

COVID-19 publikationer från vecka 16 - Sammanställning från HTA-centrum

Detta brev är en veckovis litteraturgenomgång från PubMed's "Covid-19-hub" <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>. Ökningen i antalet publikationer gick från 1025 föregående vecka till 1609. 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 för VGR. 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 16, 2020.

Behandling

Rena behandlingsstudier är relativt få, men desto fler "opinions" och debattinlägg publiceras. I avvaktan på resultat från pågående randomiserade studier publiceras diverse fallserier, från vilka man inte kan dra några slutsatser om behandlingseffekt, även om vissa författare formulerar försiktiga rekommendationer baserat på otillräckliga underlag. Även denna vecka rapporterades enstaka fall som behandlats med tocilizumab, konvalescentserum, transplantation av mesenkymala stamceller respektive lungtransplantation.

Resultat av ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) redovisades i en översikt inkluderande fyra kinesiska tidiga rapporter (Henry). Sjutton patienter som behandlades med ECMO jämfördes med 217 som fick konventionell behandling. Samtliga hade ARDS (acute respiratory distress syndrome) men svårighetsgraden i grupperna redovisades inte. Mortaliteten var hög i båda grupperna, men skilde sig inte åt statistiskt. I en separat fallserie från Kina redovisades 12 patienter behandlade med ECMO (Zeng). Författarna bedömer att behandling med ECMO hos kritiskt sjuka patienter med ARDS inte är lovande och att erfarenheterna från Kina hittills inte stöder sådan behandling.

Från Italien presenterades en modell där lungförändringarna vid Covid-19 har två olika karaktärer, antingen som en följd av sjukdomsutvecklingen eller beroende på hur andningsstödet hanterats (Gattinoni, Gattinoni). Författarna spekulerar i att hos vissa skulle den negativa lungutvecklingen kunna undvikas, genom att tracheotomera på ett tidigare stadium. Under svenska förhållanden gäller en individualiserad handläggning vid respiratorvård där hänsyn tas till patientens fenotyp. Tidig tracheostomi är för närvarande en klinisk trend av många andra skäl också.



När det gäller läkemedel har det skrivits en del om kortikosteroider. En systematisk översikt innehöll uteslutande retrospektiva observationsstudier, majoriteten kinesiska (Yang). Användandet av kortison var associerat med svårare sjukdom och ökad mortalitet (inkluderade även andra Coronavirus än Sars-Cov-2), vilket tydligt visar att det krävs randomiserade studier som ger lika grupper, för att kunna värdera kliniska utfall vid läkemedelsinterventioner. I en preliminär rapport undersöktes tiden till att RT-PCR från svalg eller sputum blev negativt bland en grupp med svår sjukdom (Fang), då tidigare rapporter visat att steroider kunde förlänga utläkningen. Behandling med kortison förlängde inte den tiden i den aktuella studien. En grupp från Italien lyfte behovet av att uppmärksamma risken för binjurebarksinsufficiens vid behandling med höga doser steroider, specifikt för gruppen med Covid-19, där andra förekommande läkemedel såsom antiretrovirala kan påverka HPA (hypothalamic–pituitary–adrenal)-axeln (Scaroni).

Ytterligare artiklar tog upp klorokin (CQ)-behandling. I en fransk fallserie behandlades 80 patienter med mild sjukdom, med en kombination av hydroxyklorokin (HCQ) och azitromycin (Gautret). Författarna redovisade en snabb minskning av virusbelastning (negativt hos 98% efter fem dagar) och korta vårdtider (medel fem dagar). De diskuterar huruvida en tidigt insatt behandling med HCQ och azitromycin skulle kunna bidra till att förhindra utveckling till svår sjukdom och därmed ge ett kortare vårdförlopp, samt minskad smittspridning. Ytterligare andra grupper föreslår behandling med HCQ eller CQ som profylax efter exponering (Picot), medan andra avråder från behandling med CQ/HCQ baserat på biverkningspanoramata (redovisades förra veckan). En fransk grupp startar i maj en randomiserad dubbel-blind placebo-kontrollerad studie med CQ som profylax till sjukvårdspersonal (Gendrot). Bland annat kommer man mäta hur många som insjuknar i Covid-19. Hydroxyklorokin som behandling vid Covid-19 ingår som en behandlingsarm i den randomiserade studien Discovery (Vanden Eynde), som är ett pågående europeiskt samarbete.

