

COVID-19 publikationer från vecka 19 - 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 1822, en ökning med ca 100 jämfört med föregående vecka. Vi har screenat alla publikationer och presenterar översiktligt flödet av litteratur inom kategorierna Behandling, Diagnostik, Riskfaktorer, 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/kunskapslage/>. 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.

Behandling

Det fanns ca 150 publikationer som berörde behandling ur olika aspekter, av vilka ca 30 var nya översiktsartiklar. Bland annat i Science publicerades en sammanställning över de mest lämpade av redan befintliga läkemedel att behandla Covid-19, baserat på coronavirusets livscykel (Guy): hydroxiklorokin (HCQ), azithromycin, camostat, nafamostat, remdesivir och favipiravir. En systematisk översikt som inkluderade kontrollerade studier redovisade effekt och biverkningar av läkemedel, testade för Covid-19, SARS och MERS (Zhong). Evidensgraden var mycket låg, dvs underlaget var otillräckligt för att ge rekommendationer.

Neurologiska symptom såsom huvudvärk, illamående, kräkningar och konfusion har rapporterats som vanligt förekommande vid Covid-19 och Sars-CoV-2 tycks ha en affinitet för centrala nervsystemet (CNS), exemplifierat med hemorragisk nekrotiserande encefalopati. Detta diskuterades i en editorial som påpekade att patienter som redan behandlades med angiotensin receptor-blockerare (ARB) när de insjuknade hade ett bättre utfall än de som inte hade sådan medicinering (Saavedra). Renin-Angiotensin Systemet (RAS) som dämpas av ARB, är involverat i regleringen av många organsystem inklusive lunga, hjärta-kärl och CNS. Författaren menade att, trots att det idag verkar finnas konsensus kring att fortsätta med ARBs vid insjuknande i Covid-19, krävs det stora kontrollerade studier för att säkert veta. Det diskuteras även möjligheten att initiera behandling med ARB hos Covid-19 patienter och 24 kliniska studier finns registrerade med den frågeställningen.

En annan artikel tog upp neurologiska och cerebrovaskulära symptom som har rapporterats och redovisar potentiella läkemedel som passerar blodhjärnbarriären (övervägande djurstudier) och som därmed skulle kunna bidra till en bättre utläkning av CNS-symptom om biverkningspanoramata var acceptabelt (Richardsson).



HCQ och baricitinib (mot reumatisk artrit) hade den högsta penetransen till CNS, medan andra vanligt förekommande läkemedel såsom remdesivir, lopinavir/ritonavir, tocilizumab och favipiravir hade låg penetrans. Flera av dessa läkemedel testas i pågående kontrollerade studier.

Baricitinib är en s.k. Janus kinas (JAK)-blockerare och flera läkemedel i den gruppen testas. De förmodas verka genom två angreppspunkter. Den ena är att minska virusinträde i cellerna och den andra att minska cytokinmedierade signaler och därmed dämpa en potentiell cytokinstorm. Spinelli diskuterade potentiella JAK-blockerare och möjligheten att förhindra utvecklingen av Covid-19 till ett kritiskt tillstånd. En liten icke-randomiserad studie från Italien visade lovande resultat, då ingen av 12 i baricitinib-gruppen krävde intensivvård, jämfört med fyra av 12 i kontrollgruppen (Cantini).

Effekter av HCQ har rapporterats i flera studier. Från New York beskrevs 1376 sjukhusvårdade patienter varav närmare 60% fick HCQ i fem dagar och jämfördes med dem som inte fick HCQ (Geleris). HCQ-gruppen hade svårare sjukdom från början. Ingen association sågs mellan HCQ och risken för intubation eller död (hazard ratio 1,04; 95% KI 0,82 – 1,32).

