

COVID-19 publikationer från vecka 20 - sammanställning från HTA-centrum

Detta brev är en veckovis litteraturgenomgång från PubMed's "Covid-19-hub" <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>. Antalet publikationer var 2716, en rejäl ökning från 1822 jämfört med föregående vecka. Vi har screenat alla publikationer och presenterar översiktligt flödet av litteratur inom kategorierna Behandling, Diagnostik, Åtgärder för att skydda personal samt Vaccinutveckling. Samtliga konklusioner är artikelförfattarnas egna och sammanställningen ska självklart inte ses som rekommendationer. Gällande riktlinjer för VGR finns här: <https://www.vgregion.se/halsa-och-varld/vardgivarwebben/vardriktlinjer/covid-19/>. Någon systematisk kvalitetsgranskning är inte gjord, även om enskilda studier kan kommenteras avseende kvalitet. I syfte att göra forskningen snabbt tillgänglig publiceras artiklarna tidigt i reviewprocessen och flertalet är därför inte färdiggranskade från tidskriften. Samtliga referenser är från v 20, 2020.

Behandling

Bland 180 behandlingsreferenser fanns två randomiserade studier. Den första var en öppen jämförelse mellan två kombinationer av antiviral behandling: en trippelbehandling med lopinavir–ritonavir, ribavirin och interferon beta-1b jämfört med lopinavir–ritonavir hos 127 patienter med mild till måttlig sjukdom (Hung). Primärt utfall var tid till negativ PCR från nasopharynx. Den tiden var signifikant kortare i gruppen som hade fått trippelbehandling (median 7 dagar [IQR 5–11]) vs 12 [8–15]). Bland sekundära utfall noterades att även klinisk förbättring, vårdtid och neg PCR från övriga provtagningslokaler var till fördel för trippelbehandling med interferon beta-1b. Förekomst av biverkningar skiljde sig inte åt. I en samtidig editorial i Lancet framhölls att denna studie, just för att den var randomiserad och visade signifikanta skillnader, är ett viktigt bidrag till kunskapen om effektiv behandling vid Covid-19, men att interferon beta-1b behöver studeras ytterligare och med andra läkemedelskombinationer (Shalhoub).

Den andra randomiserade studien undersökte effekt och biverkningar av hydroxiklorokin (HCQ) i tillägg till standardbehandling (Tang). Studien avbröts i förtid, pga. minskande patientunderlag, efter att 150 patienter med huvudsakligen mild till måttlig sjukdom hade inkluderats. Efter 28 dagar var det ingen skillnad i virusförekomst från övre och nedre luftvägar (85% vs 81% utläkning), analyserat med PCR, medan biverkningar var vanligare i HCQ-gruppen. Författarna konkluderade att det finns inget stöd för HCQ som behandling mot Covid-19, enligt nuvarande kunskapsläge.

Även en icke-randomiserad kontrollerad studie från Frankrike som jämförde HCQ med standardbehandling och justerade för potentiella störfaktorer kom till en liknande slutsats, att HCQ gav ingen klinisk fördel, men gav mer biverkningar (Mahévas). Studien redovisade överlevnad utan överföring till intensivvård som primärt utfall hos 181 patienter med Covid-19 pneumoni: 89% vs 91%.



En kohortstudie från New York på 1438 patienter studerade effekten av HCQ med eller utan azitromycin (Rosenberg). En justerad analys visade ingen effekt på överlevnad då HCQ och azitromycin jämfördes med ingen sådan läkemedelsbehandling (HR 1,35 [95% KI 0,76-2,40]), men påvisade däremot en ökad förekomst av hjärtstopp (justerad OR 2,13 [95% KI 1,12-4,05]).

Dessutom har två fallserier där patienterna behandlades med HCQ och azitromycin publicerats. Av 251 patienter fick 23% en extrem QT-förlängning och författarna avrådde från sådan behandling (Chorin). Från en fransk fallserie på 1061 patienter menade författarna att behandling med HCQ och azitromycin i ett tidigt skede av sjukdomen var säker (Million).

