov J, Sjodin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** *J Travel Med* 2020;0:  
Abstract: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text:  
<https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med* 2020;382:970-971. <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text:  
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** *Emerg Infect Dis.* 2020

- Jun 17;26(6). Abstract: <https://pubmed.gov/32150527>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
- Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV)**. *Infect Dis Model* 2020;5:248-255. Abstract: <https://pubmed.gov/32099934>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1**. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17. Abstract: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Wenham C, Smith J, Morgan R. **COVID-19: the gendered impacts of the outbreak**. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):846-848. Abstract: <https://pubmed.gov/32151325>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
- WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed 25 March 2020.
- WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention**. *JAMA*. 2020 Feb 24. pii: 2762130. Abstract: <https://pubmed.gov/32091533>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore**. *JAMA*. 2020 Mar 3. pii: 2762688. Abstract: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak**. *Int J Infect Dis* 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 Abstract: <https://pubmed.gov/32007643>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
- Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China**. *J Travel Med*. 2020 Mar 17. pii: 5808004.

Abstract: <https://pubmed.gov/32181483>. Fulltext:  
<https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036>



### 3. Immunologia di SARS-CoV-2

Thomas Kamradt

Fino ad oggi, si sa disperatamente poco delle risposte immunitarie contro SARS-CoV-2. Alcune delle domande più importanti e urgenti sono:

- Qualcuno che ha superato Covid-19, la malattia causata da SARS-CoV-2, è protetto da un secondo round della malattia di Covid-19?
- Se sì, quanto dura la protezione immunitaria?
- Quali sono i correlati di protezione?
- Perché i bambini e i giovani adulti sembrano sviluppare solo lievi, se del caso, segni e sintomi di Covid-19 e perché la malattia è molto più grave negli anziani?
- In che modo la risposta immunitaria contro SARS-CoV-2 contribuisce allo sviluppo della malattia? Ci sono risposte immunitarie patogene?
- Possiamo utilizzare i parametri immunologici per prevedere il rischio di un singolo paziente nello sviluppo di malattie gravi?
- Possiamo sviluppare un vaccino contro la SARS-CoV-2?

Oggi non conosciamo la risposta a nessuna di queste domande.

#### Anticorpi protettivi

In assenza di solidi dati sperimentali o clinici sulle risposte immunitarie indotte da SARS-CoV-2, possiamo formulare ipotesi basate su esperienze precedenti con coronavirus endemici (ad es. 229E o OC43), SARS-CoV e virus MERS-CoV. Studi sperimentali, sierologici e sero-epidemiologici suggeriscono fortemente che i

coronavirus, incluso il SARS-CoV, inducono anticorpi neutralizzanti e protettivi. Questi studi sembrano anche indicare che la protezione mediata dagli anticorpi è di breve durata.

## Risposta immunitaria cellulare

Meno si sa sulle risposte immunitarie cellulari, ovvero sulle risposte delle cellule T contro i coronavirus. Prove sperimentali da studi su topi suggeriscono che le cellule T che risiedono nella mucosa del tratto respiratorio potrebbero essere un importante correlatore di protezione. Tuttavia, sebbene i topi possano essere infettati da coronavirus tra cui SARS-CoV, non sviluppano i gravi sintomi polmonari caratteristici della SARS e di Covid-19. Pertanto, questi risultati devono essere interpretati con cautela. Le cellule T umane della mucosa respiratoria degli esseri umani malati e convalescenti sarebbero necessarie per chiarire il problema, ma sono difficili da trovare.

Queste domande non sono di natura accademica. La progettazione del vaccino razionale si basa su solide conoscenze sull'immunità protettiva. Finché non sappiamo quale risposta immunitaria protettiva dobbiamo indurre con la vaccinazione, lo sviluppo del vaccino rimane ipotesi.

## Anticorpi *disease-enhancing* indotti da vaccino

Per rendere le cose più complicate, non possiamo nemmeno essere sicuri che le risposte immunitarie anti-SARS-CoV-2 indotte dal vaccino non causeranno danni. Vi sono ampie prove in altre malattie virali, in particolare RS-Virus e Dengue, che alcuni anticorpi possono facilitare la malattia anziché proteggere l'ospite. ADE (*antibody disease enhancement*) indotto da vaccino contro un coronavirus felino è stato descritto, al momento non ci sono prove in vivo per tali anticorpi nella SARS o in Covid-19. Tuttavia, i dati in vitro ottenuti con cellule umane indicano che alcuni anticorpi potrebbero consentire al virus di entrare nei

linfociti B. Questo fenomeno è sicuramente una possibilità che deve essere esclusa in qualsiasi sviluppo di vaccino SARS-CoV-2.

Nel complesso, dobbiamo acquisire rapidamente solide conoscenze sulle risposte immunitarie protettive e patogene contro SARS-CoV-2 al fine di

- identificare i pazienti a rischio per lo sviluppo di malattie gravi e
- sviluppare vaccini efficaci e sicuri contro questo virus pandemico.

P. S.

L'attuale versione bozza verrà presto ampliata.



## 4. Diagnosi

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

Questo capitolo sarà incluso nella prossima edizione. Nel frattempo, controlla il testo inglese su [www.CovidReference.com/diagnosis](http://www.CovidReference.com/diagnosis).



## 5. Manifestazione Clinica

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Dopo un tempo medio di incubazione di circa 5 giorni (intervallo: 2-14 giorni), una tipica infezione da COVID-19 inizia con tosse secca e febbre di basso grado (38,1–39 ° C o 100,5–102,1 ° F). In una fase più avanzata, i pazienti possono avvertire mancanza di respiro e richiedere ventilazione meccanica.

I risultati di laboratorio includono la linfocitopenia. Nei pazienti con esito fatale, i livelli di D-dimero, ferritina sierica, lattato deidrogenasi sierica e IL-6 erano elevati rispetto ai sopravvissuti.

Le anomalie CT prevalenti sono opacità o addensamento o entrambi, basali o bilaterali con immagine “a vetro smerigliato”.

L'esito di COVID-19 è spesso imprevedibile, specialmente nei pazienti più anziani con comorbidità.

### Sintomi e risultati

#### Periodo di incubazione

Un'analisi aggregata di 181 casi confermati di COVID-19 con esposizione identificabile e finestre di insorgenza dei sintomi ha stimato che il periodo di incubazione mediano era di 5,1 giorni con un IC al 95% da 4,5 a 5,8 giorni (Lauer 2020). Gli autori hanno stimato che il 97,5% di coloro che sviluppano sintomi lo farà entro 11,5 giorni (da 8,2 a 15,6 giorni) dall'infezione. Meno del 2,5% delle persone infette mostrerà sintomi entro 2,2 giorni, mentre l'insorgenza dei sintomi avverrà entro 11,5 giorni nel 97,5%. Tuttavia, queste stime implicano che, secondo ipotesi conservative, 101 casi su 10.000 svilupperanno sintomi dopo 14 giorni di monitoraggio attivo o quarantena. Un'altra analisi di

158 casi confermati al di fuori di Wuhan ha stimato un periodo mediano di incubazione molto simile di 5,0 giorni (IC al 95%, da 4,4 a 5,6 giorni), con un intervallo da 2 a 14 giorni (Linton 2020). In un'analisi dettagliata di 36 casi collegati ai primi tre gruppi di trasmissione locale circoscritta a Singapore, il periodo di incubazione mediano è stato di 4 giorni con un intervallo di 1-11 giorni (Pung 2020). Nel complesso, il periodo di incubazione di circa 4-6 giorni è in linea con quello di altri coronavirus che causano SARS o MERS (Virlogeux 2016). Da notare che il tempo dall'esposizione all'insorgenza dell'infettività (periodo latente) può essere più breve. Non vi è dubbio che è possibile la trasmissione di SARS-CoV-2 durante il periodo di incubazione tardivo (Li 2020). Tuttavia, il grado in cui le persone presintomatiche possono trasmettere SARS-CoV-2 è oggetto di dibattito.

## Sintomi

I sintomi si verificano nella maggior parte dei casi (per i sintomi, vedere di seguito). Nel più grande studio finora pubblicato (Guan 2020, vedi Tabella 1 e 2), la febbre era il sintomo più comune nell'88,7%, con un massimo mediano di 38,3 C; solo il 12,3% aveva una temperatura > 39 C. L'assenza di febbre sembra essere un po' più frequente rispetto alla SARS o alla MERS; la sola febbre potrebbe quindi non essere sufficiente per rilevare casi di sorveglianza pubblica. Il secondo sintomo più comune è la tosse, che si verifica in circa i due terzi di tutti i pazienti.

Nello studio di Wuhan su 191 pazienti ricoverati in ospedale con grave COVID-19 (Zhou 2020), tra i sopravvissuti, la durata mediana della febbre era di 12,0 giorni (8-13 giorni) e la tosse persisteva per 19 giorni (IQR 12-23 giorni). Anche la mancanza di respiro è comune, specialmente nei casi più gravi (Tabella 2).

Tabella 1. Studi clinici , caratteristiche principali

|                   | Guan 2020           | Wu 2020          | Mizumoto 2020    | Zhou 2020         |
|-------------------|---------------------|------------------|------------------|-------------------|
| N                 | 1,099               | 73,314           | 634              | 191               |
|                   | Cina                | Cina             | Giappone         | Wuhan (Cina)      |
| Età media         | 47<br>(IQR 35-58)   | NA               | 58               | 56<br>(IQR 46-67) |
| Età "più vecchia" | 15.1%<br>(> 65 yrs) | 11.9% (> 70 yrs) | 75.1% (> 60 yrs) | NA                |
| Femmina           | 41.9%               | NA               | 49.4%            | 37.7%             |
| Malattia grave    | 15.7%               | 18.6%            | NA               | NA                |
| Morte             | 1.4% (15)*          | 2.3% (1,023)     | 1.1% (7**)       | 28.3%             |

Lo studio di Guan (N Engl J Med) è la più grande coorte clinica ad oggi con 1.099 pazienti relativamente ben documentati provenienti da 552 ospedali in 30 province cinesi, ammessi al 29 gennaio (Guan 2020).