I den allmänna behandlingen av Covid-19 ingår att överväga trombosprofylax. Många rapporterar tromboemboliska komplikationer bland dem som intensivvårdas och flera guidelines har publicerats. I en nederländsk fallserie om 184 kritiskt sjuka patienter som intensivvårdades rapporterades en hög incidens (31%) av ett kompositutfall inkluderande lungemboli, djup ventrombos, ischemisk stroke, hjärtinfarkt och arteriell embolism, trots pågående trombosprofylax (Klok). Författarna menar att man bör överväga högdosprofylax hos flera av dem som intensivvårdas, trots avsaknad av randomiserade studier.

Diagnostik

Vi fann 90 abstract direkt eller indirekt relaterade till diagnostik. Tretton av dessa var någon typ av översikter, bl.a. en kritisk diskussion av sensitivitets/specificitetproblem med PCR (Tahamtan), och två bredare översikter om diagnostik (Shen, Cheng). En systematisk översikt från Kina summerade vad man vet om klinisk bild (Fu). Det publicerades ytterligare 20-tal arbeten om tolkning av datortomografibilder och förlopp över tid, och ytterligare några som förordar ökad användning av ultraljud (Benefits, Open questions...). Tjugo rapporter beskrev konsekvenser av Covid-19 på diagnostik och hantering i olika medicinska discipliner. Det verkar klart att hjärtpåverkan är relativt vanligt, med såväl myokarditbild (troponinfrisättning) som förekomst av ST-lyft (Bangalore). Den neurologiska litteraturen växer, förlust av luktsinnet verkar vara ett relativt vanligt symptom (Butowt). En kort fallserie beskrev småkärlskoagulation (Magro), vi återkommer till koagulopatifenomenet under riskfaktorer.

Leverpåverkan är vanligt, och tolkning av transaminaser diskuteras i en översikt (Cai). Mekanismen är okänd, men som vanligt spekulerar man om att angiotensinkonverterande enzym 2 (ACE2) receptorn på något sätt är inblandad. Allmänna gastrointestinala symptom inkluderande diarréer är också relativt vanliga (Cholankeril).

Mer renodlat metodologiska aspekter: tidsförlopp, sensitivitets- och specificitetsaspekter, provtagningsplatser/metoder samt antikroppssvar diskuterades i 24 arbeten. Vad gäller tidsförloppet handlar det i huvudsak om kinesiska korta fallserier, och fallrapporter. Någon systematik i vilka som testats och varför går inte att se. Det verkar dock klart att vissa patienter kan fortsätta utsöndra virus RNA i feces trots att de har blivit symptomfria efter Covid-19 och negativa i slemhinneprov. Hur vanligt detta är och i vad mån det har någon praktisk betydelse är oklart. Generellt indikerar positiv PCR med låga virusnivåer inte någon smittsamhet. Man diskuterar också att ta prover från saliv (Xu), men specificitet och sensitivitet visavi sedvanlig provtagning med pinne är inte säkerställd.

Risikfaktorer/påverkan på subpopulationer

Vi hittade 76 relevanta abstract som berörde dessa frågeställningar. Fjorton arbeten utgjorde översikter eller fallserier som utmynnade i identifiering av olika riskgrupper. Wang genomförde en metaanalys på sex studier med 1558 patienter, och identifierade tre oberoende riskfaktorer: hypertoni (OR 2,47), kroniskt obstruktiv lungsjukdom: (OR 2,93) och cerebrovaskulär sjukdom (OR 3,89). Gällande prediktion av sjukdomsförlopp (baserade på retrospektiv analys av fallserier) fann Wynants 27 studier med 31 prediktionsmodeller som alla utom en var baserade på kinesiska data. Tio modeller adresserade prediktion av dödligt förlopp. Faktorerna som predicerade ökad risk för död var hög ålder, manligt kön, CT-bild, CRP, LD och grav lymfopeni. Man påpekar tydligt att den här typen av algoritmer bör användas inom ramen för prospektiva kontrollerade studier.

Ålders- och könsfaktorn betydelse diskuteras i 14 arbeten. Den symptomfattiga bilden hos barn bekräftas i USA (CDC Covid-19 Response team). Choi summerade klinisk bild och spridningsmönster hos barn. Mimouni summerade det man vet om hantering av perinatal smitta, den allmänna uppfattningen verkar vara att smitta från moder till barn inte förekommer.