I skuggan av de två randomiserade studierna med remdesivir (redovisades i veckobrev 18, en är fortfarande opublicerad) har det kommit en italiensk observationsstudie där 35 patienter med svår till kritisk sjukdom behandlades med remdesivir (Antinori). Av dessa avbröt 23% behandlingen pga. svåra biverkningar, vanligast transaminastegring (förekom hos 43%) och akut njurskada (23%). Författarna spekulerade om remdesivir lämpade sig bättre till dem som inte krävde intensivvård.

Behandling med tocilizumab, en monoklonal anti-interleukin (IL)-6 antikropp för att motverka cytokinfrisättning, har redovisats i två kohortstudier från Italien (Capra) respektive Frankrike (Klopfenstein). Båda studierna var små (85 respektive 45 patienter) men redovisade positiva resultat avseende överlevnad då tocilizumab jämfördes med standardbehandling (vanligen HCQ och lopinavir-ritonavir).

En Cochraneöversikt beskrev kunskapsläget avseende behandling med konvalescentplasma (Valk). Hittills finns endast fallserier publicerade, varför inga konklusioner kan dras avseende mortalitet eller några andra utfall. Men 47 studier pågår, varav 22 är randomiserade.

Kalciumblockare, som används vid behandling av hypertoni, kan även ge en pulmonell vasodilatation och har värderats i förhållande till Covid-19 (Solaimanzadeh). I en retrospektiv kohortstudie med 65 äldre patienter noterades att behandling med nifedipine eller amlodipine var associerat med minskad mortalitet samt minskad risk för intubation och respiratorvård.

Diagnostik

Bilddiagnostik togs upp i många arbeten. Fatima summerade kort de vanligaste CT-fynden under och efter det akuta förloppet och Li och Liu beskrev differentialdiagnostiken mot andra typer av lunginflammationer. Sensitivitets/specificitetsaspekter av CT-bilden jämfört med RT-PCR och klinisk bild diskuterades av Waller. Med klinisk diagnos som ”facit” och hos patienter med klinisk pneumoni rapporterades en högre sensitivitet för CT än för RT-PCR.

Neurologiska symptom, och då särskilt anosmi, beskrivs i ett stort antal artiklar inklusive en översikt av Werner. Pellegrino sammanfattade vad man vet om virusets påverkan på sensorisk funktion och Bulfamante hade i samband med obduktion påvisat virus i de olfaktoriska systemen och i hjärnstammen, vilket de ansåg förenligt med direkteffekter på nervsystemet. Liguori fann neurologiska symptom hos 90% av patienterna i en italiensk fallserie och Panciani föreslog en trestegsmodell för neuroinvasion, dock utan några egentliga experimentella belägg för modellen.

Flera arbeten bekräftade att det är vanligt med myokardpåverkan vid Covid-19 infektion. Siripanthong summerade vad man vet om Covid-19 myokardit. Den exakta mekanismen förblir okänd, men huvudhypotesen är att det hela startar med bindning till ACE2-receptorn.

Flera snabbtest med, åtminstone i modellsystem, hög sensitivitet och specificitet har publicerats (Behrmann; Bordi, Lambert-Niclot). Vad gäller tidsförlopp har Cao rapporterat en fallserie på åtta patienter med återkomst av positiv RT-PCR. Huruvida detta motsvarar återkomst av klinisk Covid-19 infektion eller bara reflekterar falskt negativ provtagning är oklart. Doll genomförde upprepad testning av en grupp patienter med negativ RT-PCR och fann hög konkordans med det första provet vid upprepad testning.

Höga virustitrar hos en liten grupp asymptomatiska fall beskrevs av Kim SE och Kipkorir summerade litteraturen gällande fortsatt RNA-exkretion i feces hos PCR-negativa patienter. Detta har beskrivits särskilt hos barn, men det är inte visat att detta RNA kan överföra klinisk smitta.

Azkur gav en bra sammanfattning av de olika komponenterna av immunsystemet som aktiveras av infektionen och nya antikroppstest beskrevs i flera arbeten (Amanat, Bryan). Krüttgen jämförde fyra kommersiella antikroppstest och fann sensitivitet 86, 100, 86 och 77%, och specificitet 96, 89, 100 och 100% vid test med patientserum.

Åtgärder för att skydda hälso- och sjukvårdspersonal

Som tidigare veckor, har det publicerats många rekommendationer, råd och erfarenheter från olika ämnesområden och specifika enheter som vi valt att inte sammanfatta.