Il secondo studio (Wu 2020) è un rapporto del Centro cinese per il controllo delle malattie, che riassume brevemente cosa è successo in Cina durante le prime settimane e quali gruppi di popolazione sono stati colpiti.

Il terzo studio descrive un focolaio a bordo della nave da crociera Diamond Princess (Mizumoto 2020).

Il quarto studio riporta pazienti ricoverati a Wuhan con grave COVID-19 (Zhou 2020).

In una meta-analisi di COVID-19 in articoli pubblicati fino al 23 febbraio, febbre (88,7%), tosse (57,6%) e dispnea (45,6%) sono state le manifestazioni cliniche più frequenti (Rodrigues-Morales 2020). In un'altra revisione, le percentuali corrispondenti erano rispettivamente dell'88,5%, del 68,6% e del 21,9% (Li 2020). Come mostrato nella Tabella 1, sono evidenti alcune differenze tra casi gravi e non gravi. Nello studio di Wuhan su pazienti con COVID-19 grave, l'analisi multivariata ha rivelato che una frequenza

respiratoria di > 24 respiri al minuto al momento del ricovero era più elevata nei non sopravvissuti (63% contro 16%). Altri studi hanno riscontrato tassi più elevati di mancanza di respiro e temperatura elevata > 39,0 nei pazienti più anziani rispetto ai pazienti più giovani (Lian 2020).

Al contrario, congestione nasale, diarrea, nausea o vomito si verificano solo in piccole percentuali. Altri segni di infezione come congestione della gola, gonfiore delle tonsille, ingrossamento dei linfonodi o eruzione cutanea erano quasi inesistenti. Tutti i sintomi non sono specifici in modo che la diagnosi differenziale includa una vasta gamma di infezioni, disturbi respiratori che non possono essere distinti clinicamente.

I sintomi del tratto respiratorio superiore come rinorrea, congestione nasale, starnuti e mal di gola sono relativamente insoliti. Tuttavia, alcuni ricercatori hanno riferito di anosmia e iposmia come un segno precoce (Luers 2020).

## **Risultati di laboratorio**

I risultati di laboratorio più evidenti nel grande studio di coorte condotto dalla Cina (Guan 2020) sono riportati nella Tabella 2. All'ammissione, la linfocitopenia era presente nell'83,2% dei pazienti, la trombocitopenia nel 36,2% e la leucopenia nel 33,7%. Nella maggior parte dei pazienti, la proteina C-reattiva era moderatamente elevata; meno comuni erano livelli elevati di alanina aminotransferasi e D-dimero. La maggior parte dei pazienti ha una normale procalcitonina al momento del ricovero.

**Tabella 2.** Percentuale di sintomi nella coorte più grande fino ad oggi (Guan 2020). La gravità della malattia è stata classificata secondo le linee guida dell'American Thoracic Society (Metlay 2019)

| Sintomi clinici                            | Tutte i casi | Gravi | Non-gravi |
|--|--------------|-------|-----------|
| Febbre,%                                   | 88.7         | 91.9  | 88.1      |
| Tosse,%                                    | 67.8         | 70.5  | 67.3      |
| Fatica,%                                   | 38.1         | 39.9  | 37.8      |
| Produzione di espettorato,%                | 33.7         | 35.3  | 33.4      |
| Mancanza di respiro,%                      | 18.7         | 37.6  | 15.1      |
| Mialgia o artralgia,%                      | 14.9         | 17.3  | 14.5      |
| Mal di gola,%                              | 13.9         | 13.3  | 14.0      |
| Mal di testa,%                             | 13.6         | 15.0  | 13.4      |
| Brividi,%                                  | 11.5         | 15.0  | 10.8      |
| Nausea o vomito,%                          | 5.0          | 6.9   | 4.6       |
| Congestione nasale,%                       | 4.8          | 3.5   | 5.1       |
| Diarrea,%                                  | 3.8          | 5.8   | 3.5       |
| <b>Reperti radiologici</b>                 |              |       |           |
| Anomalie ai raggi,%                        | 59.1         | 76.7  | 54.2      |
| Anomalie alla TC,%                         | 86.2         | 94.6  | 84.4      |
| <b>Risultati di laboratorio</b>            |              |       |           |
| WBC < 4,000 per mm <sup>3</sup> ,%         | 33.7         | 61.1  | 28.1      |
| Linfociti < 1,500 per mm <sup>3</sup> ,%   | 83.2         | 96.1  | 80.4      |
| Piastrine < 150,000 per mm <sup>3</sup> ,% | 36.2         | 57.7  | 31.6      |
| Proteina C reattiva ≥ 10 mg/L,%            | 60.7         | 81.5  | 56.4      |
| Lattato deidrogenase ≥ 250 U/L,%           | 41.0         | 58.1  | 37.1      |
| AST > 40 U/L,%                             | 22.2         | 39.4  | 18.2      |
| D-dimero ≥ 0.5 mg/L,%                      | 46.6         | 59.6  | 43.2      |

I pazienti con malattia grave presentavano anomalie di laboratorio più rilevanti (tra cui linfocitopenia e leucopenia) rispetto a quelli con malattia non grave. Questo è stato visto anche in un ampio studio retrospettivo su pazienti ricoverati a Wuhan in cui la conta dei linfociti e dei leucociti era significativamente più bassa nei non sopravvissuti. In questi

ultimi anche i livelli di D-dimero, ferritina sierica, troponina cardiaca I, lattato deidrogenasi sierica e IL-6 erano chiaramente elevati rispetto ai sopravvissuti (Zhou 2020). In particolare, il D-dimero sembrava avere un valore prognostico. Nello studio di Wuhan, tutti i pazienti sopravvissuti avevano un D-dimero basso durante il ricovero, mentre i livelli dei non sopravvissuti tendevano ad aumentare bruscamente al giorno 10. In un'analisi multivariata, un D-dimero > 1 µg / mL è rimasto l'unico dato di laboratorio rilevato che è stato significativamente associato alla morte in ospedale, con un odds ratio di 18,4 (2,6-129, p = 0,003). Tuttavia, D-dimero ha un'associazione segnalata con la mortalità nei pazienti con sepsi. Molti di questi sono morti di sepsi nello studio di Wuhan.

Oltre al D-dimero, una meta-analisi di 341 pazienti ha scoperto che i livelli di troponina cardiaca I sono significativamente aumentati solo nei pazienti con COVID-19 grave (Lippi 2020). Resta da vedere se i livelli di troponina possano essere usati come fattore prognostico. In un altro studio osservazionale retrospettivo su 69 pazienti con COVID-19 grave, la riduzione dei livelli di interleuchina-6 (IL-6) era strettamente correlata all'efficacia del trattamento, mentre l'aumento dell'IL-6 indicava esacerbazione della malattia. Gli autori hanno concluso che il cambiamento dinamico dei livelli di IL-6 può essere utilizzato come marker nel monitoraggio della malattia in pazienti con COVID-19 grave (Liu 2020).

## Reperti radiologici

I risultati principali sulla radiografia del torace e sulla TC sono quelli della polmonite atipica. Le anomalie CT predominanti sono opacità, addensamento o entrambi sia bilaterali che basali, quelli basali predominanti con immagine "a vetro smerigliato" (Pan 2020). I modelli di reperti radiologici sono descritti in maggior dettaglio nel capitolo Diagnosi.

## Casi asintomatici

Mentre i medici devono essere consapevoli dei casi asintomatici (Bai 2020), la percentuale reale è difficile da valutare. I dati probabilmente migliori provengono da 3.600 persone a bordo della nave da crociera Diamond Princess (Mizumoto 2020) che sono diventati attori involontari in un "esperimento ben controllato" in cui i passeggeri e l'equipaggio costituivano una coorte ecologicamente omogenea. A causa di condizioni igieniche insufficienti, > 700 persone sono state infettate mentre la nave è stata messa in quarantena nel porto di Yokohama, in Giappone, per diverse settimane. Dopo test sistematici, 328 (51,7%) dei primi 634 casi confermati sono risultati asintomatici. Considerando la variazione del periodo di incubazione tra 5,5 e 9,5 giorni, gli autori hanno calcolato la porzione asintomatica reale al 17,9% (Mizumoto 2020).

Su un totale di 565 cittadini giapponesi evacuati da Wuhan, il rapporto asintomatico è stato stimato al 41,6% (Nishiura 2020). In un altro studio su 55 asintomatici con SARS-CoV confermato, la maggior parte era di mezza età e aveva stretti contatti con familiari infetti (Wang 2020).

Nel loro insieme, questi studi preliminari indicano che circa il 20-40% di tutti i soggetti con infezione da COVID-19 può essere asintomatico.

I pazienti asintomatici possono trasmettere il virus (Bai 2020, Rothe 2020). In uno studio del Nord Italia le cariche virali nei tamponi nasali tra soggetti asintomatici e sintomatici non differivano significativamente, suggerendo lo stesso potenziale di trasmissione del virus (Cereda 2020).