Från en registerstudie med fler än 14 000 individer analyserades testresultat för förekomst av Sars-CoV-2 med frågeställningen om pågående behandling med HCQ skulle kunna motverka risken att bli smittad (Gendelman). Dessa mediciner användes i samma utsträckning av både test-positiva och -negativa (0,23% vs 0,25%), vilket fick författarna att tvivla på att HCQ skulle ha någon preventiv effekt. Men huruvida dessa individer exponerats för smitta var oklart. Däremot planeras en randomiserad placebo-kontrollerad studie med HCQ-profylax till två olika studiepopulationer (Lothar). Den ena är asymptomatiska familjemedlemmar till en smittad eller vårdpersonal som utsatts för smitta på arbetet och den andra är individer med symptom i färre än fyra dagar. I den första delstudien ska det mätas hur många som insjuknar i Covid-19 och i den andra sjukdomens svårighetsgrad.

Studier om rehabilitering efter intensivvård har börjat komma. I en kohortstudie evaluerades ett sex-veckors program med träning av andningsfunktion hos en grupp på 36 äldre personer, medan en lika stor grupp inte fick sådan rehabilitering (Liu^a). Författarna drog slutsatsen att träningsprogrammet förbättrade andningsfunktion, livskvalitet och ångest, men inte depression. I en randomiserad studie om 51 patienter som isolerades på vårdavdelning gavs den ena gruppen muskelrelaxantia i fem dagar, medan kontrollgruppen endast fick standardbehandling (Liu^b). Ångest och sömnkvalitet mättes med validerade skalor och befanns vara bättre hos interventionsgruppen.

Diagnostik

Veckans publikationer inom diagnostik kan grupperas i olika typer av översiktsartiklar (10 st), artiklar om symptom från organ utanför lungorna (29 st), artiklar om bildanalys/ultraljud (20 st), testvalidering/nya metoder/jämförelse av provtagningsplatser (27 st), antikroppstester (8 st) och diagnostiska aspekter på subpopulationerna barn/asymptomatiska/gamla (9st).

Flera artiklar rapporterade hur sedvanliga akuta blodprover används. Kavsak summerade hur dessa i viss mån kan användas för att predicera sjukdomsförlopp. Zhu publicerade en summering av kinesiska fallserier på sammanlagt 8697 patienter, och beskrev mönstret vad gäller klinisk bild och avvikelser i laboratoriefynd. Den vanligaste avvikelserna var förhöjt CRP (66%), följt av förhöjda hjärtenzymer (49%) och lymfopeni (48%).

Luo diskuterade baserat på en kinesisk fallserie i vad mån CT-bilden kan predicera ogynnsamt förlopp, och beskrev ogynnsamma bildmönster som också korrelerade med förekomst av ogynnsamma laboratoriefynd. Covid-19 pneumoni har vissa likheter med höghöjdssjuka. Brugger diskuterade skillnader och likheter i CT-bilden och angav ett antal diagnostiska kriterier.

Vad gäller extrapulmonala symptom har det kommit en hel del publikationer gällande neurologiska symptom, hudsymptom och gastrointestinala symptom som i huvudsak bekräftar tidigare rapporter. Nakashima fann i en metaanalys av kinesiska studier luktstörningar hos 53% och smakstörningar hos 44% av fallen. Bostanciklioğlu diskuterade näsan som ingångsväg och spekulerade om eventuell spridning via nästaket in i hjärnans lymfsystem. Några humandata som stödjer denna hypotes presenterades inte.

Sethuraman gjorde en kort och pedagogisk sammanfattning av basfakta om olika diagnostiska test inriktade mot virusinfektionen, och i vilka tidsfönster de skall användas. Santiago summerade principer för testutveckling men varnade för okritiskt breddinförande.

Antikroppstest för SARS-CoV-2 är under utveckling och deras sensitivitet och specificitet beskrevs i flera arbeten. Cai detekterade med en chemoluminiscensmetod IgM och IgG hos 71% respektive 57% av patienterna. Fu rapporterade återkomst av positivt RT-PCR test i tre fall som utvecklat antikroppar. Hoffman utvärderade ett kinesiskt snabbtest och rapporterade för 29 RT-PCR positiva fall en sensitivitet för IgM och IgG på 69% respektive 93%. Hou rapporterade storlek och tidsförlopp av IgM och IgG svar i en kinesisk fallserie på 338 patienter, uppdelade på lätta, medelsvåra och svåra fall. Man såg signifikant lägre IgG svar hos de kritiskt sjuka ($p=0,04$), dock med mycket stora spridningar inom grupperna.