Systematiska översikter har publicerats om skyddsutrustning i allmänhet (Verbeek), rutiner i behandlingsrum (Abdelrahman), förlösning och graviditet (Abdollahpour), skyddsutrustning inom kirurgi (Jessop), samtliga med väldigt begränsat evidensvärde och brister i överförbarhet. Genomgående ses en samsyn om att konsekvent och adekvat bruk av personlig skyddsutrustning kan minska risken för Covid-19 infektion hos sjukvårdspersonal. I en systematisk översikt från Cochrane Collaboration konstaterades att det fanns otillräckligt eller begränsat vetenskapligt underlag för samtliga jämförelser (Verbeek). Vid val av skyddsutrustning kunde täckning av större delar av kroppen möjligen ge bättre skydd. Samtidigt innebar mer omfattande klädsel att utrustningen var svårare att ta på och av, och gav sämre användarkomfort, vilket i sin tur kunde leda till ökad risk för kontamination.

Telemedicinska lösningar i syfte att skydda vårdpersonal har föreslagits inom flera olika områden, såsom övervakning och vård av potentiella Covid-19 patienter (Annis), omhändertagande i livets slutskede för sjuka barn och närstående (Ellis), konsultationer inom ortopedi (Hinckley; Iyengar), diabetesvård (Jones), endoskopi (Pan) och oftalmologi (Kang), samt för triagering, remittering och uppföljning av vårdinsatser (Krausz).

Avseende åtgärder för skydd av personal mot aerosol från luftvägarna har det publicerats olika råd och riktlinjer för trakeotomi (Al Yaghchi; Botti; Broderick; McGrath), samt skyddande innovationer vid trakeotomi (De Seta; Endersby). Skyddande barriärer i form av aerosolskyddande låda (Sagami), och plastskynke har presenterats för endoskopi (Luis), för intubering (Kinjo), samt för extubering (Endersby). I en klinisk studie med 36 intubationer utförda av 12 läkare sågs säkerhetsrisker vid intubation med en genomskinlig aerosolskyddande

låda, främst i form av risk för syrebrist för patient (Begley). Intubationer med skyddslåda tog signifikant längre tid, både med en äldre modell av låda, median (IQR) 82,1 (45,1-98,3) s, $p=0,002$, och med en skyddslåda av nyare modell, median 52,4 (43,1-70,3) s, $p=0,008$, jämfört med intubation utan skyddslåda 42,9 (32,9-46,9) s.

I en enkätstudie från Storbritannien med 106 deltagare, om psykologiska effekter av Covid-19 pandemin på hälso- och sjukvårdspersonal, sågs att endast 40% av de svarande kände sig ganska eller mycket väl mentalt förberedda för att arbeta under pandemin, och att majoriteten (81%) av de anställda var rädda för att bli smittade av Covid-19 (Choudhury). I en annan studie med 1671 deltagare från Spanien fann man den största psykologiska påverkan hos personal som var verksamma inom respiratorisk medicin eller geriatrik, och att den psykologiska påverkan korrelerade signifikant med andelen Covid-19 smittade i det geografiska området där man arbetade (Romero).

Det har återigen rapporterats att personal har drabbats av skador som uppkommit genom omfattande användning av personlig skyddsutrustning, och om olika sätt att behandla och förebygga dessa (Desai; Kashyap; Lam; Singh; Jiang).

Vaccinutveckling

Inom vaccinutveckling har det publicerats två översiktsartiklar som sammanställt aktuella Covid-19 relaterade vaccinprojekt som har gått till fas-1 av kliniska studier, för att utvärdera säkerheten hos ett litet antal personer (Diamond; Prete). Bland dessa fanns ett lovande vaccin, mRNA1273-COVID-19 (NCT04283461), som kom fram till klinisk studie på rekordtid, endast 69 dagar efter identifieringen av SARS-CoV-2 som agens till Covid-19 (Kim YC).