Nikolich-Zugich och Shahid diskuterar geriatriska aspekter på infektionen, utgående från det man vet om åldrande och immunsystemet. En av flera viktiga slutsatser är att symptomatologin hos äldre kan vara väldigt variabel, dvs de rekommenderar provtagning på vida indikationer.

Stora kliniska sjukdomsgrupper (kardiovaskulär sjukdom, diabetes, cancerpatienter) påverkas både direkt och indirekt av viruset (Ganatra). Diskussionen om angiotensin konverterande enzym- (ACE) systemets betydelse fortsätter (Messerli). Zuin fick vid metaanalys fram ett OR på 3.36 hos hypertoni-patienter, baserat på sex fallserier och med betydande osäkerhet vad gäller hantering av confounders. Diabetes är en riskfaktor för ogynnsamt förlopp och i en översikt beskrevs diabeteshantering hos Covid-19 patienter och spekulerades kring mekanismer för överrisken (Hussain). Ghosal pekade också på de ogynnsamma effekterna av lock-down som sådan på diabetesvården, vilket förstås gör data gällande kausalitet och mekanismer svårtolkade.

Det har kommit provisoriska guidelines för hantering av aktivering av koagulationssystemet vid Covid-19 infektion, inklusive riktlinjer för tolkning av koagulationsmarkörer (Akima).

Avvikelse i dessa parametrar är också associerat med sämre prognos (Arachchilage) och detta sågs i synnerhet i intensivvårdsmaterial (Klok). Det hela baseras dock i huvudsak på fallserier, dvs kausaliteten är obevisad. Låga trombocyter har rapporterats som en oberoende riskmarkör (Liu). En kort italiensk fallserie på IVA-patienter rapporterade hyperkoagulabilitet i patientgruppen, mätt med tromboelastogram (Panigada). Koagulationsstatus bekräftade inte bilden av disseminerad intravasal koagulation (DIC), vilket rapporterats från de tidigare kinesiska studierna. En metaanalys av Xiong pekade på PK (protrombin) och PD-dimer som de viktigaste riskmarkörerna. Det verkar klart att koagulationsrubbningar är vanliga hos Covid-19 infekterade. Den initiala bilden av DIC har inte bekräftats i senare publikationer, där bilden av hyperkoagulabilitet tycks vara tydligare än blödningsbenägenhet.

Vad gäller cancerpatienter är troligen undanträngningseffekter det största problemet men det finns också en liten överrisk för att drabbas av infektionen (kausalitet obevisad) och en tendens till svårare förlopp i gruppen (Ma).

Sammanfattningsvis inga stora nyheter vad gäller riskfaktorer, dagens riktlinjer baseras i huvudsak på kinesiska fallserier och de behöver bekräftas i europeiska material med en annan sjukvårdsstruktur.

Åtgärder för att skydda hälso- och sjukvårdspersonal

I likhet med förra veckan har olika specialistföreningar och företrädare för olika specialiteter publicerat generella rekommendationer och riktlinjer för att arbeta säkert avseende smittorisken. Skyddsbehovet varierar mellan olika discipliner och miljöer, med vissa gemensamma nämnare och vissa för verksamheten specifika behov. Det poängteras i litteraturen att det är viktigt att skydda hälso- och sjukvårdspersonalen, omsorgsberoende äldre och andra individer som tillhör olika riskgrupper.

Den mentala stressen är avsevärd för medarbetare inom hälso- och sjukvården, och olika råd ges för att bevara den mentala hälsan, till exempel rekommenderas att försöka sova och vila ordentligt, äta balanserad kost, prata med andra som kan stötta en, och att våga be om professionellt stöd vid behov (Alikhani).

Den sociala distanseringen och ett avstånd mellan individer på två meter har undersökts genom att studera hur långt droppar med potentiell smitta kan nå. I en amerikansk översikt inkluderande 10 studier fann man stöd för att droppar från luftvägarna innehållande SARS-CoV-2 kan ta sig längre än de 1-2 meter som oftast anges som ett säkert avstånd vid droppsmitta, vilket enligt författarna stödjer USA:s smittskyddsmyndighet, CDC:s inställning i frågan. Medan WHO understryker att droppsmitta och indirekt kontaktsmitta är dominerande smittvägar och rekommenderar tillägg av skydd mot aerosolsmitta i särskilda situationer, anser CDC att man bör ta högre höjd för möjlig aerosolsmitta även i andra situationer. Det påpekas dessutom i arbetet att det inte är visat att den lilla mängd RNA som påvisas på långa avstånd är tillräcklig för att överföra klinisk smitta. Samma reservation har tidigare gjorts gällande de små mängder RNA som ibland kan påvisas på allmänna ytor.