Sammanfattningsvis pågår det en intensiv utveckling av snabbtest för virusdiagnostik, och validering av olika antikroppsbaseade test. Intrycket av litteraturen är att dessa ännu inte är mogna för breddinförande.

Risikfaktorer

Angiotensin converting enzyme-systemet (ACE) fortsätter att generera intresse (15 publikationer). Många publikationer handlade om specifika tillstånd i samband med Covid-19: kardiologi/diabetes/aterosklerotisk kärlsjukdom (18 publikationer), koagulation (11 publikationer), neurologi (9 publikationer) och missbruk/psykiatri (10 publikationer). Kategorivariabler som ålder, kön och etnicitet/socioekonomi beskrevs i sammanlagt 27 publikationer. Baserat på utfall i framförallt kinesiska fallserier framfördes förslag till olika prediktionsmodeller i 15 arbeten.

ACE-systemet, med fokus på den ACE2 receptor som verkar ha accepterats som huvudtarget för viruset, summerades i ett par korta översikter (Alaxandre, Groß). Saavedra fokuserade på ACE2 och hjärnan, medan Zemlin anlade ett mer biokemiskt perspektiv.

Möjliga mekanismer för myokardskada vid Covid-19 infektion diskuteras av Babapoor-Ferrokran. Att myokardskada bidrar till den höga dödligheten vid svårt förlopp bekräftades i en metaanalys baserad på i huvudsak kinesiska fallserier (Shao). Man fann en dödlighet hos patienter med myokardskada på 67%, jämfört med 11% hos icke-myokardpåverkade kontroller (OR 13.7[95% KI 9.91-19.08], $p<0.001$).

Man beskrev även indirekta ogynnsamma effekter på hjärtinfarktvården, med förlängd tid till koronarintervention vid icke-Covid-19 relaterad hjärtinfarkt, på grund av minskad sökbenägenhet (Toner).

Koagulationssystemets dysfunktion vid Covid-19 fortsätter att väcka intresse. Castelli summerade kort vad man vet och föreslog olika diagnostiska algoritmer. Att Covid-19 har en dominerande trombogen effekt verkar det råda konsensus om. Helms bekräftade en tydligt ökad risk för lungemboli vid svår Covid-19 pneumoni, i jämförelse med adult respiratory distress syndrome av annan genes. Middeldorp konkluderade i ett arbete om Covid-19 och ventromboser att risken bör föranleda en hög grad av klinisk misstanke, och rekommenderade frikostig diagnostik inriktad på denna frågeställning.

Vad gäller neurologiska komplikationer diskuterades detta i en kort översikt av De Felice. Som nämnts ovan beskrev Saavedra i en liknande översikt olika hypotetiska accessvägar för viruset till det centrala nervsystemet.

Graviditet som riskfaktor för att insjukna i Covid-19 eller att drabbas av svår sjukdom har inte rapporterats tidigare. Nu har det publicerats en rapport med data från det svenska intensivvårdsregistret som pekade på en överrisk för gravida inkluderande post-partum perioden att intensivvårdas (Collin). I en associerad editorial beskrevs att den tidigt publicerade litteraturen, huvudsakligen från Kina, inte har pekat på några överrisker för gravida, men den har bara utgjorts av fallserier (Westgren). I den svenska artikeln jämfördes Covid-19 sjuka gravida med icke-gravida kvinnor i samma åldersgrupp och den relativa risken att vårdas på intensivvårdsavdelning var 5,39 (95% KI 2,89 – 10,08) och RR för respiratorvård var 4,0 (95% KI 1,75 – 9,14). Risken för vertikal smitta, dvs från mamma till barn, har bedömts som mycket osannolik och argumenten för det diskuterades utifrån en litteraturöversikt (Lamouroux).

Olika prediktionsmodeller baserade på kinesiska material har publicerats. Bi publicerade ett nomogram för prediktion av ogynnsamt förlopp, på basen av olika koagulationsprover. Detta utvärderades i en prospektiv fallserie, och genererade ett negativt prediktivt värde för allvarligt förlopp på 0,94 (96% CI 0,85 - 0,99).