## Classificazione clinica

Non esiste una classificazione clinica ampiamente accettata o valida per COVID-19. Il più grande studio clinico ha operato una

distinzione tra casi gravi e non gravi (Guan 2020), secondo le Linee guida per la diagnosi e il trattamento degli adulti con polmonite acquisita in comunità, pubblicate dalla American Thoracic Society e dalla Infectious Diseases Society of America (Metlay 2019). In queste definizioni convalidate, i casi gravi includono un criterio principale ovvero tre o più criteri minori. Criteri minori sono una frequenza respiratoria  $> 30$  respiri / min, rapporto  $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 250$ , infiltrati multilobari, confusione / disorientamento, uremia, leucopenia, bassa conta piastrinica, ipotermia, ipotensione che richiede la rianimazione con liquidi aggressivi. I principali criteri comprendono lo shock settico con necessità di vasopressori o insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica.

Alcuni autori (Wang 2020) hanno utilizzato la seguente classificazione, incluse quattro categorie:

1. Casi lievi: i sintomi clinici sono stati lievi senza manifestazione di polmonite attraverso i risultati delle immagini
2. Casi normali: avere febbre e altri sintomi respiratori con manifestazione di polmonite attraverso risultati di immagini
3. Casi gravi: soddisfare una delle seguenti condizioni: difficoltà respiratoria, ipossia ( $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ), analisi anormale dei gas ematici: ( $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ ,  $\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$ )
4. Casi critici: soddisfare una delle seguenti condizioni: Insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica, shock, accompagnata da altra insufficienza d'organo che necessita di monitoraggio e trattamento in terapia intensiva.

Nel rapporto del CDC cinese, la stima della gravità della malattia utilizzava quasi le stesse categorie (Wu 2020) sebbene i numeri 1 e 2 fossero combinati. Secondo il rapporto, ci sono stati 81% di casi lievi e moderati, 14% di casi gravi e 5% di casi critici. Ci sono rapporti preliminari dell'Istituto Nazionale di Sanità italiano, che riportano casi gravi del 24,9% e critici del 5,0% (Livingston 2020).

Tuttavia, si ritiene che questi numeri sopravvalutino fortemente l'onere della malattia, dato il numero molto basso di casi diagnosticati in Italia al momento.

## Risultati

Nell'attuale pandemia ci troviamo di fronte a un numero crescente di casi gravi e fatali. Le due domande cliniche più difficili ma più frequenti sono 1. quanti pazienti risultano con decessi gravi o addirittura fatali di COVID-19? 2. quanti rimangono asintomatici ma non dichiarati?

### Tassi di mortalità per caso

I tassi di mortalità per caso (CFR) o tassi di mortalità per infezione (IFR) sono difficili da valutare in una pandemia così dinamica. Il CFR può essere distorto verso l'alto sottostimando i casi e verso il basso da un follow-up insufficiente o da un risultato sconosciuto. Una tendenza al ribasso può anche indicare miglioramenti nella sorveglianza epidemiologica. La mortalità per COVID-19 è probabilmente sopravvalutata e soprattutto le prime stime sono suscettibili all'incertezza sulle infezioni asintomatiche o subcliniche e su diversi pregiudizi, inclusi i pregiudizi nella rilevazione, selezione o segnalazione (Niforatos 2020).

Dividere il numero di decessi per il numero totale di casi confermati (28 marzo per l'Italia: 10,8%, Spagna 8,2%, Corea del Sud 1,5%, Germania 0,8%) non è appropriato. Ciò probabilmente riflette solo le politiche di test (e le capacità) in un paese. Inoltre, i tassi di mortalità riflettono solo ciò che era accaduto 2-3 settimane prima. Nel grande studio retrospettivo di Wuhan, il tempo dall'esordio della malattia alla morte è stato di 18,5 giorni (IQR 15-22 giorni).

Il rapporto di sintesi del CDC cinese ha riscontrato un tasso di mortalità del 2,3%, che rappresenta 1.023 tra 44.672 casi confermati (Wu 2020). La mortalità è aumentata notevolmente negli anziani. Nei casi di età compresa tra 70 e 79 anni, il CFR era dell'8,0% e i casi in quelli di età superiore a 80 anni avevano un CFR del 14,8%. Il CFR è stato elevato anche tra quelli con malattie cardiovascolari (10,5%), malattie respiratorie croniche (6,3%) per ipertensione (6,0%) e cancro (5,6%). Tra 1.716 operatori sanitari, il 14,8% dei casi confermati è stato classificato come grave o critico e sono stati osservati 5 decessi.

Un'analisi approfondita più recente di 48.557 casi e 2.169 morti dell'epicentro, Wuhan, ha riscontrato tassi più bassi (Wu 2020). Gli autori hanno stimato un rischio complessivo di mortalità per caso sintomatico (SCFR, la probabilità di morire dopo lo sviluppo di sintomi) solo dell'1,4% (0,9-2,1%). Rispetto a quelli di età compresa tra 30 e 59 anni, quelli di età inferiore a 30 e superiore a 59 anni avevano 0,6 (0,3-1,1) e 5,1 (4,2-6,1) volte più probabilità di morire dopo lo sviluppo dei sintomi (Wu 2020).

Ancora una volta, i dati più validi sembrano provenire dalla Diamond Princess. A partire dal 19 marzo, il numero totale di infetti ha raggiunto 712 e 9 pazienti sono deceduti a causa della malattia che ha portato a un CFR dell'1,3%. Tuttavia, questo tasso può ancora aumentare poiché almeno 14 pazienti erano in gravi condizioni (Moriarty 2020). Se tutti i pazienti gravemente malati all'ultimo follow-up moriranno, ciò comporterebbe un CFR del 3,2%. D'altra parte, circa il 75% dei pazienti della Diamond Princess aveva 60 anni o anche più, molti dei quali avevano ottant'anni, il che suggerisce che il rischio nella popolazione "generale" potrebbe essere inferiore.

Fattori di rischio per malattia grave

Dall'inizio dell'epidemia, l'età avanzata è stata identificata come un importante fattore di rischio per la gravità della malattia (Huang 2020, Guan 2020). A Wuhan, vi era una chiara e

considerevole dipendenza dall'età nelle infezioni sintomatiche (susceptibilità) e nei risultati (mortalità), per molteplici pieghe in ciascun caso (Wu 2020). Secondo l'Istituto Nazionale di Sanità italiano, un'analisi dei primi 2.003 casi di morte, l'età media era di 80,5 anni (IQR 74,3-85,9). Solo 17 (0,8%) avevano 49 anni o meno e l'87,7% aveva più di 70 anni (Livingston 2020).

Oltre all'età avanzata, nell'attuale pandemia sono stati valutati diversi fattori di rischio. Nel più grande studio clinico fino ad oggi, alcune comorbidità come l'ipertensione sono state identificate come i principali fattori di rischio per malattie gravi e decessi (Tabella 3).

Altri hanno confermato un tasso più elevato per i pazienti con comorbidità come ipertensione o diabete. Nell'analisi multivariata di pazienti ospedalizzati con COVID-19 grave, tuttavia, nessuna comorbidità è rimasta significativamente associata al risultato (Zhou 2020).

In un'altra coorte retrospettiva di 487 pazienti COVID-19 nella provincia cinese dello Zhejiang con dati clinici dettagliati, i casi gravi erano anche più anziani e più maschi. I casi gravi hanno avuto una maggiore incidenza di ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari e tumori maligni e una minore esposizione all'area epidemica, ma un numero maggiore di membri della famiglia infetti. In un'analisi multivariata, età avanzata (OR 1,06, IC 95% 1,03-1,08,  $p < 0,001$ ), maschio (OR 3,68, IC 95% 1,75-7,75,  $p = 0,001$ ) e presenza di ipertensione (OR 2,71, 95% CI 1,32-5,59,  $p = 0,007$ ) erano associati indipendentemente con una malattia grave al momento del ricovero, indipendentemente dall'adeguamento del tempo di ricovero (Shi 2020).

**Table 3.** Age and comorbidities in the NEJM paper (Guan 2020)

|                               | Tutte I casi | Gravi | Non-gravi |
|-------------------------------|--------------|-------|-----------|
| Età > 65                      | 15.1         | 27.0  | 12.9      |
| Età < 50                      | 56.0         | 41.7  | 58.7      |
| Mai fumatore                  | 85.4         | 77.9  | 86.9      |
| Fumatore precedente o attuale | 14.5         | 22.1  | 13.1      |
| COPD,%                        | 1.1          | 3.5   | 0.6       |
| Diabete,%                     | 7.4          | 16.2  | 5.7       |
| Ipertensione,%                | 15.0         | 23.7  | 13.4      |
| Malattia coronarica,%         | 2.5          | 5.8   | 1.8       |
| Malattia cerebrovascolare,%   | 1.4          | 2.3   | 1.2       |
| Infezione da epatite,%        | 2.1          | 0.6   | 2.4       |
| Cancro,%                      | 0.9          | 1.7   | 0.8       |
| Malattia renale cronica,%     | 0.7          | 1.7   | 0.5       |
| Insufficienza immunitaria,%   | 0.2          | 0     | 0.2       |

Come mostrato nella Tabella 3, c'era un tasso leggermente più alto di fumatori attuali nei pazienti con malattia grave. Tuttavia, una meta-analisi di 5 studi comprendenti 1.399 pazienti, solo una tendenza ma nessuna associazione significativa è stata trovata tra fumo attivo e gravità di COVID-19 (Lippi 2020).

Sono necessarie ulteriori ricerche sugli effetti deleteri delle comorbilità, in particolare per quanto riguarda il sistema renina-angiotensina (RAS). Ipertensione, malattie cardiovascolari e diabete condividono la patofisiologia della RAS sottostante che può essere clinicamente approfondita. In particolare, l'attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) è disregolata (aumentata) nelle malattie cardiovascolari (Hanff 2020). Poiché l'ingresso delle cellule SARS-CoV-2 dipende da ACE2 (Hoffmann 2020), un aumento dei livelli di ACE2 può

aumentare la virulenza di SARS-CoV-2 all'interno del polmone e del cuore.