Efterfrågan på BCG-vaccin (Bacillus Calmette-Guérin) mot tuberkulos, har i spåren av Covid-19 orsakat brist på vaccinet för barn i Japan (Kuroda). I en studie från Israel jämfördes 3064 unga vuxna som blivit BCG-vaccinerade, med 2086 icke-vaccinerade (Hamiel). Man fann ingen statistisk signifikant skillnad i andelen Covid-19 positiva i den BCG-vaccinerade gruppen, 361 (11,7%), jämfört med den ovaccinerade gruppen, 299 (10,4%). På grund av ett lågt antal allvarligt sjuka med Covid-19 i grupperna kunde inga slutsatser dras om sambandet mellan tidigare BCG-vaccination och infektionens svårighetsgrad.

I en experimentell *in vivo* studie på möss visade sig immunisering med SARS-CoV receptorbindande domän (RBD) eller SARS-CoV-2 RBD inducera starka (s.k. klad-specifika) neutraliserande antikroppar hos möss (Yi). Men den korsneutraliserande effekten var mycket svagare, vilket indikerar att virusen SARS och SARS-CoV-2 har distinkta antigena egenskaper i sina RBD, och att ett nytt vaccin måste utvecklas specifikt mot SARS-CoV-2. Även Anderson visade att korsneutralisering mellan SARS-CoV och SARS-CoV-2 var begränsad. Men det fanns däremot en betydande korsreaktivitet mellan antikroppar riktade mot virusens nukleokapsid (N) proteiner, till en grad som gjorde det nästan omöjligt att skilja SARS och Covid-19 patienter åt i serologiska tester.

I en studie visades att barn med Covid-19 visade sig ha ett mer aktivt B-cells immunsvaret än icke infekterade barn, med en uppenbart antigenspecifikt antikroppsproduktion inom 2-3 veckor efter insjuknande (Zhang). Man kunde även detektera en neutraliserande antikropp mot Spike-proteinet hos SARS-CoV-2. Det verkar också som att de flesta av IgM-antikropparna hade bytts

ut mot IgG-antikroppar redan inom en vecka. Dessa resultat tyder på att det finns en skyddande humoral immunitet hos barn efter SARS-CoV-2 infektion.

I ytterligare en studie lyckades man identifiera sex olika SARS-CoV RBD-specifika neutraliserande monoklonala antikroppar som korsreagerade med SARS-CoV-2 RBD, varav två även neutraliserade SARS-CoV-2 infektion (Tai).

I blodprover från 14 Covid-19 konvalescenta individer uppvisade 13 individer serumneutraliserande antikroppar vars titrar korrelerade med antalet virusspecifika T-celler (Ni). Fynden tyder på att SARS-CoV-2 specifik humoral och cellulär immunitet kan uppnås.

SARS-CoV-2 virusets genetiska förändring över tid, studerades genom att jämföra nukleinsyrasekvenser. Man såg att regioner som kodar för vissa så kallade icke-strukturella proteiner (Nsp6, Nsp11, Nsp13) samt en region som kodar för Spike-proteinet hos SARS-CoV-2 kännetecknades av ett särskilt stort antal återkommande mutationer (>15 händelser), vilket kan tyda på konvergerande utveckling och är av särskilt intresse i samband med anpassning av SARS-CoV-2 till människan som värdorganism (van Dorp). Signaler om anpassning hos SARS-CoV-2 är viktiga att följa, för att kontinuerligt kunna vägleda utvecklingen av vacciner och läkemedel.

Referenser

Abdelrahman T, Ansell J, Brown C, Egan R, Evans T, Ryan Harper E, et al. Systematic review of recommended operating room practice during the COVID-19 pandemic. *BJS Open*. 2020. doi: 10.1002/bjs5.50304.

Abdollahpour S, Khadivzadeh T. Improving the quality of care in pregnancy and childbirth with coronavirus (COVID-19): a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020:1-9. doi: 10.1080/14767058.2020.1759540.

Al Yaghchi C, Ferguson C, Sandhu G. Percutaneous tracheostomy in patients with COVID-19: sealing the bronchoscope with an in-line suction sheath. *Br J Anaesth*. 2020. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.068.

Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*. 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0913-5.

Anderson DE, Tan CW, Chia WN, Young BE, Linster M, Low JH, et al. Lack of cross-neutralization by SARS patient sera towards SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):900-2. doi: 10.1080/22221751.2020.1761267.

Annis T, Pleasants S, Hultman G, Lindemann E, Thompson JA, Billecke S, et al. Rapid Implementation of a COVID-19 Remote Patient Monitoring Program. *J Am Med Inform Assoc*. 2020. doi: 10.1093/jamia/ocaa097.

Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G, et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res*. 2020:104899. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104899.

Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügggen MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14364.

Begley JL, Lavery KE, Nickson CP, Brewster DJ. The aerosol box for intubation in COVID-19 patients: an in-situ simulation crossover study. *Anaesthesia*. 2020. doi: 10.1111/anae.15115.

Behrmann O, Bachmann I, Spiegel M, Schramm M, El Wahed AA, Dobler G, et al. Rapid detection of SARS-CoV-2 by low volume real-time single tube reverse transcription recombinase polymerase amplification using an exo probe with an internally linked quencher (exo-IQ). *Clin Chem*. 2020. doi: 10.1093/clinchem/hvaa116.

- Bordi L, Piralla A, Lalle E, Giardina F, Colavita F, Tallarita M, et al. Rapid and sensitive detection of SARS-CoV-2 RNA using the Simplexa™ COVID-19 direct assay. *J Clin Virol.* 2020;128:104416. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104416.
- Boti C, Lusetti F, Castellucci A, Costantini M, Ghidini A. Safe tracheotomy for patients with COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2020:102533. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102533.
- Broderick D, Kyzas P, Baldwin AJ, Graham RM, Duncan T, Chaintoutis C, et al. Surgical tracheostomies in COVID-19 patients: A multidisciplinary approach and lessons learned. *Oral Oncol.* 2020:104767. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104767.
- Bryan A, Pepper G, Wener MH, Fink SL, Morishima C, Chaudhary A, et al. Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence in Boise, Idaho. *J Clin Microbiol.* 2020. doi: 10.1128/jcm.00941-20.
- Bulfamante G, Chiumello D, Canevini MP, Priori A, Mazzanti M, Centanni S, et al. First ultrastructural autoptic findings of SARS-Cov-2 in olfactory pathways and brainstem. *Minerva Anesthesiol.* 2020. doi: 10.23736/s0375-9393.20.14772-2.
- Cao H, Ruan L, Liu J, Liao W. The clinical characteristic of eight patients of COVID-19 with positive RT-PCR test after discharge. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26017.
- Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009.
- Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, et al. QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *Heart Rhythm.* 2020. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.014.
- Choudhury T, Debski M, Wiper A, Abdelrahman A, Wild S, Chalil S, et al. Covid-19 Pandemic: Looking after the Mental Health of our Healthcare Workers. *J Occup Environ Med.* 2020. doi: 10.1097/jom.0000000000001907.
- De Seta D, Carta F, Puxeddu R. Management of tracheostomy during COVID-19 outbreak: Heat and moisture exchanger filter and closed suctioning system. *Oral Oncol.* 2020:104777. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104777.
- Desai SR, Kovarik C, Brod B, James W, Fitzgerald ME, Preston A, et al. COVID-19 & PPE: Treatment and Prevention of Skin Conditions Related to the Occupational Use of Personal Protective Equipment. *J Am Acad Dermatol.* 2020. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.032.
- Diamond MS, Pierson TC. The Challenges of Vaccine Development against a New Virus during a Pandemic. *Cell Host Microbe.* 2020;27(5):699-703. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.021.
- Doll M, Pryor R, Mackey D, Doern C, Bryson A, Bailey P, et al. Utility of Re-testing for Diagnosis of SARS-CoV-2/COVID-19 in Hospitalized Patients: Impact of the Interval between Tests. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020:1-6. doi: 10.1017/ice.2020.224.
- Ellis K, Lindley LC. A virtual children's hospice in response to COVID-19: The Scottish experience. *J Pain Symptom Manage.* 2020. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.05.011.
- Endersby RVW, Ho ECY, Schubert E, Spencer AO. Modified tracheal extubation for patients with COVID-19. *Br J Anaesth.* 2020. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.062.
- Fatima S, Ratnani I, Husain M, Surani S. Radiological Findings in Patients with COVID-19. *Cureus.* 2020;12(4):e7651. doi: 10.7759/cureus.7651.
- Hamiel U, Kozer E, Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8189.