Sammanfattningsvis har de tidigare kända riskfaktorerna för svårt förlopp bekräftats och graviditet har tillkommit som en möjlig sådan, men mekanismerna förblir okända. Det finns en oerhörd komplexitet i bakgrundsfaktorerna (smittmönster, sjukvårdsmiljö, komorbiditet etc.), vilket skapar mycket hög risk för påverkan av både kända och okända störfaktorer. Detta plus att interventionsstudier helt saknas gör data mycket svåra att tolka, trots stora publikationsvolymer.

Åtgärder för att skydda hälso- och sjukvårdspersonal

Som tidigare veckor, har det publicerats många specifika rekommendationer och riktlinjer från olika ämnesområden och enskilda avdelningar som vi valt att inte sammanfatta på grund av osäkerheter i överförbarheten.

Telemedicinska lösningar i syfte att skydda vårdpersonal har föreslagits inom flera olika områden. Som exempel kan nämnas triagering av patienter (Doshi, Tolone), vårdkontakter vid isolering eller vid brist på vårdpersonal, samt för specialistkonsultationer (Doshi), vissa apotekstjänster (Elson), samt omhändertagande av individer med förmaksflimmer (Linz).

Avseende aerosolgenererande åtgärder inom intensiv- och akutvård har det publicerats fler råd och riktlinjer för trakeotomi (Chao, Dharmarajan, Michetti). För intubering har nya skyddande barriärer tagits fram (Chen, Rehm), varav en som utgörs av en genomskinlig plasthuva för patienten, med hål som ingreppet kan utföras igenom (Chen), och en annan i form av ett heltäckande plastskynke, där ingreppet utförs genom att lyfta lite på skynket (Rehm). Patientsäkerheten vid användning av dessa har inte belysts närmare. För skydd av personal vid återupplivning har rekommendationer sammanfattats för ambulanspersonal- och personal på akutmottagning (Nolan), samt för återupplivning av barn och nyfödda (Topjian). Även för ventilering vid hjärt- och lungräddning har en skyddsanordning med genomskinlig plastfilm tagits fram för att minska aerosolspridning (Scapigliati).

I en systematisk översikt sammanställdes hur längre SARS-CoV-2 kan överleva på olika ytor (Fiorillo). Författarna konkluderade att smittsamhet via ytor var viktigt att beakta eftersom SARS-CoV-2 kunde överleva i timmar till dagar (Fiorillo). För ytdesinfektion föreslogs 0,1% natriumhypoklorit eller 62%–71% etanol under en minut (Fiorillo).

En studie utvärderade olika metoder för att desinfektera andningsskydd för återanvändning (Liao). Värmebehandling (85°C, relativ luftfuktighet 30%) var den mest lovande och icke-förstörande metoden för att bevara filtreringsegenskaper i andningsskydd av typen N95, där den initiala $\geq 95\%$ filtreringseffektiviteten bibehölls på samma nivå efter värmebehandlingen (Liao). I en annan studie fann man att ett elektrostatiskt laddat nanofiberfilter med sex lager kunde ge ett bra skydd mot coronavirusaerosoler, med N98-nivå av filtrering, och var minst tio gånger mer andningsvänlig än ett konventionellt N95 andningsskydd (Leung).

Psykologiska aspekter av den pågående pandemin har åter belysts i den publicerade litteraturen (Li, Shen). I en systematisk översikt, med 59 ingående studier, om psykologisk stress som hälso- och sjukvårdspersonalen utsatts för under pågående sjukdomsutbrott, fann man att det fanns tillgängliga och effektiva interventioner för att hjälpa till att mildra effekterna av den psykologiska stressen, och att interventionerna vanligen var inriktade till att förbättra tydlighet i kommunikation, tillgång till adekvat personlig skyddsutrustning, möjlighet till tillräcklig vila, samt både praktiskt och psykologiskt stöd (Kisely).

Vaccinutveckling

Inom vaccinutveckling har det publicerats en översiktsartikel som på ett informativt sätt beskrev olika strategier för vaccinutveckling och pågående vaccinprojekt (Calina). Det har också varnats för säkerhetsrisker med för snabb vaccinutveckling, såsom antikroppsberoende förstärkning, på grund av icke-virusneutraliserande antikroppar (Graham).