## **Sistemi sanitari sovraccarichi**

La mortalità può anche essere più elevata nelle situazioni in cui gli ospedali non sono in grado di fornire cure intensive a tutti i pazienti che ne hanno bisogno, in particolare il supporto del ventilatore. La mortalità sarebbe quindi anche correlata al carico sanitario. I dati preliminari mostrano chiare differenze nei tassi di mortalità tra Wuhan (> 3%), diverse regioni dell'Hubei (circa il 2,9% in media) e tra le altre province della Cina (circa lo 0,7% in media). Gli autori hanno ipotizzato che ciò sia probabilmente correlato alla rapida escalation del numero di infezioni intorno all'epicentro dell'epidemia, che ha provocato un'insufficienza delle risorse sanitarie, con ripercussioni negative sugli esiti dei pazienti in Hubei, mentre questo non è stata ancora la situazione in altre parti della Cina (Ji 2020). Un altro studio ha stimato il rischio di morte a Wuhan fino al 12% nell'epicentro e all'1% circa in altre aree più colpite (Mizumoto 2020) -.

L'incubo di risorse insufficienti è attualmente la realtà nel Nord Italia. In Italia, il 15 marzo, i numeri dei decessi cumulativi hanno superato per la prima volta quelli dei ricoveri nelle unità di terapia intensiva - un chiaro segnale di un sistema sanitario in collasso. Altri paesi o regioni dovranno affrontare presto la stessa situazione.

## **Prospettive**

Nei prossimi mesi, gli studi sierologici forniranno un quadro più chiaro del numero reale di pazienti asintomatici e di quelli con sintomi insoliti. Ancora più importante, dobbiamo imparare di più sui fattori di rischio per le malattie gravi, al fine di adattare le strategie di prevenzione. L'età non è l'unico fattore di rischio. Devono essere chiariti i meccanismi precisi su come le

comorbidità possano contribuire ad aumentare il rischio di un decorso grave della malattia. Gli studi genetici e immunologici devono rivelare la suscettibilità e la predisposizione per corsi sia gravi che lievi.

## Bibliografia

- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020 Feb 21. pii: 2762028.
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 26. pii: 5811880. Abstract: <https://pubmed.gov/32215613>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. Abstract: <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PMID: 31986264.
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb 25:S2214-109X(20)30068-1. PMID: 32109372.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10. pii: 2762808.
- Li P, Fu JB, Li KF, et al. Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster. *Int J Infect Dis* 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6.
- Lian J, Jin X, Hao S, et al. Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 25. pii: 5811557. Abstract: <https://pubmed.gov/32211844>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>

- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*. 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538.
- Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. Abstract: <https://pubmed.gov/32192856>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4.
- Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *MedRxiv* 2020, preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>.
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Infographic* March 17, 2020
- Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. [The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?] *Laryngorhinootologie*. 2020 Mar 26. Abstract: <https://pubmed.gov/32215896>. Fulltext: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019, 200:e45-e67.
- Mizumoto K, Chowell G. Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020. *Emerg Infect Dis* 2020 Mar 13;26(6).
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020 Mar;25(10).
- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships – Worldwide, February–March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 23 March 2020. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3external%20icon)
- Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. Covid-19 fatality is likely overestimated. *BMJ* 2020 Mar 20;368:m1113.
- Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* 2020 Mar 13. pii: S1201-9712(20)30139-9.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020 Feb 13:200370. Abstract: <https://pubmed.gov/32053470>. Fulltext: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>

- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. Abstract: <https://pubmed.gov/32192580>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020 Mar 13:101623.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020 Mar 5;382(10):970-971.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Osamah A, Gu J, Fan Y, Zheng C. (2020) Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 24 February 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4). (Accessed 27 February 2020)
- Shi Y, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care* 2020 Mar 18;24(1):108.
- Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia. *Sci Rep* 2016 Oct 24;6:35839.
- Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020 Mar 17. pii: 5807958.
- Wu JT, Leung K, Bushman M. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature Medicine*. 2020. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. pii: 2762130.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. Abstract: <https://pubmed.gov/32171076>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

## 6. Terapia

Christian Hoffmann

Il numero di persone infette da SARS-CoV-2 sta aumentando rapidamente. Poiché fino al 5-10% può avere un decorso grave, potenzialmente pericoloso per la vita, c'è un urgente bisogno di farmaci efficaci. Il tempo in questa pandemia è troppo breve per lo sviluppo di nuovi agenti specifici; si prevede che per avere un vaccino sarà necessario del tempo. Pertanto, gli antivirali esistenti o gli immune-modulatori con profili di sicurezza noti saranno i presidi più veloci per combattere il COVID-19. Quei composti che sono già stati testati in altre indicazioni ora hanno la priorità, in particolare quelli che si sono dimostrati efficaci in altri beta-coronavirus come SARS e MERS.

Molti suggerimenti attuali sono emersi da modelli animali, linee cellulari o persino modelli di screening virtuali. Mentre alcuni approcci hanno almeno qualche evidenza di beneficio clinico, per altri questo rimane altamente speculativo. Una breve occhiata alla Piattaforma del registro delle sperimentazioni cliniche internazionali (ICTRP) dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) può illustrare gli intensi sforzi di ricerca in corso: il 15 Marzo l'ICTRP ha elencato un totale di 392 studi clinici su COVID-19, 181 dei quali stavano attualmente reclutando. Entro 5 giorni, questo numero è salito a 508 (244 in reclutamento).

Diversi approcci terapeutici molto diversi sono in preparazione per COVID-19: composti antivirali che inibiscono i sistemi enzimatici, quelli che inibiscono l'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula e, infine, immunomodulatori che dovrebbero ridurre la tempesta di citochine con associato danno polmonare che si riscontra in casi gravi. Da notare che nessun farmaco è

approvato per COVID-19. In una guida intermedia, l'OMS ha dichiarato il 13 Marzo che "non ci sono prove attuali per raccomandare alcun trattamento specifico anti-COVID-19" e che l'uso di terapie sperimentali "dovrebbe essere fatto nell'ambito di studi eticamente approvati, randomizzati e controllati" (OMS 2020).

Tuttavia, non sarà possibile arruolare pazienti negli studi clinici ovunque. Per questi, questo capitolo può essere di supporto nel processo decisionale. I seguenti agenti saranno discussi qui:

### **1. Inibitori della sintesi dell'RNA virale**

Remdesivir

Lopinavir (e Darunavir)

Favipiravir

Ribavirina

SOFOSBUVIR

### **2. Inibitori della penetrazione virale**

Camostat

Idrossiclorochina e cloroquina

oseltamivir

Umifenovir

Baricitinib

### **3. Immunomodulatori e altre terapie immunitarie**

I corticosteroidi

tocilizumab

siltuximab

Gli interferoni

Immunizzazione passiva

## 1. Inibitori della sintesi dell'RNA virale

SARS-CoV-2 è un beta-coronavirus a RNA a singolo filamento. I potenziali bersagli sono alcune proteine non strutturali come proteasi, RNA polimerasi ed elicasi, ma anche proteine accessorie. I coronavirus non usano la trascrittasi inversa. Esiste solo un totale dell'82% di identità genetica tra SARS-CoV e SARS-CoV-2. Tuttavia, l'omologia genetica sorprendentemente alta per uno degli enzimi chiave, l'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp) che raggiunge circa il 96% (Morse 2020), suggerisce che anche le sostanze efficaci per la SARS possono essere efficaci per COVID-19.

### Remdesivir

Remdesivir (RDV) è un analogo nucleotidico e il profarmaco di un nucleoside C adenosinico che si incorpora in catene nascenti di RNA virale, con conseguente interruzione prematura. Esperimenti in vitro hanno dimostrato che remdesivir ha un'ampia attività anti-CoV inibendo RdRp nelle colture di cellule epiteliali delle vie aeree, anche a concentrazioni submicromolari (Sheahan 2017). Questa inibizione RdRp si applica anche a SARS-CoV-2 (Wang 2020). La sostanza è molto simile a tenofovir alafenamide, un altro analogo nucleotidico utilizzato nella terapia per l'HIV. Remdesivir è stato originariamente sviluppato da Gilead Sciences per il trattamento del virus Ebola, ma è stato successivamente abbandonato, dopo risultati deludenti in un ampio studio clinico randomizzato (Mulangu 2019). Tuttavia, remdesivir è attualmente in fase di test in due grandi studi randomizzati di fase III su circa 1.000 pazienti con malattia da lieve a moderata e con grave malattia COVID-19. Gli studi sul reclutamento di pazienti in Cina e in diversi paesi europei dovrebbero essere completati entro la fine di aprile 2020.

Dall'OMS, remdesivir è stato classificato come il candidato più promettente per il trattamento di COVID-19. I dati sperimentali

dei modelli murini hanno mostrato una migliore efficacia profilattica e terapeutica nella MERS rispetto a una combinazione di lopinavir / ritonavir (vedere sotto) e interferone beta. Remdesivir ha migliorato la funzione polmonare e ridotto il carico virale e il danno polmonare (Sheahan 2020). Anche il primo paziente americano con SARS-CoV-2 è migliorato notevolmente dopo il trattamento endovenoso con remdesivir (Holshue 2020). La resistenza a remdesivir nella SARS è stata generata nelle colture cellulari, ma era difficile da selezionare e apparentemente compromessa la forma e la virulenza virali (Agostini 2018). Lo stesso si vede con i virus MERS (Cockrell 2016). I modelli animali suggeriscono che un'infusione una volta al giorno di 10 mg / kg di remdesivir può essere sufficiente per il trattamento; mancano ancora dati di farmacocinetica per l'uomo. Nei due grandi studi di fase III su COVID-19, una dose iniziale di 200 mg è somministrata il giorno 1, simile agli studi sull'Ebola, seguita da 100 mg per altri 9 giorni. La sicurezza del farmaco sembra essere buona. A causa di un aumento esponenziale delle richieste di uso compassionevole, questo programma è ora limitato a donne in gravidanza e bambini di età inferiore ai 18 anni. Tuttavia, Gilead è attualmente in fase di transizione da singole richieste a programmi di accesso esteso (fare riferimento a [gilead.com](https://www.gilead.com)).

