

REVIEW

Il medico, la malattia e Covid-19

The physician, the illness, the Covid-19

A. De Micheli¹, S. Parini², M.C. Ponziani³

¹ Residenza San Camillo, Genova; ACISMOM Genova. ² UOC Medicina Interna, Ospedale del Delta, AUSL Ferrara. ³ SSD di Diabetologia, ASL Novara.

Corresponding author: a.de.micheli@alice.it

Abstract

Often doctors feel alien to the disease, they think that it is a problem of patients, that it does not touch them and will not touch them directly: however, when for some reason they get sick, the perspective changes totally. Getting Covid-19 is a profoundly different experience, because it is a disease known for three months, for which natural history is not known and no drug treatment is safe and effective. There is no evidence-based security, only fear, empirical care and the deep loneliness of isolation. In such a dramatic situation, randomized controlled trials would be vital, but you have to learn while acting, treating and producing data together. The western world was unprepared for this event, forgetting that epidemics have always been scourges for the humanity and that they require a community-centered approach. It is now necessary to break the cycle of “panic-then-forget” and to pursue the priority of funding and the implementation of effective preparation interventions. After the Covid-19 outbreak, medicine will be more humble and concrete and will have a different view of prevention. We too will be more aware of being precarious and fragile.

KEYWORDS Covid-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. De Micheli, S. Parini, M.C. Ponziani (2020) Il medico, la malattia e Covid-19. JAMD Vol. 23/1

DOI 10.36171/jamd20.23.1.15

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2020

Accepted April, 2020

Published April, 2020

Copyright © 2020 De Micheli. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Riassunto

Spesso i medici si sentono estranei alla malattia, pensano che essa sia un problema dei pazienti, che non li tocca e non li toccherà direttamente: tuttavia, quando per qualche motivo si ammalano, la prospettiva cambia totalmente. Ammalarsi di Covid-19 è una esperienza profondamente diversa perché si tratta una malattia conosciuta da tre mesi, per la quale la storia naturale non è nota e nessun trattamento farmacologico è sicuro ed efficace. Non esiste nessuna sicurezza fondata sulle prove, ma solo timore, cure empiriche ed la profonda solitudine dell'isolamento. In una acuzie come questa gli studi randomizzati controllati sarebbero di vitale importanza, bisogna tuttavia imparare mentre si agisce, insieme curare e produrre dati. Il mondo occidentale è arrivato impreparato a questo evento dimentico che le epidemie sono sempre state flagelli per l'umanità e che esse richiedono un approccio centrato sulla comunità. È necessario ora rompere il ciclo di “panico-poi-dimenticare” e perseguire la priorità di finanziamento e attuazione di interventi di preparazione efficaci. Dopo l'epidemia di Covid-19 la medicina

sarà più umile e concreta ed avrà una visione diversa della prevenzione. Anche tutti noi saremo più consci di essere precari e fragili.

PAROLE CHIAVE Covid-19, sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2.

Spesso i medici si sentono estranei alla malattia. Anche i più empatici, vicini ai pazienti, abituati a curare patologie croniche pesantemente intrusive sulla vita quotidiana, sentono di essere dei professionisti, dediti con passione alla cura, allo studio ed all'assistenza e che la malattia sia un problema dei pazienti, che non li tocca e non li toccherà direttamente. Poi, magari con il passare degli anni, qualche piccolo avviso personale arriva, la banale ipertensione arteriosa o un ricovero per un intervento chirurgico o una malattia intercorrente e comprendiamo di essere anche noi "dall'altra parte". Sicuramente a questo punto l'empatia cresce esponenzialmente, perché vediamo la malattia dal di dentro, ed in un attimo capiamo cose che non avevamo mai capito, nonostante lunga attenzione, dedizione, dialogo e studio. Covid-19 è stata una esperienza unica, inattesa, profondamente diversa. In gennaio la malattia era in Cina, molto lontana da noi⁽¹⁾. In fondo in anni recenti si erano contenute la diffusione di SARS (Severe acute respiratory syndrome) nel 2002-2003 e MERS (Middle east respiratory syndrome) nel 2012, pur con letalità rispettivamente del 10% e 30%, influenza aviaria da virus A/H5N1 nel 2009⁽²⁾ e di un flagello tremendo come la malattia da virus Ebola nel 2013-2016, con una letalità stimata fra il 50 ed 70%⁽³⁾. Avevamo buone speranze! In seguito la diffusione nel mondo, il rapido arrivo in Italia, dapprima in zone limitate, poi sempre più diffuse, l'arrivo nei nostri ospedali dei malati, talora rapidi cambi di mansioni professionali per poter far fronte ad una epidemia di una entità mai vista in anni recenti.