Effekten av handdesinfektionsmedel med beredningar rekommenderade av WHO testades för deras effekt mot Sars-CoV-2 (Kratzel). Beredningar bestod av 80% (vol/vol) etanol, 1,45% (vol/vol) glycerol, och 0,125% (vol/vol) väteperoxid. Samt 75% (vol/vol) 2-propanol, 1,45% (vol/vol) glycerol och 0,125% (vol/vol) väteperoxid. Båda beredningarna av handdesinfektionsmedel hade god effekt mot Sars.CoV-2 (Kratzel).

Vaccinutveckling

Vaccinutveckling och teorier kring den har behandlats i en hel del kommentarer och sammanfattande översiktsartiklar om djurmodeller, växtbaserade modeller samt olika simuleringar, men även tankar om att kanske kunna använda existerande vacciner som är riktade mot andra sjukdomar för att aktivera immunsvaret.

I Läkartidningen sammanfattas den pågående utvecklingen av olika vacciner mot SARS-CoV-2 och Covid-19 (Leach). Dessa projekt riktar in sig på olika strategier, såsom subenhetsvacciner, inaktiverade eller försvagade virusvacciner, samt vacciner som riktar mot DNA- eller mRNA molekyler. Kliniska prövningar pågår redan.

I en översiktsartikel beskrivs att den receptorbindande domänen (RBD) hos SARS-CoV-2 och SARS-CoV har påtagliga likheter i aminosyrasekvenserna och att båda virusen använder sig av angiotensin konverterande enzym 2 (ACE2) för att ta sig in i cellen (Chen). Det är tidigare känt att blockering RBD mot ACE2 bindning är en viktig mekanism för att neutralisera SARS-CoV, men studier har även visat antikroppsbindning till epitoper utanför RBD (Chen). Med dessa kunskaper som grund hoppas man att framgent kunna framställa rekombinanta SARS-CoV-2 RBD proteinbaserade vacciner (Chen). I en annan kort översikt beskrivs att man har lyckats att framställa SARS-CoV-2 RBD specifika monoklonala antikroppar med 98–99% blockering av virusets inträde i cellerna, vilket tyder på hög konkurrerande affinitet till ACE2 receptorn (Catalan-Dibene). I sammanhanget påtalades också virusspecifik humoral respons (Catalan-Dibene).

För HTA-centrum

Annika Strandell, Henrik Sjövall, Petteri Sjögren, Therese Svanberg, Ida Stadig

Referenser

Benefits, Open questions and Challenges of the use of Ultrasound in the COVID-19 pandemic era. The views of a panel of worldwide international experts. *Ultraschall Med.* 2020 Apr 15. doi: 10.1055/a-1149-9872.

Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14853.

Alikhani R, Salimi A, Hormati A, Aminnejad R. Mental health advice for frontline healthcare providers caring for patients with COVID-19. *Can J Anaesth.* 2020 Apr 6. doi: 10.1007/s12630-020-01650-3.

Arachchillage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jth.14820.

Bahl P, Doolan C, de Silva C, Chughtai AA, Bourouiba L, MacIntyre CR. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis.* 2020 Apr 16. pii: jiaa189. doi: 10.1093/infdis/jiaa189.

Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. doi: 10.1056/NEJMc2009020.

Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 13. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00172.

Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. Characteristics of Liver Tests in COVID-19 Patients. *J Hepatol.* 2020 Apr 13. pii: S0168-8278(20)30218-X. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.

Catalan-Dibene J. Human antibodies can neutralize SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol.* 2020 Apr 14. doi: 10.1038/s41577-020-0313-6.

CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 10;69(14):422-426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.

Chen WH, Hotez PJ, Bottazzi ME. Potential for developing a SARS-CoV receptor-binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against coronavirus infectious disease (COVID)-19. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Apr 16:1-4. doi: 10.1080/21645515.2020.1740560.

Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020 Apr 13. doi:10.7326/M20-1301. [Epub ahead of print]

Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr.* 2020 Apr;63(4):125-132. doi: 10.3345/cep.2020.00535.

Cholankeril G, Podboy A, Aivaliotis VI, Tarlow B, Pham EA, Spencer S, et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California. *Gastroenterology.* 2020 Apr 10. pii: S0016-5085(20)30471-6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.008.