## Lopinavir e Darunavir

Si ritiene che i due inibitori della proteasi dell'HIV (PI) lopinavir e darunavir inibiscano la proteasi simile alla 3-chimotripsina dei coronavirus. Entrambi sono somministrati per via orale.

**Lopinavir** è stato utilizzato in molti pazienti in Cina all'inizio dell'epidemia (Chen 2020). Almeno due studi caso-controllo sulla SARS (Chan 2003, Chu 2004) e uno studio profilattico su MERS (Park 2019) hanno indicato un effetto benefico, ma le prove rimangono scarse. Tutti gli studi erano piccoli e non

randomizzati. Pertanto, non è chiaro se tutti i fattori prognostici siano stati opportunamente abbinati. Tuttavia, un piccolo sottostudio indicava che la carica virale SARS-CoV-2 sembra diminuire più rapidamente con lopinavir che senza (Chu 2004).

Un forte calo è stato osservato anche in singoli casi con COVID-19 trattati con lopinavir (Lim 2020, Liu 2020, Wang 2020). Tuttavia, data la rapida cinetica e la rapida diminuzione della carica virale anche senza terapia nei pazienti in fase di recupero, i casi clinici non sono molto significativi. In un piccolo studio dello studio di Singapore, il lopinavir non ha mostrato alcun effetto sulla clearance della SARS-CoV-2 nei tamponi nasali (Young 2020). Inoltre, il primo studio randomizzato aperto su 199 adulti ricoverati in ospedale con COVID-19 grave non ha riscontrato alcun beneficio clinico con il trattamento con lopinavir/r oltre le cure standard (Cao 2020) in pazienti che hanno ricevuto il farmaco da 10 a 17 giorni dopo l'insorgenza della malattia. Le percentuali di pazienti con RNA virale rilevabile in vari momenti erano simili, suggerendo che non si riscontrava alcun effetto riconoscibile sullo spargimento virale. Sebbene i dati sulla PK siano carenti, sembra possibile che le concentrazioni di lopinavir non legato alle proteine raggiunte dall'attuale dosaggio dell'HIV siano troppo basse per inibire la replicazione virale. Resta da vedere se i livelli saranno sufficienti per il trattamento (precedente) di casi lievi o come profilassi post-esposizione. Esiste uno studio retrospettivo su 280 casi in cui l'inizio precoce di lopinavir/r e/o ribavirina ha mostrato alcuni benefici (Wu 2020).

Ci sono anche comunicati stampa sugli effetti antivirali di darunavir nelle colture cellulari (PR 2020). **Darunavir** è un altro inibitore della proteasi che è più efficace del lopinavir nell'infezione da HIV. Tuttavia, il produttore Janssen-Cilag ha pubblicato una lettera all'Agenzia medica europea il 13 marzo, sottolineando che “sulla base dei risultati preliminari non

pubblicati di un esperimento in vitro precedentemente riportato, è improbabile che darunavir abbia un'attività significativa contro SARS-CoV-2 se somministrato alla dose sicura ed efficace approvata per il trattamento dell'infezione da HIV-1". Tuttavia, un grande studio (CQ4COV19) con 3.040 partecipanti è stato avviato il 18 marzo in Spagna per darunavir. I pazienti con sintomi lievi vengono trattati con darunavir / ritonavir e cloroquina immediatamente dopo un test SARS-CoV-2 positivo.

Sia il lopinavir che il darunavir devono essere potenziati da un booster per raggiungere livelli adeguati; questo di solito viene fatto con ritonavir che però ha un alto rischio di interazioni con altri farmaci. Sono stati avviati numerosi studi sul lopinavir e il darunavir (e altri inibitori della proteasi sperimentali), alcuni dei quali combinati con altri agenti.

Si spera che la caratterizzazione farmacocinetica recentemente pubblicata della struttura cristallina della principale proteasi SARS-CoV-2 possa portare alla progettazione di inibitori della proteasi ottimizzati (Zhang 2020).

## **Favipiravir**

Favipiravir è un altro efficace inibitore antivirale di RdRp che è stato approvato per l'influenza A e B in Giappone e in altri paesi (Shiraki 2020). Favipiravir viene convertito in una forma attiva intracellulare e riconosciuto come substrato dall'RNA polimerasi virale, agendo come un terminatore a catena e inibendo così l'attività dell'RNA polimerasi (Delang 2018). In uno studio in vitro, questo composto non ha mostrato una forte attività nei confronti di un isolato caso clinico di SARS-CoV-2. Il 14 febbraio, tuttavia, a Shenzhen è stato pubblicato un comunicato stampa con risultati promettenti (PR Favipiravir 2020). I risultati preliminari di un totale di 80 pazienti hanno mostrato che favipiravir ha avuto un effetto antivirale più forte di lopinavir /

ritonavir e sono stati osservati significativi minori effetti collaterali. Un altro comunicato stampa di funzionari cinesi ha riferito di risultati incoraggianti in 340 pazienti COVID-19 a Wuhan e Shenzhen. Con favipiravir, i pazienti hanno mostrato periodi più brevi di febbre (2,5 contro 4,2 giorni), maggiore clearance virale (4 contro 11 giorni) e miglioramento dei risultati radiologici (Bryner 2020). Sebbene finora non siano disponibili dati scientifici, favipiravir ha ottenuto l'approvazione quinquennale in Cina con il nome commerciale Favilavir® (in Europa: Avigan®).

## **Ribavirina**

La ribavirina è un analogo della guanosina e un inibitore della sintesi dell'RNA che è stato usato per molti anni per l'infezione da epatite C e si pensa che inibisca anche la RdRp (Elfiky 2020). Nella SARS e nella MERS, la ribavirina era per lo più combinata con lopinavir / ritonavir o interferone; tuttavia, non è mai stato dimostrato un effetto clinico (Arabi 2017). Ribavirina è ora disponibile genericamente. Il suo uso è limitato da notevoli effetti collaterali, in particolare l'anemia.

## **Sofosbuvir**

Sofosbuvir è un inibitore della polimerasi che viene anche utilizzato come agente ad azione diretta nell'epatite C. Di solito è molto ben tollerato. Studi su modelli hanno dimostrato che sofosbuvir potrebbe anche inibire la RdRp competendo con i nucleotidi fisiologici per il sito attivo della RdRp (Elfiky 2020). Sofosbuvir potrebbe essere combinato con IP HCV. Tra questi, le combinazioni antivirali fisse con ledipasvir o velpatasvir potrebbero essere particolarmente interessanti in quanto potrebbero inibire sia il RdRp che il proteas di SARS-CoV-2 (Chen 2020). Gli studi sono pianificati ma non ancora registrati ufficialmente.

## 2. Inibitori di ingresso

La maggior parte dei coronavirus si attaccano ai recettori cellulari con la loro proteina spike (S). Nel giro di poche settimane, diversi gruppi hanno chiarito l'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula bersaglio (Hoffmann 2020, Zhou 2020). Simile a SARS-CoV, SARS-CoV-2 utilizza l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2) come recettore chiave, una proteina di superficie che si trova in vari organi e su cellule epiteliali alveolari polmonari AT2. L'affinità per questo recettore ACE-2 sembra essere maggiore con SARS-CoV-2 rispetto ad altri coronavirus. L'ipotesi che gli ACE-inibitori promuovano gravi corsi di COVID-19 attraverso una maggiore espressione del recettore ACE2 rimane non dimostrata (Hanff 2020). Nel più grande studio finora condotto su 1.099 pazienti con COVID-19, l'ipertensione era associata ad un aumentato rischio (24% contro 13%) di decorso grave della malattia (Guan 2020). Tuttavia, diverse società mediche hanno esplicitamente sconsigliato la sospensione degli ACE-inibitori (ESH 2020). Inoltre, il legame di SARS-CoV-2 con ACE2 sembra portare a uno squilibrio nel sistema RAS. Studi sugli animali hanno dimostrato che questo squilibrio potrebbe persino essere influenzato favorevolmente dagli ACE-inibitori nel corso della polmonite (Gurwitz 2020, Sun 2020).

### **Camostat**

Oltre al legame con il recettore ACE2, è necessario anche il priming o la scissione della proteina spike per l'ingresso virale, consentendo la fusione delle membrane virali e cellulari. SARS-CoV-2 utilizza la proteasi transmembrana proteasi serina 2 cellulare (TMPRSS2). I composti che inibiscono questa proteasi possono quindi inibire l'ingresso virale (Kawase 2012). Il camostat inibitore TMPRSS2, che è stato approvato in Giappone per il trattamento della pancreatite cronica (nome commerciale:

Foipan®), può bloccare l'ingresso cellulare del virus SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020). I dati clinici sono in sospeso.