Poi, per alcuni di noi, il grande salto: ci siamo ammalati di Covid-19, nonostante avessimo seguito tutte le regole preventive⁽⁴⁾. Per altro in buon compagnia, visto che dati preliminari indicano che almeno il 15% degli operatori sanitari ha contratto una infezione da SARSCoV-2⁽⁵⁾. Purtroppo qualcuno non ce la fatta, come l'amico Italo Nosari, cui va tutto il nostro commosso rimpianto.

Prima di ammalarci abbiamo dovuto affrontare sfide professionali nuove: l'organizzazione multidisciplinare della assistenza ad una malattia infettiva epidemica grave, la gestione di risorse scarse, da ottimizzare spesso con scelte dilaceranti⁽⁶⁾, il rapporto con malati gravi e spaventati, la loro terribile solitudine lontani dalle famiglie⁽⁷⁾ e separati da noi da di-

spositivi di protezione che impediscono qualunque messaggio non verbale di partecipazione e conforto, la morte silenziosa degli anziani, pur curati⁽⁸⁾.

L'esperienza di Covid-19, come medici-malati, è stata unica. Siamo ormai abituati da anni ad una medicina clinica rigorosamente scientifica, basata sulla EBM: rischio assoluto, rischio relativo, intervalli di confidenza, diagnosi e terapie guidate da una efficacia dimostrata e misurabile⁽⁹⁾. Covid-19 è un altro mondo: una malattia conosciuta da tre mesi, per la quale nessun trattamento farmacologico è sicuro e dimostrato efficace!⁽¹⁰⁾ Per questo, con un poco di disagio, non abbiamo potuto che passare alle note sette alternative alla EBM⁽¹¹⁾:

- eminenza (quanti virologi, pneumologi, infettivologi abbiamo ascoltato basandoci sul loro rassicurante curriculum)
- veemenza (chiedersi desolati se Boris Johnson avesse ragione)
- eloquenza (ascoltare centinaia di interviste di colleghi "very smart")
- provvidenza (quanto rassicurante è stato ascoltare il Papa)
- diffidenza (la intrusione del nostro genoma evidence based in ciò che ascoltavamo)
- paura (questa è la compagna quotidiana che ci ha permesso di essere buoni pazienti, non riotosi medici ammalati)
- certezza (questa proprio è mancata)

La storia naturale della malattia, totalmente ignota fino a gennaio 2020 e tuttora non ben definita e mutante, caratterizzata dalla temuta e solo parzialmente prevedibile tempesta interleuchinica⁽¹²⁾, è stata descritta dai primi report cinesi⁽¹³⁾ ed italiani⁽¹⁴⁾, i fattori di rischio ed i criteri prognostici si stanno definendo⁽¹⁵⁾, pur con molti rischi di bias e problemi nell'applicabilità clinica⁽¹⁶⁾.

L'approccio terapeutico è stato assolutamente empirico: paracetamolo come sintomatico, antibiotici comunque ma sulla base di scelte soggettive, corticosteroidi prima negati e poi entrati nell'uso comune⁽¹⁷⁾, l'esclusione di alcuni FANS per presunti effetti negativi^(18,19), il discusso⁽²⁰⁾ ma comune uso della idrossiclorochina (verisimilmente sia antivirale che immunomodulatrice)^(21,22), la proposta di farmaci biologici⁽²³⁾, i diversi schemi di terapia antivirale⁽²⁴⁾, l'introduzione della eparina a basso peso molecolare per le complicanze tromboemboliche descritte nel tempo⁽²⁵⁾, la polemica scientifica, per altro priva di fondamenti basati sulle prove, sui farmaci che agiscono sul sistema renina angiotensina^(26,27). E forse non è finita.