I en publikation beskrevs lovande resultat, med utveckling av en ny potentiell vaccinkandidat bestående av inaktiverat SARS-CoV-2 virus, som inducerade antikroppssvar på möss, råttor och apor (Gao). Dessa antikroppar visade sig neutralisera tio olika representativa SARS-CoV-2 virusstammar, utan tecken på antikroppsberoende förstärkning av infektionen (Gao).

Många potentiella epitoper för antikropps- eller T-cellsbindning med möjlighet till framtida vaccinframställning har publicerats (Jakhar, Kalita, Kiyotani). I två av studierna designades korta peptider som kan utgöra potentiella epitoper för cytotoxiska T-celler och hjälpar T-celler (Jakhar, Kalita). Dessa peptider kan utgöra kandidater för nya multi-epitop vacciner mot SARS-CoV-2.

På grund av att SARS-CoV-2 viruset förändras över tid i sin arvs massa och då dess förändringar kan följas genom nukleinsyrasekvensering, har man kunnat kartlägga hur arvs massan hos SARS-CoV-2 förändras över tid, under viruset framfart över jordklotet. Dessa s.k. fylogenetiska skillnader hos SARS-CoV-2, som upptäcks på olika platser och i olika länder, är viktiga för att få fram ett heltäckande vaccin på sikt (Padilla-Rojas, Saha).

Referenser

- Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B. Renin-angiotensin aldosterone system and COVID-19 infection. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.005.
- Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253:117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
- Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets*. 2020:1-6. doi: 10.1080/09537104.2020.1760230.
- Bostanciklioglu M. SARS-CoV2 entry and spread in the lymphatic drainage system of the brain. *Brain Behav Immun*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.080.
- Brugger H, Basnyat B, Ellerton J, Hefti U, Strapazzon G, Zafren K. COVID-19 Lung Injury Is Different From High Altitude Pulmonary Edema (Re: High Alt Med Biol [Epub ahead of print]; DOI: 10.1089/ham.2020.0055). *High Alt Med Biol*. 2020. doi: 10.1089/ham.2020.0061.
- Cai XF, Chen J, Hu JL, Long QX, Deng HJ, Fan K, et al. A Peptide-based Magnetic Chemiluminescence Enzyme Immunoassay for Serological Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa243.
- Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG, et al. Towards effective COVID19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med*. 2020. doi: 10.3892/ijmm.2020.4596.
- Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *Journal Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
- Castelli R, Gidaro A. Abnormal Hemostatic Parameters and Risk of Thromboembolism Among Patients With COVID-19 Infection. *J Hematol*. 2020;9(1-2):1-4. doi: 10.14740/jh636.
- Chao TN, Braslow BM, Martin ND, Chalian AA, Atkins JH, Haas AR, et al. Tracheotomy in Ventilated Patients With COVID-19. *Ann Surg*. 2020. doi: 10.1097/sla.0000000000003956.
- Chen C, Shen N, Li X, Zhang Q, Hei Z. New device and technique to protect intubation operators against COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06072-9.
- Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020. doi: 10.1111/aogs.13901.
- De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, Ferreira ST. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci*. 2020. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.004.
- Dharmarajan H, Snyderman CH. Tracheostomy time-out: New safety tool in the setting of COVID-19. *Head Neck*. 2020. doi: 10.1002/hed.26253.
- Doshi A, Platt Y, Dressen JR, Mathews BK, Siy JC. Keep Calm and Log On: Telemedicine for COVID-19 Pandemic Response. *J Hosp Med*. 2020;15(5):302-4. doi: 10.12788/jhm.3419.

Elson EC, Oermann C, Duehlmeier S, Bledsoe S. Use of telemedicine to provide clinical pharmacy services during the SARS-CoV-2 pandemic. *Am J Health Syst Pharm*. 2020. doi: 10.1093/ajhp/zxaa112.