## **Idrossiclorochina (HCQ) e clorochina (CQ)**

La clorochina è utilizzata per la prevenzione e il trattamento della malaria ed è efficace come agente antinfiammatorio per l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso. Il potenziale effetto ampiamente antivirale è dovuto ad un aumento del valore del pH endosomiale, che interrompe la fusione delle cellule virus. Anche la glicosilazione dei recettori cellulari della SARS-CoV è disturbata (Savarino 2003, Vincent 2005, Yan 2013). Nell'infezione SARS-CoV-2, la clorochina può anche inibire le fasi post-ingresso (Wang 2020). Oltre all'effetto antivirale, anche gli effetti antinfiammatori potrebbero essere utili nella polmonite COVID-19. Un documento di consenso cinese del 12 marzo ha raccomandato la clorochina per i pazienti con polmonite sia lieve che grave (CE 2020). Sono previsti vari studi, tra cui il trattamento e la profilassi, tra cui uno studio spagnolo con 3.040 pazienti e operatori sanitari.

L'idrossiclorochina può essere più efficace della clorochina (Yao 2020); è anche meglio tollerata. Secondo i dati in vitro, l'idroclorochina è raccomandata in una dose di carico di 400 mg due volte al giorno, seguita da una terapia di mantenimento di 200 mg due volte al giorno (Yao 2020). Una mini-recensione ha affermato che "i risultati di oltre 100 pazienti" hanno mostrato che il fosfato di clorochina sarebbe in grado di alleviare e abbreviare il decorso della malattia (Gao 2020). Ad oggi, non sono disponibili dati clinici validi e altri esperti hanno sollevato notevoli dubbi (Touret 2020). Un vantaggio della clorochina sarebbe il primo segnale positivo, dopo decenni e centinaia di studi senza successo condotti su un numero enorme di malattie virali acute. Ci sono anche esperti che sostengono che CQ/HCQ potrebbe non solo essere inutile ma anche dannoso, poiché è

stato visto per l'infezione da virus Chikuyunga che può essere spiegata da un ritardo nella risposta immunitaria adattativa (Guastalegname 2020).

Il 17 marzo, un rapporto preliminare di Marsiglia, Francia (Gautret 2020) sembrava mostrare alcuni benefici in un piccolo studio non randomizzato su 36 pazienti. I pazienti che hanno rifiutato il trattamento o avevano un criterio di esclusione, sono serviti da controlli. Al sesto giorno, il 70% è stato negativo virologicamente (100% quando è stata aggiunta l'azitromicina) valutato dai tamponi rinofaringei, rispetto al 13% nel gruppo di controllo. Tuttavia, diverse questioni metodologiche hanno sollevato dubbi sulla validità dei dati. Un piccolo studio randomizzato condotto in Cina su 30 pazienti non ha mostrato alcun beneficio clinico o virologico (Chen 2020). Le precauzioni per l'idrossiclorochina includono QTc>500 msec e diverse malattie come miastenia grave, epilessia, ecc.

## **Oseltamivir**

Oseltamivir (Tamiflu®) è un inibitore della neuraminidasi che è anche approvato per il trattamento e la profilassi dell'influenza in molti paesi. Come lopinavir, l'oseltamivir è stato ampiamente utilizzato per l'attuale epidemia in Cina (Guan 2020). L'inizio può essere cruciale immediatamente dopo l'insorgenza dei sintomi. Oseltamivir è indicato per l'accompagnamento della coinfezione da influenza, che è stato visto come abbastanza comune nei pazienti con MERS intorno al 30% (Bleibtreu 2018). Non ci sono dati validi per COVID-19. È più che discutibile se vi sia un effetto diretto nei pazienti con influenza negativa con polmonite COVID-19. SARS-CoV-2 non richiede neuramidasi per entrare nelle cellule bersaglio.

## Umifenovir

Umifenovir (Arbidol®) è un farmaco antivirale ad ampio spettro che è approvato come inibitore della fusione di membrane in Russia e Cina per la profilassi e il trattamento dell'influenza. Le linee guida cinesi lo raccomandano per COVID-19, secondo un comunicato stampa cinese è in grado di inibire la replicazione di SARS-CoV-2 a basse concentrazioni di 10-30  $\mu\text{M}$  (PR 2020).

In un piccolo studio retrospettivo e non controllato su casi COVID-19 da lievi a moderati, 16 pazienti trattati con umifenovir TID 200 mg e lopinavir/r (LPV/r) sono stati confrontati con 17 pazienti che avevano ricevuto LPV/r in monoterapia per 5-21 giorni (Deng 2020). Al giorno 7 (giorno 14), nel gruppo di combinazione, i campioni di rinofaringeo SARS-CoV-2 sono diventati negativi nel 75% (94%), rispetto al 35% (53%) con monoterapia con LPV/r. Le scansioni TC toraciche stavano migliorando rispettivamente del 69% contro il 29%. Tuttavia, non è stata fornita una chiara spiegazione per questo notevole vantaggio.

## Baricitinib

Baricitinib (Olumiant®) è un inibitore della chinasi associato a Janus (JAK) approvato per l'artrite reumatoide. Utilizzando algoritmi di screening virtuale, baricitinib è stato identificato come una sostanza che potrebbe inibire l'endocitosi mediata da ACE2 (Stebbing 2020). Come altri inibitori di JAK come fedratinib o ruxolitinib, il segnale di inibizione può anche ridurre gli effetti dei livelli aumentati di citochine che sono frequentemente osservati in pazienti con COVID-19. Esistono prove del fatto che baricitinib potrebbe essere l'agente ottimale in questo gruppo (Richardson 2020). Gli studi non sono ancora registrati (al 25 Marzo).

### 3. Immunomodulatori e altre terapie immunitarie

Mentre i farmaci antivirali hanno maggiori probabilità di prevenire i casi lievi di COVID-19 che diventano gravi, in casi gravi saranno particolarmente necessarie strategie adiuvanti. Le infezioni da coronavirus possono indurre risposte immunitarie dell'ospite eccessive e aberranti, in definitiva inefficaci, associate a gravi danni polmonari (Channappanavar 2017). Simile alla SARS e alla MERS, alcuni pazienti con COVID-19 sviluppano una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), spesso associata a una tempesta di citochine (Mehta 2020). Ciò è caratterizzato da un aumento delle concentrazioni plasmatiche di varie interleuchine, chemochine e proteine infiammatorie.

Varie terapie specifiche per l'ospite mirano a limitare l'immenso danno causato dalla disregolazione delle reazioni di citochine pro-infiammatorie e chemochine (Zumla 2020). Anche gli immunosoppressori, gli agenti bloccanti dell'interleuchina-1 come l'anakinra o gli inibitori JAK-2 sono un'opzione (Mehta 2020). Queste terapie possono potenzialmente agire in sinergia se combinate con antivirali. Vengono discussi diversi farmaci commercializzati, compresi quelli per abbassare il colesterolo, per diabete, artrite, epilessia e cancro, ma anche antibiotici. Si dice che modulino l'autofagia, promuovano altri meccanismi di effetto immunitario e la produzione di peptidi antimicrobici. Tuttavia, i dati clinici sono in sospenso per la maggior parte delle strategie.

## I corticosteroidi

I corticosteroidi sono spesso usati, specialmente nei casi più gravi. Nel più grande studio di coorte non controllato finora condotto su 1.099 pazienti con COVID-19, un totale del 19% è stato trattato con corticosteroidi, in casi gravi quasi la metà di tutti i pazienti (Guan 2020). Tuttavia, secondo le attuali linee guida dell'OMS, gli steroidi non sono raccomandati al di fuori degli studi clinici.

Una revisione sistematica di numerosi studi osservativi sulla SARS (Stockman 2006) non ha prodotto alcun beneficio e vari effetti collaterali (necrosi avascolare, psicosi, diabete). Tuttavia, l'uso di corticosteroidi COVID-19 è ancora molto controverso (Russell 2020, Shang 2020). In uno studio retrospettivo su 401 pazienti con SARS, è stato scoperto che basse dosi riducono la mortalità e sono in grado di ridurre la durata della degenza in pazienti critici, senza causare infezione secondaria e / o altre complicazioni (Chen 2006).

In un altro studio retrospettivo su un totale di 201 pazienti COVID-19, il metilprednisolone ha ridotto la mortalità nei pazienti con ARDS (Wu 2020). D'altra parte, ci sono prove evidenti di una clearance virale ritardata (Ling 2020), che è stata osservata anche con la SARS (Stockman 2006). In una dichiarazione di consenso della Chinese Thoracic Society dell'8 febbraio, i corticosteroidi devono essere usati con cautela, dopo attenta considerazione, a basse dosi ( $\leq 0,5-1$  mg / kg di metilprednisolone o equivalente al giorno) e, ultimo ma non meno importante, come il più breve possibile ( $\leq 7$  giorni) (Zhao 2020).

## Tocilizumab

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale che prende di mira il recettore dell'interleuchina-6. Tocilizumab (RoActemra® o

Actemra®) è usato per l'artrite reumatoide e ha un buon profilo di sicurezza. È stato pubblicato almeno uno studio retrospettivo non controllato, che mostra risultati incoraggianti in 20 pazienti con COVID-19 grave e livelli elevati di IL-6 (Xu 2020). La dose iniziale deve essere di 4-8 mg / kg, con il dosaggio raccomandato di 400 mg (infusione per più di 1 ora). Sono in corso studi controllati e anche per sarilumab (Kevzara®), un altro antagonista del recettore dell'IL-6. Non vi è dubbio che tocilizumab debba essere riservato ai pazienti con patologie gravi che hanno fallito altre terapie.

## **Siltuximab**

Siltuximab (Sylvant®) è un altro agente anti-IL-6 bloccante. Tuttavia, questo anticorpo monoclonale chimerico colpisce direttamente l'interleuchina-6 e non il recettore. Siltuximab è stato approvato per la malattia idiopatica multicentrica di Castleman. I primi risultati di una sperimentazione pilota in Italia ("prova SISCO") hanno mostrato risultati incoraggianti ma non sono ancora stati pubblicati.