Il vero problema è che in una acuzie come questa le prove sono limitate e gli RCT sarebbero di vitale importanza: bisogna tuttavia imparare mentre si agisce. L'obiettivo congiunto di questo sforzo integrato è quello di massimizzare i risultati a breve termine (il miglior recupero possibile dei pazienti che devono essere trattati ora) e i risultati a lungo termine (il percorso più veloce per la scoperta e la diffusione di nuovi trattamenti realmente efficaci). Se il problema dell'“apprendimento mentre si fa” non si risolve, il periodo di carenza ed attuazione di trattamenti efficaci sarà lungo e aumenterà il periodo in cui la società deve sopportare le misure di salute pubblica. Questo non è quindi un problema solo per i ricercatori: risolverlo compete insieme alla politica, ai funzionari pubblici, alle aziende private, ai centri sanitari, ai medici e alla comunità di ricerca, al pubblico. Il mondo affrontò un'epidemia simile nel 1919, e milioni morirono, nonostante attente misure di igiene pubblica (Figura 1) non dissimili dalle attuali. Inoltre i medici all'epoca cercarono di trattare l'influenza spagnola con il chinino: un secolo dopo, è stupefa-

cente porsi la stessa domanda per l'efficacia di farmaci analoghi⁽²⁸⁾. Fortunatamente oggi un grande contributo per la rapida crescita delle conoscenze è dato dall'intelligenza artificiale e dal machine learning, sia per la ricerca clinico epidemiologica sui grandi dati che per la ricerca biologica di base⁽²⁹⁾. Certo per noi medici-malati questa incertezza cui non siamo abituati, ha moltiplicato il più umano dei sentimenti di fronte alla malattia: la paura! La statistica ci aiuta, sappiamo che la mortalità in Italia, pur con tutti i limiti delle misurazioni, legati soprattutto alla variabilità del denominatore⁽³⁰⁾, si è attestata intorno al 11.9%, prevalentemente in fasce già ad alto rischio (il 98.8% dei morti con una o più altre patologie, il 48.6 % con tre o più malattie contribuenti alla morte)⁽³¹⁾. Quindi lo 88.1% dei malati guarisce! Tuttavia l'esperienza di essere di fronte ad un morbo sconosciuto è davvero unica ed inquietante, ci riporta ad un senso concreto del male, della sofferenza, della morte, che – difesi dal nostro tecnicismo – eravamo stati tentati di glissare o quanto meno di pensare misurabile e controllabile. E la solitudine dell'isolamento aggiunge ulteriore peso!

Purtroppo il mondo occidentale è arrivato impreparato a questo evento, sostanzialmente remoto, ma non completamente imprevedibile. Nel 2019 il report del Global Preparedness Monitoring Board, A World at Risk, aveva chiarito che il punto chiave non era se ci sarebbe stata una nuova pandemia, ma *quando*⁽³²⁾. Inoltre un mondo sempre più affollato, globalizzato e ricco di scambi rapidissimi a grandi distanze, combinato alla realtà biologica della rapida evoluzione del genoma dei virus animali a RNA verso quello umano – 1% in giorni vs. 1% in otto milioni di anni – spiega ampiamente perché crescano le malattie zoonotiche⁽³³⁾.

Ci siamo concentrati per anni, e forse non a torto, sulle malattie croniche degenerative, sulla prevenzione cardiovascolare, sulla prevenzione e cure delle neoplasie, sulla medicina centrata sulla persona. Abbiamo dimenticato che le epidemie sono sempre stati flagelli per l'umanità⁽³⁴⁾ e che esse richiedono un approccio centrato sulla comunità, la rapidità di interventi per contenere la diffusione, la flessibilità del sistema ospedaliero per affrontare emergenze gravissime, la capacità di stratificare rapidamente i pazienti per gli interventi più appropriati^(35,36) ed eticamente corretti⁽³⁷⁾, la garanzia di cure domiciliari tempestive, anche con l'utilizzo della telemedicina^(38,39), che evitino un sovraccarico non sostenibile di malati che necessitano di terapie intensive, inevitabilmente carenti rispetto ad una richiesta travolgente. L'epidemia ha anche reso difficile se non