- Hinckley NB, Henley MB, McIntyre L, Stiefel E, Davidson J, Chhabra A. Orthopaedic Documentation and Coding Primer for Telemedicine and Electronic Patient Communication for the COVID-19 Pandemic. *J Bone Joint Surg Am.* 2020. doi: 10.2106/jbjs.20.00649.
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31042-4.
- Iyengar K, Bahl S, Raju V, Vaish A. Challenges and solutions in meeting up the urgent requirement of ventilators for COVID-19 patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):499-501. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.048.
- Jessop ZM, Dobbs TD, Ali SR, Combella E, Clancy R, Ibrahim N, et al. Personal Protective Equipment (PPE) for Surgeons during COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Availability, Usage, and Rationing. *Br J Surg.* 2020. doi: 10.1002/bjs.11750.
- Jiang Q, Liu Y, Wei W, Zhu D, Chen A, Liu H, et al. The prevalence, characteristics, and related factors of pressure injury in medical staff wearing personal protective equipment against COVID-19 in China: A multicentre cross-sectional survey. *Int Wound J.* 2020. doi: 10.1111/iwj.13391.
- Jones MS, Goley AL, Alexander BE, Keller SB, Caldwell MM, Buse JB. Inpatient Transition to Virtual Care During COVID-19 Pandemic. *Diabetes Technol Ther.* 2020. doi: 10.1089/dia.2020.0206.
- Kang SK. COVID-19 and Middle East Respiratory Syndrome Infections in Health-Care Workers in Korea. *Saf Health Work.* 2020. doi: 10.1016/j.shaw.2020.04.007.
- Kashyap A, Singh K, Sabat D, Maini L. Fast and economic cardboard cutout use to increase compliance of face mask wear during COVID-19 pandemic. *J Clin Orthop Trauma.* 2020. doi: 10.1016/j.jcot.2020.04.032.
- Kim SE, Jeong HS, Yu Y, Shin SU, Kim S, Oh TH, et al. Viral kinetics of SARS-CoV-2 in asymptomatic carriers and presymptomatic patients. *Int J Infect Dis.* 2020;95:441-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.083.
- Kim YC, Dema B, Reyes-Sandoval A. COVID-19 vaccines: breaking record times to first-in-human trials. *NPJ Vaccines.* 2020;5:34. doi: 10.1038/s41541-020-0188-3.
- Kinjo S, Dudley M, Sakai N. Modified Wake Forest Type Protective Shield for an Asymptomatic, COVID-19 Non-Confirmed Patient for Intubation Undergoing Urgent Surgery. *Anesth Analg.* 2020. doi: 10.1213/ane.0000000000004964.
- Kipkorir V, Cheruiyot I, Ngure B, Misiani M, Munguti J. Prolonged SARS-Cov-2 RNA Detection in Anal/Rectal Swabs and Stool Specimens in COVID-19 Patients After Negative Conversion in Nasopharyngeal RT-PCR Test. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26007.
- Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.001.
- Krausz M, Westenberg JN, Vigo D, Spence RT, Ramsey D. Emergency Response to COVID-19 in Canada: Platform Development and Implementation for eHealth in Crisis Management. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6(2):e18995. doi: 10.2196/18995.
- Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef M, Imöhl M, Kleines M. Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *J Clin Virol.* 2020;128:104394. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104394.
- Kuroda N. Demand for BCG Vaccine Due to Unproven Claims of its Role in Preventing COVID-19 Is Causing Shortages of Vaccines for Infants in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2020. doi: 10.1097/inf.0000000000002724.
- Lam UN, Md Mydin Siddik NSF, Mohd Yussof SJ, Ibrahim S. N95 respirator associated pressure ulcer amongst COVID-19 health care workers. *Int Wound J.* 2020. doi: 10.1111/iwj.13398.

Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso AM, et al. Evaluation of a rapid diagnostic assay for detection of SARS CoV-2 antigen in nasopharyngeal swab. *J Clin Microbiol*. 2020. doi: 10.1128/jcm.00977-20.

Li X, Fang X, Bian Y, Lu J. Comparison of chest CT findings between COVID-19 pneumonia and other types of viral pneumonia: a two-center retrospective study. *Eur Radiol*. 2020:1-9. doi: 10.1007/s00330-020-06925-3.

Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L, Cesta N, Iannetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.037.