Fang X, Mei Q, Yang T, Li L, Wang Y, Tong F, Geng S, Pan A. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Apr 11. pii: S0163-4453(20)30168-7. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.039.

Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Apr 10. pii: S0163-4453(20)30170-5. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041.

Ganatra S, Hammond SP, Nohria A. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients with Cardiovascular Disease and Cancer. *JACC CardioOncol.* 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.001.

Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care.* 2020 Apr 16;24(1):154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.

Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020 Apr 14. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Apr 11:101663. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663.

Gendrot M, Javelle E, Dault EL, Clerc A, Savini H, Pradines B. Chloroquine as prophylactic agent against COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Apr 12:105980. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105980.

Ghosal S, Sinha B, Majumder M, Misra A. Estimation of effects of nationwide lockdown for containing coronavirus infection on worsening of glycosylated haemoglobin and increase in diabetes-related complications: A simulation model using multivariate regression analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Apr 10;14(4):319-323. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.014.

Henry BM, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care.* 2020 Apr 1;58:27-28. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.011.

Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr 9;162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.

Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Apr 10. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

Kratzel A, Todt D, V'kovski P, Steiner S, Gultom M, Thao TTN, et al. Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols. *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 13;26(7). doi: 10.3201/eid2607.200915.

Leach S. [At least 68 vaccine candidates under development]. *Lakartidningen.* 2020 Apr 6;117. pii: F3MZ.

Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, Long D, Yu L. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020 Apr 16;1-7. doi:10.1080/09537104.2020.1754383.

Ma J, Yin J, Qian Y, Wu Y. Clinical Characteristics and Prognosis in Cancer Patients with COVID-19: a Single Center's Retrospective Study. *J Infect*. 2020 Apr 13. pii: S0163-4453(20)30214-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.006.

Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020 Apr 15. pii: S1931-5244(20)30070-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.

Messerli FH, Siontis GCM, Rexhaj E. COVID-19 and Renin Angiotensin Blockers: Current Evidence and Recommendations. *Circulation*. 2020 Apr 13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047022.

Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, Raju T, Gallagher PG, Mendlovic J. Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal-neonatal specialists. *J Perinatol*. 2020 Apr 10. doi:10.1038/s41372-020-0665-6.

Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*. 2020 Apr 10. doi:10.1007/s11357-020-00186-0.

Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14850.

Picot S, Marty A, Bienvenu AL, Blumberg LH, Dupouy-Camet J, Carnevale P, et al. Coalition: Advocacy for prospective clinical trials to test the post-exposure potential of hydroxychloroquine against COVID-19. *One Health*. 2020 Apr 4:100131. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100131.

Scaroni C, Armigliato M, Cannavò S. COVID-19 outbreak and steroids administration: are patients treated for Sars-Cov-2 at risk of adrenal insufficiency? *J Endocrinol Invest*. 2020 Apr 16. doi: 10.1007/s40618-020-01253-1.

Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Apr 7. doi: 10.1111/jgs.16472.

Shen M, Zhou Y, Ye J, Abdullah Al-Maskri AA, Kang Y, Zeng S, Cai S. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *J Pharm Anal*. 2020 Mar 1. doi: 10.1016/j.jpha.2020.02.010.

Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020 Apr 16. doi: 10.1080/14737159.2020.1757437.

Vanden Eynde JJ. COVID-19: A Brief Overview of the Discovery Clinical Trial. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Apr 10;13(4). pii: E65. doi: 10.3390/ph13040065.

Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8;12(7):6049-6057. doi: 10.18632/aging.103000.

Wynants L, Van Calster B, Bonten MMJ, Collins GS, Debray TPA, De Vos M, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020 Apr 7;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328.

Xiong M, Liang X, Wei YD. Changes in Blood Coagulation in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Meta-Analysis. *Br J Haematol*. 2020 Apr 18. doi: 10.1111/bjh.16725.

Xu R, Cui B, Duan X, Zhang P, Zhou X, Yuan Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci*. 2020 Apr 17;12(1):11. doi: 10.1038/s41368-020-0080-z.

Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Apr 10. pii: S0163-4453(20)30191-2. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.062.

Zeng Y, Cai Z, Xianyu Y, Yang BX, Song T, Yan Q. Prognosis when using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill COVID-19 patients in China: a retrospective case series. *Crit Care*. 2020 Apr 15;24(1):148. doi: 10.1186/s13054-020-2840-8.

Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Apr 10. pii: S0163-4453(20)30189-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.059.