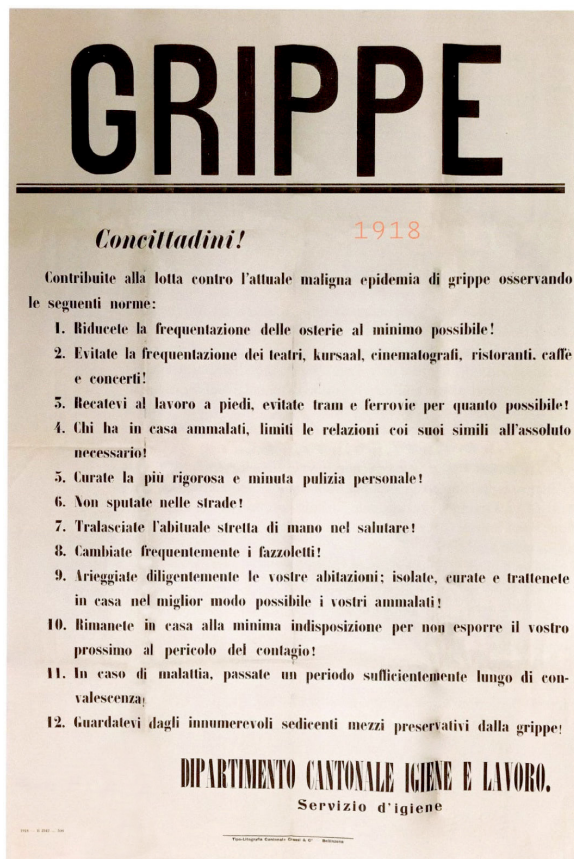


Figura 1 Misure adottate per il contenimento e la gestione dell'emergenza epidemiologica da influenza spagnola.

impossibile garantire gli standard abituali per le cure ospedaliere ed ambulatoriali non direttamente legate alla stessa ed ha costretto a mutare le priorità diagnostiche e terapeutiche⁽⁴⁰⁾. La protezione degli operatori è stata inizialmente carente, creando un circolo vizioso di trasmissione di infezione⁽⁴¹⁾.

L'epidemia richiede un cambio di prospettiva verso un concetto di cura centrata sulla comunità; abbiamo dolorosamente capito di avere necessità di esperti in salute pubblica ed epidemie, ma questo purtroppo non è stato ad oggi un obiettivo prioritario dei decisori. Manca l'esperienza sulle condizioni epidemiche, capace di guidare scelte per evitare comportamenti epidemiologicamente negativi. L'epidemia ha identificato una globale crisi umanitaria e di salute pubblica, più che un fenomeno di cura intensiva⁽⁴²⁾. La prospettiva per il futuro deve muoversi nella prospettiva della comunità.

Un recente studio in 182 paesi ha utilizzato 18 indicatori dello strumento SPAR (State Party Annual Reporting) per sviluppare cinque indici di capacità di risposta ad eventi epidemici: (1) prevenire, (2) rilevare, (3) rispondere, (4) capacità di abilitare delle funzioni, (5) prontezza operativa. Le nazioni sono state classificate in cinque livelli, in cui il livello 1 indicava il livello più basso di capacità nazionale e il livello 5 il più alto.

In sintesi:

- 52 Nazioni (28%) avevano capacità di prevenzione ai livelli 1 o 2 e 60 (33%) capacità di risposta ai livelli 1 o 2.
- 81 (45%) paesi avevano capacità di prevenzione e 78 (43%) capacità di risposta ai livelli 4 o 5, indicando che questi paesi erano pronti operativamente.
- 138 (76%) paesi hanno ottenuto un punteggio più elevato nell'indice di rilevamento che negli altri indici.
- 44 (24%) i paesi non avevano una capacità di abilitare funzioni efficaci per i rischi e gli eventi per la salute pubblica, compresi i focolai di malattie infettive [7 (4%) al livello 1 e 37 (20%) al livello 2].
- 102 (56%) paesi avevano livello 4 o livello 5 di capacità di abilitare funzioni efficaci.
- 32 (18%) paesi avevano scarsa prontezza [2 (1%) al livello 1 e 30 (17%) al livello 2]
- 104 (57%) paesi erano operativi e pronti a prevenire, rilevare e controllare un focolaio di una nuova malattia infettiva [66 (36%) al livello 4 e 38 (21%) al livello 5].