Liu M, Zeng W, Wen Y, Zheng Y, Lv F, Xiao K. COVID-19 pneumonia: CT findings of 122 patients and differentiation from influenza pneumonia. *Eur Radiol*. 2020:1-7. doi: 10.1007/s00330-020-06928-0.

Luis S, Margarita H, Javier P, Daniela S. New protection barrier for endoscopic procedures in the era of pandemic COVID-19. *VideoGIE*. 2020. doi: 10.1016/j.vgie.2020.05.006.

Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844. doi: 10.1136/bmj.m1844.

McGrath BA, Ashby N, Birchall M, Dean P, Doherty C, Ferguson K, et al. Multidisciplinary guidance for safe tracheostomy care during the COVID-19 pandemic: the NHS National Patient Safety Improvement Programme (NatPatSIP). *Anaesthesia*. 2020. doi: 10.1111/anae.15120.

Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101738. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738.

Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023.

Pan J, Li Z, Liao Z. Noncontact endoscopy for infection-free gastric examination during the COVID-19 pandemic. *VideoGIE*. 2020. doi: 10.1016/j.vgie.2020.04.026.

Panciani PP, Saraceno G, Zanin L, Renisi G, Signorini L, Battaglia L, et al. SARS-CoV-2: "Three-steps" infection model and CSF diagnostic implication. *Brain Behav Immun*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.002.

Pellegrino R, Cooper KW, Di Pizio A, Joseph PV, Bhutani S, Parma V. Corona Viruses and the Chemical Senses: Past, Present, and Future. *Chem Senses*. 2020. doi: 10.1093/chemse/bjaa031.

Prete M, Favoino E, Catacchio G, Racanelli V, Perosa F. SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9). doi: 10.3390/ijms21093377.

Romero CS, Catalá J, Delgado C, Ferrer C, Errando C, Iftimi A, et al. COVID-19 Psychological Impact in 3109 Healthcare workers in Spain: The PSIMCOV Group. *Psychol Med*. 2020:1-14. doi: 10.1017/s0033291720001671.

Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8630.

Sagami R, Nishikiori H, Sato T, Murakami K. Endoscopic shield: barrier enclosure during the endoscopy to prevent aerosol droplets during the COVID-19 pandemic. *VideoGIE*. 2020. doi: 10.1016/j.vgie.2020.05.002.

Shalhoub S. Interferon beta-1b for COVID-19. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31101-6.

Singh M, Pawar M, Bothra A, Maheshwari A, Dubey V, Tiwari A, et al. Personal protective equipment induced facial dermatoses in healthcare workers managing COVID-19 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. doi: 10.1111/jdv.16628.

Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.

Solaimanzadeh I. Nifedipine and Amlodipine Are Associated With Improved Mortality and Decreased Risk for Intubation and Mechanical Ventilation in Elderly Patients Hospitalized for COVID-19. *Cureus*. 2020;12(5):e8069. doi: 10.7759/cureus.8069.

Tai W, Zhang X, He Y, Jiang S, Du L. Identification of SARS-CoV RBD-targeting monoclonal antibodies with cross-reactive or neutralizing activity against SARS-CoV-2. *Antiviral Res*. 2020:104820. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104820.

Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849.

Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:Cd013600. doi: 10.1002/14651858.cd013600.

Waller JV, Kaur P, Tucker A, Lin KK, Diaz MJ, Henry TS, et al. Diagnostic Tools for Coronavirus Disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR Viral Nucleic Acid Testing. *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1-5. doi: 10.2214/ajr.20.23418.

van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2020:104351. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104351.

Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:Cd011621. doi: 10.1002/14651858.CD011621.pub5.

Werner C, Scullen T, Mathkour M, Zeoli T, Beighley A, Kilgore MD, et al. Neurological Impact of Coronavirus Disease (COVID-19): Practical Considerations for the Neuroscience Community. *World Neurosurg*. 2020. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.222.

Yi C, Sun X, Ye J, Ding L, Liu M, Yang Z, et al. Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. *Cell Mol Immunol*. 2020:1-10. doi: 10.1038/s41423-020-0458-z.

Zhang Y, Xu J, Jia R, Yi C, Gu W, Liu P, et al. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. *Cell Mol Immunol*. 2020:1-3. doi: 10.1038/s41423-020-0438-3.