Fiorillo L, Cervino G, Matarese M, D'Amico C, Surace G, Paduano V, et al. COVID-19 Surface Persistence: A Recent Data Summary and Its Importance for Medical and Dental Settings. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9). doi: 10.3390/ijerph17093132.

Fu W, Chen Q, Wang T. Letter to the Editor: Three cases of re-detectable positive SARS-CoV-2 RNA in recovered COVID-19 patients with antibodies. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25968.

Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science (New York, NY)*. 2020. doi: 10.1126/science.abc1932.

Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.

Gendelman O, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Chodick G. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmun Rev*. 2020;102566. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102566.

Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science (New York, NY)*. 2020. doi: 10.1126/science.abb8923.

Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2020. pii: S0022-2828(20)30121-8. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.031.

Guy RK, DiPaola RS, Romanelli F, Dutch RE. Rapid repurposing of drugs for COVID-19. *Science (New York, NY)*. 2020. doi: 10.1126/science.abb9332.

Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.

Hoffman T, Nissen K, Krambrich J, Ronnberg B, Akaberi D, Esmacilzadeh M, et al. Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. *Infect Ecol Epidemiol*. 2020;10(1):1754538. doi: 10.1080/20008686.2020.1754538.

Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(5):e01136. doi: 10.1002/cti2.1136.

Jakhar R, Kaushik S, Gakhar SK. 3CL Hydrolase Based Multi Epitope Peptide Vaccine Against Sars-CoV-2 Using Immunoinformatics. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25993.

Kalita P, Padhi AK, Zhang KYJ, Tripathi T. Design of a peptide-based subunit vaccine against novel coronavirus SARS-CoV-2. *Microb Pathog*. 2020;145:104236. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104236.

Kavsak PA, de Wit K, Worster A. Emerging key laboratory tests for patients with COVID-19. *Clin Biochem*. 2020. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.04.009.

Kisely S, Warren N, McMahon L, Dalais C, Henry I, Siskind D. Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;369:m1642. doi: 10.1136/bmj.m1642.

Kiyotani K, Toyoshima Y, Nemoto K, Nakamura Y. Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-Cov-2. *J Hum Genet*. 2020. doi: 10.1038/s10038-020-0771-5.

Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19). *Am J Obstet Gynecol*. 2020. pii: S0002-9378(20)30524-X. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.039.

- Leung WW, Sun Q. Charged PVDF multilayer nanofiber filter in filtering simulated airborne novel coronavirus (COVID-19) using ambient nano-aerosols. *Sep Purif Technol.* 2020;245:116887. doi: 10.1016/j.seppur.2020.116887.
- Li X, Yu H, Bian G, Hu Z, Liu X, Zhou Q, et al. Prevalence, risk factors, and clinical correlates of insomnia in volunteer and at home medical staff during the COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.008.
- Liao L, Xiao W, Zhao M, Yu X, Wang H, Wang Q, et al. Can N95 Respirators Be Reused after Disinfection? How Many Times? *ACS nano.* 2020. doi: 10.1021/acsnano.0c03597.
- Linz D, Pluymaekers N, Hendriks JM. TeleCheck-AF for COVID-19. *Eur Heart J.* 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa404.
- Liu^a K, Chen Y, Wu D, Lin R, Wang Z, Pan L. Effects of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with COVID-19. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;39:101132. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101132.
- Liu^b K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;39:101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
- Lothar SA, Abassi M, Agostinis A, Bangdiwala AS, Cheng MP, Drobot G, et al. Post-exposure prophylaxis or pre-emptive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): study protocol for a pragmatic randomized-controlled trial. *Can J Anaesth.* 2020. doi: 10.1007/s12630-020-01684-7.
- Luo Z, Wang N, Liu P, Guo Q, Ran L, Wang F, et al. Association between chest CT features and clinical course of Coronavirus Disease 2019. *Respir Med.* 2020;168:105989. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105989.
- Michetti CP, Burlew CC, Bulger EM, Davis KA, Spain DA. Performing tracheostomy during the Covid-19 pandemic: guidance and recommendations from the Critical Care and Acute Care Surgery Committees of the American Association for the Surgery of Trauma. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2020;5(1):e000482. doi: 10.1136/tsaco-2020-000482.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost : JTH.* 2020. doi: 10.1111/jth.14888.
- Nakashima T, Suzuki H, Teranishi M. Olfactory and gustatory dysfunction caused by SARS-CoV-2: comparison with cases of infection with influenza and other viruses. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;1-4. doi: 10.1017/ice.2020.196.
- Nolan B, Chartier LB, Verbeek PR, Huyer D, Mazurik L. Recommendations for emergency departments receiving patients with vital signs absent from paramedics during COVID-19. *Cjem.* 2020;1-5. doi: 10.1017/cem.2020.389.
- Padilla-Rojas C, Lope-Pari P, Vega-Chozo K, Balbuena-Torres J, Caceres-Rey O, Bailon-Calderon H, et al. Near-Complete Genome Sequence of a 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Strain Causing a COVID-19 Case in Peru. *Microbiol Resour Announc.* 2020;9(19). doi: 10.1128/mra.00303-20.
- Rehm M, Eichler J, Meidert AS, Briegel J. Protecting health-care workers: Use of a Body Covering Transparent Sheet during and after Intubation of Patients with Covid-19. *Anesth Analg.* 2020. doi: 10.1213/ane.0000000000004939.
- Richardson PJ, Ottaviani S, Prella A, Stebbing J, Casalini G, Corbellino M. CNS penetration of potential anti-COVID-19 drugs. *J Neurol.* 2020. doi: 10.1007/s00415-020-09866-5.
- Saavedra JM. COVID-19, Angiotensin Receptor Blockers, and the Brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2020. doi: 10.1007/s10571-020-00861-y.