## **Gli interferoni**

In pazienti con MERS, gli studi sull'interferone sono stati deludenti. Nonostante gli impressionanti effetti antivirali nelle colture cellulari (Falzarano 2013), negli studi clinici in associazione con ribavirina non sono stati evidenziati benefici convincenti (Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2019). Tuttavia, l'inalazione di interferone è ancora raccomandata come opzione nelle linee guida di trattamento cinesi.

## Immunizzazione passiva

Una meta-analisi di studi osservazionali sull'immunoterapia passiva per la SARS e l'influenza grave indica una diminuzione della mortalità, ma gli studi erano comunemente di bassa o bassissima qualità e mancavano di gruppi di controllo (Mair-Jenkins 2015). Nella MERS sono stati discussi plasma convalescente fresco congelato o immunoglobulina da pazienti guariti (Zumla 2015, Arabi 2017). I pazienti con SARS guarita sviluppano una risposta anticorpale neutralizzante contro la proteina virale del picco (Liu 2006). I dati preliminari indicano che questa risposta si estende anche a SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020), ma l'effetto su SARS-CoV-2 è stato leggermente più debole. Altri hanno sostenuto che il siero convalescente umano potrebbe essere un'opzione per la prevenzione e il trattamento della malattia COVID-19 per essere rapidamente disponibile quando ci sono un numero sufficiente di persone che si sono riprese e possono donare siero contenente immunoglobuline (Casadevall 2020).

In una serie di casi preliminari incontrollati di 5 pazienti critici con COVID-19 e ARDS, la somministrazione di plasma convalescente contenente anticorpi neutralizzanti è stata seguita da un miglioramento del loro stato clinico (Shen 2020). Tutti e 5 i pazienti erano sottoposti a ventilazione meccanica al momento del trattamento e tutti avevano ricevuto agenti antivirali e metilprednisolone. Il 26 marzo, la FDA ha approvato l'uso del plasma da pazienti guariti per curare le persone che sono gravemente malate con COVID-19 (Tanne 2020). Questo metodo è stato usato in passato per trattare malattie come la poliomielite, il morbillo o persino l'epidemia di influenza del 1918.

Altri approcci immunomodulatori e altri nei test clinici includono bevacizumab, brilacidina, ciclosporina, fedratinib (Wu 2020), fingolimod, lenadilomide e talidomide, sildenafil, teicoplanina (Baron 2020), anticorpi monoclonali (Shanmugaraj

2020) e molti altri. Si stanno discutendo anche gli approcci della terapia cellulare. Tuttavia, non vi è dubbio che queste strategie siano ancora lontane dall'ampio uso clinico.

## Conclusione

Si spera che i sistemi sanitari locali possano resistere all'attuale epidemia e che almeno alcune delle opzioni fornite in questa panoramica mostreranno risultati positivi nel tempo. È anche importante che in questa difficile situazione, nonostante l'immensa pressione, i principi di base dello sviluppo e della ricerca dei farmaci, compreso il riproposizione, non vengano abbandonati.

Quattro diverse opzioni, vale a dire lopinavir/r, da solo e in combinazione con interferone, remdesivir e (idrossi) cloroquina saranno testate nello studio SOLIDARITY lanciato il 18 marzo dall'OMS. I risultati di questo studio pragmatico su larga scala genereranno i dati affidabili di cui abbiamo bisogno, per mostrare quali trattamenti sono i più efficaci (Sayburn 2020).

Quindi, negli attuali tempi bui, quali sono le migliori opzioni per offrire ai pazienti? Al momento non ci sono prove da studi clinici controllati per raccomandare un trattamento specifico per l'infezione da coronavirus SARS-CoV-2. Una task force di diversi gruppi di medici belgi ha sviluppato "Linee guida intermedie per i pazienti sospettati / confermati con COVID-19 in Belgio" che sono state pubblicate il 24 marzo. Fanno inoltre riferimento ad altre Linee guida intermedie, come mostrato nella Tabella 1.

**Tabella 1.** Linee guida preliminari per COVID-19 in diversi paesi, in base alla gravità della malattia (<https://epidemiology.wiv-isp.be>)

| <b>Gravità della malattia</b>                  | <b>Italia (protocollo Lombardia)</b> | <b>Francia</b>   | <b>Paesi Bassi</b>                  | <b>Belgio</b>   |
|--|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Da lieve a moderato, nessun fattore di rischio | No                                   | No   | No                                  | No  |
| Fattori di rischio da lievi a moderati         | LPV/r + (H)CQ per 5-7 giorni         | Considerare LPV / r, durata dipendente dalla diffusione virale | Considerare CQ per 5 giorni         | Considerare HCQ 400 BID, quindi 200 mg BID per 4 giorni |
| Grave  | RDV + (H)CQ per 5-20 giorni          | RDV, durata dipendente dalla diffusione virale                 | CQ (600 mg, then 300 mg) for 5 days | HCQ 400 BID, quindi 200 mg BID per 4 giorni             |
| Grave, 2a scelta                               | LPV/r with CQ                        | No   | LPV/r per 10-14 giorni              | LPV/r per 14 giorni                                     |
| Critico  | RDV + (H) CQ per 5-20 giorni         | RDV, durata dipendente dalla diffusione virale                 | RDV for 10 days + CQ for 5 days     | RDV   |
| Critico, 2a scelta                             | LPV/r con CQ                         | LPV/r  |                                     | HCQ (TOC in studi)                                      |

RDV Remdesivir, LPV/r Lopinavir/ritonavir, (H)CQ (idrossi) cloroquina, TOC tocilizumab. Fattori di rischio: età > 65 anni e / o disfunzione degli organi terminali sottostanti (polmone, cuore, fegato), diabete, CVD, BPCO, ipertensione

Prevediamo che entro pochi mesi, scuoteremo la testa increduli a queste raccomandazioni, ma questo non è un motivo per rimanere inattivi oggi. Il compito della medicina è quello di offrire il trattamento più noto in un determinato momento. Al momento, il miglior trattamento è la terapia di supporto per l'insufficienza respiratoria e la speranza che alcuni dei suddetti farmaci abbiano un beneficio marginale. Anche un beneficio marginale potrebbe aiutare i pazienti a superare in maniera efficace la divisione tra vita e morte.

## Bibliografia

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2). pii: mBio.00221-18. Abstract: <https://pubmed.gov/29511076>. Fulltext: <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):584-594. Abstract: <https://pubmed.gov/28177862>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1408795>
- Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 25. pii: 5523209. Abstract: <https://pubmed.gov/31925415>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz544>
- Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 13;105944. Abstract: <https://pubmed.gov/32179150>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>
- Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al. Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul 16;18(1):331. Abstract: <https://pubmed.gov/30012113>. Fulltext: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
- Bryner J. Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19. [www.Livescience.com](http://www.Livescience.com)
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. Abstract: <https://pubmed.gov/32187464>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>

- Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Mar 13. pii: 138003. Abstract: <https://pubmed.gov/32167489>. Fulltext: <https://doi.org/138003>
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003 Dec;9(6):399-406 Abstract: <https://pubmed.gov/14660806>. Fulltext:
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul;39(5):529-539. Abstract: <https://pubmed.gov/28466096>. Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Chen J, Danping L, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19. *J Zhejiang University*. March 2020
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. Abstract: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1441-52. Abstract: <https://pubmed.gov/16778260>. Fulltext:
- Chen YW, Yiu CB, Wong KY. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000Res*. 2020 Feb 21;9:129. Abstract: <https://pubmed.gov/32194944>. Fulltext: <https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1>
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):252-6. Abstract: <https://pubmed.gov/14985565>. Fulltext:
- Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol*. 2016 Nov 28;2:16226. Abstract: <https://pubmed.gov/27892925>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.226>
- Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018 May;153:85-94. Abstract: <https://pubmed.gov/29524445>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect*. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. Abstract: <https://pubmed.gov/32171872>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>

- EC. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 Mar 12;43(3):185-188.
- Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci.* 2020 May 1;248:117477. Abstract: <https://pubmed.gov/32119961>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- ESH. European Society of Hypertension: [www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/](http://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/)
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med.* 2013 Oct;19(10):1313-7. Abstract: <https://pubmed.gov/24013700>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/nm.3362>
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Mar 16;14(1):72-73. Abstract: <https://pubmed.gov/32074550>. Fulltext: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949. Abstract: <https://pubmed.gov/32205204>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. Abstract: <https://pubmed.gov/32109013>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment? *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 24. pii: 5811416. Abstract: <https://pubmed.gov/32211771>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321>
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020 Mar 4. Abstract: <https://pubmed.gov/32129518>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System-a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 26. pii: 5811880. Abstract: <https://pubmed.gov/32215613>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv.* 2020.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. Abstract:

- <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext:  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936. Abstract: <https://pubmed.gov/32004427>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health*. 2020 Apr;8(4):e480. Abstract: <https://pubmed.gov/32109372>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol*. 2012 Jun;86(12):6537-45. Abstract: <https://pubmed.gov/22496216>. Fulltext: <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
- Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020 Feb 17;35(6):e79. Abstract: <https://pubmed.gov/32056407>. Fulltext: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Feb 28. Abstract: <https://pubmed.gov/32118639>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>
- Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30132-6. Abstract: <https://pubmed.gov/32173576>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015 Jan 1;211(1):80-90. Abstract: <https://pubmed.gov/25030060>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. Abstract: <https://pubmed.gov/32192578>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*. 2020 Mar 2;21(5):730-738. Abstract:

- <https://pubmed.gov/32022370>. Fulltext:  
<https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. Abstract: <https://pubmed.gov/31774950>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Nov;14(11):1090-1095. Abstract: <https://pubmed.gov/25278221>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
- Park SY, Lee JS, Son JS, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2019 Jan;101(1):42-46. Abstract: <https://pubmed.gov/30240813>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005>
- PR Press release. Favipiravir.  
<https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html>
- PR. Press release. Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus. [www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html](http://www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html) (accessed February 21, 2020).
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. Abstract: <https://pubmed.gov/32032529>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. Abstract: <https://pubmed.gov/32043983>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003 Nov;3(11):722-7. Abstract: <https://pubmed.gov/14592603>. Fulltext:
- Sayburn A. Covid-19: trials of four potential treatments to generate "robust data" of what works. *BMJ*. 2020 Mar 24;368:m1206. Abstract: <https://pubmed.gov/32209549>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1206>
- Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2129-32. Abstract: <https://pubmed.gov/25900158>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):683-684. Abstract: <https://pubmed.gov/32122468>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)

- Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Mar;38(1):10-18. Abstract: <https://pubmed.gov/32134278>. Fulltext: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396). pii: 9/396/eaal3653. Abstract: <https://pubmed.gov/28659436>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222. Abstract: <https://pubmed.gov/31924756>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020 Mar 27. pii: 2763983. Abstract: <https://pubmed.gov/32219428>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020 Feb 22;107512. Abstract: <https://pubmed.gov/32097670>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb 27. pii: S1473-3099(20)30132-8. Abstract: <https://pubmed.gov/32113509>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343. Abstract: <https://pubmed.gov/16968120>. Fulltext:
- Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020 Mar 12;43(3):219-222. Abstract: <https://pubmed.gov/32164092>. Fulltext: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>
- Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1256. Abstract: <https://pubmed.gov/32217555>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020 Mar 5;177:104762. Abstract: <https://pubmed.gov/32147496>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005 Aug 22;2:69. Abstract: <https://pubmed.gov/16115318>. Fulltext:
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020

- Mar;30(3):269-271. Abstract: <https://pubmed.gov/32020029>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):64-68. Abstract: <https://pubmed.gov/32037389>. Fulltext: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030>
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. March 13 [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13. pii: 2763184. Abstract: <https://pubmed.gov/32167524>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Mar 11. pii: S1684-1182(20)30065-7. Abstract: <https://pubmed.gov/32205092>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med*. 2020 Mar 27. Abstract: <https://pubmed.gov/32220033>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1*
- Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res*. 2013 Feb;23(2):300-2. Abstract: <https://pubmed.gov/23208422>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/cr.2012.165>
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: 5801998. Abstract: <https://pubmed.gov/32150618>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Mar 3. pii: 2762688. Abstract: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. *Science*. 2020 Mar 20. pii: science.abb3405. Abstract:

- <https://pubmed.gov/32198291>. Fulltext:  
<https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
- Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 Mar 12;43(3):183-184.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. Abstract: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections. *Int J Infect Dis*. 2015 Nov;40:71-4. Abstract: <https://pubmed.gov/26365771>. Fulltext: [https://doi.org/S1201-9712\(15\)00215-5](https://doi.org/S1201-9712(15)00215-5)
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. Abstract: <https://pubmed.gov/32035018>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)



## 7. Severe COVID-19

I seguenti argomenti verranno ampliati nelle prossime edizioni. Nel frattempo, fai clic sui collegamenti full-text per leggere i seguenti articoli.

### Checklists for hospitals

European Centre for Disease Prevention and Control. **Checklist for hospitals preparing for the reception and care of coronavirus 2019 (COVID-19) patients.** ECDC: Stockholm; 2020.  
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-checklist-hospitals-preparing-reception-care-coronavirus-patients.pdf>

### Patient admission to ICUs

Swiss Society Of Intensive Care Medicine. **Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs).** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20227.  
 Fulltext: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20227>

### Management of critically ill patients

Eccellente aggiornamento dettagliato per anestesisti e medici di terapia intensiva:

Thomas-Ruddel D, Winning J, Dickmann P, et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020.** Anaesthesist. 2020 Mar 24. pii: 10.1007/s00101-020-00760-3.  
 Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00760-3>

Brevi raccomandazioni formulate dalla Surviving Sepsis Campaign:

Poston JT, Patel BK, Davis AM. **Management of Critically Ill Adults With COVID-19.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763879.  
 Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914>

Raccomandazioni pratiche dall'Italia sulla ventilazione meccanica e la gestione della sepsi: <https://www.esicm.org/blog>

Una versione cartacea sarà presto disponibile.

## Endotracheal intubation and staff safety

Orser BA. **Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19**

**Patients.** Anesth Analg. 2020 Mar 23. Abstract:

<https://pubmed.gov/32209810>. Fulltext:

<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004803>

Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.**

**Anesthesiology.** 2020 Mar 19. Abstract: <https://pubmed.gov/32195703>.

Fulltext: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288>

Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. **Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.** Lancet Respir Med.

2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30084-9.

Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)

## Triage for intensive-care treatment

Swiss Academy Of Medical Sciences. **COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar

24;150:w20229. Abstract: <https://pubmed.gov/32208495>. Fulltext:

[https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20229](https://doi.org/Swiss%20Med%20Wkly.%2020;150:w20229)

## Patients in the radiology department

An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** Diagn Interv Radiol. 2020 Mar 25. Abstract:

<https://pubmed.gov/32209526>.

Fulltext: <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167>

## Recommendations for conducting autopsies

Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. **Autopsy in suspected COVID-19 cases.** J Clin Pathol. 2020 Mar 20. pii: jclinpath-2020-206522. Abstract:

<https://pubmed.gov/32198191>.

Fulltext: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522>

European Centre for Disease Prevention and Control. **Considerations related to the safe handling of bodies of deceased persons with suspected or confirmed COVID-19.** Stockholm: ECDC; 2020.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-safe-handling-of-bodies-or-persons-dying-from-COVID19.pdf>

## 8. Comorbidities / Special Populations

I seguenti argomenti verranno ampliati nelle prossime edizioni. Nel frattempo, fai clic sui collegamenti full-text per leggere i seguenti articoli.

### Cardiovascular diseases

Patel AB, Verma A. **COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence?** JAMA. 2020 Mar 24. pii: 2763803. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>

Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease.** Circulation. 2020 Mar 21. Fulltext: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>

### HIV infection and immunosuppression

U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv>

EACS & BHIVA **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH).** <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>

Bashyam AM, Feldman SR. **Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.** J Dermatolog Treat. 2020 Mar 19:1-2. Fulltext: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438>

Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action.** Dermatol Ther. 2020 Mar 11:e13298. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/dth.13298>

### Oncology

Francesco C, Pettke A, Michele B, Fabio P, Helleday T. **Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect.** Ann Oncol. 2020 Mar 19. pii: S0923-7534(20)36373-0. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286>

Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. **Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal.** J Natl Compr Canc Netw. 2020 Mar 20:1-4. Fulltext: <https://doi.org/jnccn1804COVID>

- Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** Br J Haematol. 2020 Mar 16. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/bjh.16597>
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for cancer patients.** Lancet Oncol. 2020 Mar 3. pii: S1470-2045(20)30150-9. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. **Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China.** Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):335-337. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

## Transplantation

- Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. **COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic.** Am J Transplant. 2020 Mar 23. Abstract: <https://pubmed.gov/32202064>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15876>
- Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. **Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation?** Am J Transplant. 2020 Mar 20. Abstract: <https://pubmed.gov/32198834>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>
- Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside.** Am J Transplant. 2020 Mar 17. Abstract: <https://pubmed.gov/32181969>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15853>

## Dialysis

- Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. **Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Mar 20. pii: 5810637. Abstract: <https://pubmed.gov/32196116>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>

## Other comorbidities

- Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!** Autoimmun Rev. 2020 Mar 20:102523. Abstract: <https://pubmed.gov/32205186>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
- Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** Ann Rheum Dis. 2020 Mar 22. pii: annrheumdis-2020-217322. Abstract: <https://pubmed.gov/32205336>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322>

## Pediatric

- Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement.** *World J Pediatr.* 2020 Feb 7. pii: 10.1007/s12519-020-00343-7. Abstract: <https://pubmed.gov/32034659>. Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- Sun D, Li H, Lu XX, et al. **Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study.** *World J Pediatr.* 2020 Mar 19. pii: 10.1007/s12519-020-00354-4
- Ludvigsson JF. **Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults.** *Acta Paediatr.* 2020 Mar 23. Abstract: <https://pubmed.gov/32202343>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Brodin P. **Why is COVID-19 so mild in children?** *Acta Paediatr.* 2020 Mar 25. Abstract: <https://pubmed.gov/32212348>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
- Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. **Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children.** *Pediatr Neonatol.* 2020 Mar 10. pii: S1875-9572(20)30026-7. Abstract: <https://pubmed.gov/32199864>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>
- Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. **Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.** *JAMA Pediatr.* 2020 Mar 26. pii: 2763787. Abstract: <https://pubmed.gov/32215598>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>

## Pregnancy

- Schwartz DA. **An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.** *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Mar 17. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
- Qiao J. **What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?** *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):760-762.
- Liu D, Li L, Wu X, et al. **Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 18:1-6. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>
- Dong L, Tian J, He S, et al. **Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn.** *JAMA.* 2020 Mar 26. pii: 2763853. Abstract: <https://pubmed.gov/32215581>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>

Rasmussen SA, Jamieson DJ. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: Responding to a Rapidly Evolving Situation.** *Obstet Gynecol.* 2020 Mar 19. Abstract: <https://pubmed.gov/32213786>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003873>

## Notes

## Notes

## Notes

## Notes



*Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann*

# COVID REFERENCE

ITA | 2020.1

*www.CovidReference.com*

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

NEI PROSSIMI MESI, COVID REFERENCE presenterà aggiornamenti regolari e narrerà i dati scientifici nel modo più completo possibile.