Le nazioni variano quindi ampiamente in termini di capacità di prevenire, rilevare e rispondere alle epidemie. La metà di tutti i paesi valutati dispone

di una forte capacità operativa, il che suggerisce la possibilità di consentire una risposta efficace a potenziali emergenze sanitarie, come la pandemia di COVID-19⁽⁴³⁾. In questa eterogeneità la collaborazione internazionale è fondamentale.

È anche possibile che la forzata esperienza di medicina "a distanza" imposta dall'emergenza Covid-19, cambi il futuro approccio alle cure di medicina generale verso un maggiore approccio alla autocura per le patologie di minor rilievo, con la possibilità di focalizzare le cure primarie verso i pazienti con esigenze maggiori⁽⁴⁴⁾ ed un uso sempre maggiore della telemedicina⁽⁴⁵⁾.

L'epidemia di COVID-19 è un tragico promemoria sulla necessità di un impegno intensificato e costante per la preparazione ad affrontare la salute pubblica globale. Il mondo non ha bisogno di ulteriori prove dei problemi sanitari, sociali, economici, ambientali e di altro tipo che sorgono quando non investiamo adeguatamente nella sicurezza sanitaria globale. Ciò che è necessario è rompere il ciclo di "panico-poi-dimenticare" e perseguire la priorità di finanziamento e l'attuazione di interventi di preparazione efficaci⁽⁴⁶⁾.

Certamente la tragica esperienza della pandemia di Covid-19 cambierà la medicina del futuro. Non rinunceremo al progresso tecnologico, all'intelligenza artificiale, a quanto rappresenta un motivo di orgoglio per il progresso. Tuttavia la medicina sarà inevitabilmente più umile e concreta, non si sentirà onnipotente, anzi si sentirà realisticamente incerta, anche sull'immediato futuro, sulla vita e la morte che pur quotidianamente da sempre gestisce. Essa dovrà saper osservare meglio tutta la realtà ed organizzarsi globalmente per affrontare problemi, quali le malattie infettive, che da sempre sono stati flagelli per l'umanità e continueranno ad esserlo, pur, fortunatamente, rimodulati e ridimensionati dal progresso scientifico.

Ed anche tutti noi, in queste macerie, certamente, non siamo più gli stessi, precari e fragili, come siamo sempre oggettivamente stati ma avevamo rimosso di essere, probabilmente per stolte considerazioni statistiche. Davvero il 1 gennaio 2020 non lo pensavamo.

Bibliografia

1. Mahase E. China coronavirus: what do we know so far? *BMJ* 368:m308 doi: 10.1136/bmj.m308, 2020.
2. Patel RB, Mathur MB, Gould M, Uyeki TM, Bhattacharya J, Xiao Y, Khazeni N. Demographic and clinical predictors of mortality from highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection: CART