Saha P, Banerjee AK, Tripathi PP, Srivastava AK, Ray U. A virus that has gone viral: Amino-acid mutation in S protein of Indian-isolate of Coronavirus COVID-19 might impact receptor-binding, thus infectivity. *Biosci Rep*. 2020. doi: 10.1042/bsr20201312.

Santiago I. Trends and innovations in biosensors for COVID-19 mass testing. *Chembiochem*. 2020. doi: 10.1002/cbic.202000250.

Scapigliati A, Gulli A, Semeraro F, Ristagno G, Arlotta G, Bevilacqua F, et al. How to ventilate during CPR in time of Covid-19? *Resuscitation*. 2020;151:148-9. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.04.036.

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *Jama*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8259.

Shao MJ, Shang LX, Luo JY, Shi J, Zhao Y, Li XM, et al. Myocardial injury is associated with higher mortality in patients with coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(4):224-8. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.04.009.

Shen X, Zou X, Zhong X, Yan J, Li L. Psychological stress of ICU nurses in the time of COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):200. doi: 10.1186/s13054-020-02926-2.

Spinelli FR, Conti F, Gadina M. HiJAKing SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19. *Sci Immunol*. 2020;5(47). doi: 10.1126/sciimmunol.abc5367.

Tolone S, Gambardella C, Bruscianno L, Genio GD, Lucido FS, Docimo L. Telephonic triage before surgical ward admission and telemedicine during COVID-19 outbreak in Italy. Effective and easy procedures to reduce in-hospital positivity. *Int J Surg*. 2020;78:123-5. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.04.060.

Toner L, Koshy AN, Hamilton GW, Clark D, Farouque O, Yudi MB. Acute Coronary Syndromes undergoing Percutaneous Coronary Intervention in the COVID-19 Era: Comparable Case Volumes but Delayed Symptom Onset to Hospital Presentation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa038.

Topjian A, Aziz K, Kamath-Rayne BD, Atkins DL, Becker L, Berg RA, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Children and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19. *Pediatrics*. 2020. doi: 10.1542/peds.2020-1405.

Westgren M, Pettersson K, Hagberg H, Acharya G. Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be down-played. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020. doi: 10.1111/aogs.13900.

Zemlin AE, Wiese OJ. ANNALS EXPRESS: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the renin-angiotensin system: a closer look at angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *Ann Clin Biochem*. 2020:4563220928361. doi: 10.1177/0004563220928361.

Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, Liu YX, Le KJ, Cui M, et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020:104872. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104872.

Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health*. 2020;8(2). doi: 10.1136/fmch-2020-000406.