- analysis of international cases. *PLoS One*. 2014 Mar 25;9(3):e91630. doi: 10.1371/journal.pone.0091630. eCollection 2014.
3. Kucharski AJ, Edmunds WJ. Case fatality rate for Ebola virus disease in west Africa *Lancet*. 384(9950):1260. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61706-2, 2014.
 4. Castelletti S. A Shift on the Front Line. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMp2007028. [Epub ahead of print]. PMID: 32272004, 2020.
 5. Ospedale Policlinico San Martino, Genova. Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico. Dati preliminari. Comunicazione personale.
 6. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, Zhang C, Boyle C, Smith M, Phillips JP. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMs2005114. [Epub ahead of print], 2020.
 7. Wakam GK, Montgomery JR, Biesterveld BE, Brown CS. Not Dying Alone - Modern Compassionate Care in the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMp2007781. [Epub ahead of print], 2020.
 8. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogojans S, Kay M, Schwartz NG, Lewis J, Baer A, Kawakami V, Lukoff MD, Ferro J, Brostrom-Smith C, Rea TD, Sayre MR, Riedo FX, Russell D, Hiatt B, Montgomery P, Rao AK, Chow EJ, Tobolowsky F, Hughes MJ, Bardossy AC, Oakley LP, Jacobs JR, Stone ND, Reddy SC, Jernigan JA, Honein MA, Clark TA, Duchin JS. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2005412. [Epub ahead of print], 2020.
 9. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 312(7023):71-2, 1996.
 10. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19: navigating the uncharted. *N Engl J Med*. 382:1268-1269. doi:10.1056/NEJMe2002387, 2020.
 11. Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine *BMJ* 319:1618, 1999.
 12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 395:1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub PMID: 3219257, 2020.
 13. Tao C, Di Wu, Huilong C, Weiming Y, Danlei Y, Guang C, Ke M, Dong X, Haijing Y, Hongwu W, Tao W, Wei G, Jia C, Chen D, Xiaoping Z, Jiaquan H, Meifang H, Shusheng Li, Xiaoping L., Jianping Z, Qin N. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 368:m1091 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>, 2020.
 14. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L; Castelli A; Cereda D, Coluccello A, Foti G; Fumagalli R; Iotti G; Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A; Ranieri MV, Scandroglio M, Storti E, Cecconi M, Pesenti A, for the COVID-19 Lombardy ICU Network Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.5394 Published online, 2020.
 15. Fei Z, Ting Yu, Ronghui D, Guohui F, Ying L, Zhibo L, Jie X, Yeming W, Bin S, Xiaoying G, Lulu G, Yuan W, Hui L, Xudong W, Jiuyang X, Shengjin T, Yi Z, Hua C, Bin C. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395: 1054–62, 2020.
 16. Wynants L, Van Calster B, Bonten MMJ, Collins GS, Debray TPA, De Vos M, Haller MC, Heinze G, Moons KGM, Riley RD, Schuit E, Smit LJM, Snell KIE, Steyerberg EW, Wallisch C, van Smeden M. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 369:m1328 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1328>, 2020.
 17. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, Van Hemelrijck M. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19: a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience*. 14:1022, 2020.
 18. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Covid-19. *BMJ* 368:m1185 doi: 10.1136/bmj.m1185, 2020.
 19. Torjesen I, Covid-19: NICE advises against using NSAIDs for fever in patients with suspected cases. *BMJ* 369:m1409, 2020.
 20. BN Rome, MD and J Avorn, MD Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic *NEJM.org* published on April 14, 2020. [Epub ahead of print]. 2020.
 21. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print], 2020.
 22. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 369:m1432. doi: 10.1136/bmj.m1432, 2020.
 23. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ* 368:m1252 doi: 10.1136/bmj.m1252, 2020.
 24. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bernett J, Chelliah D, Chen D, Chihara S, Cohen SH, Cunningham J, D'Arminio Monforte A, Ismail S, Kato H, Lapadula G, L'Her E, Maeno T, Majumder S, Massari M, Mora-Rillo M, Mutoh Y, Nguyen D, Verweij E, Zoufaly A, Osinusi AO, DeZure A, Zhao Y, Zhong L, Chokkalingam A, Elboudwarej E, Telep L, Timbs L, Henne I, Sellers S, Cao H, Tan SK, Winterbourne L, Desai P, Mera R, Gaggar A, Myers RP, Brainard DM, Childs R, Flanigan T. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. [Epub ahead of print] PMID: 3227581, 2020.
 25. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print], 2020.
 26. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMs2005760. [Epub ahead of print], 2020.
 27. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol* doi: 10.1001/jamacardio.2020.1282. [Epub ahead of print], 2020.
 28. Angus DC. Optimizing the Trade-off Between Learning and Doing in a Pandemic. *JAMA* doi: 10.1001/jama.2020.4984. [Epub ahead of print], 2020.
 29. Alimadadi A, Aryal S, Manandhar I, Munroe PB,1,2 Joe B, Cheng Xi. Artificial intelligence and machine learning to fight COVID-19. *Physiol Genomics* 52: 200–202, 2020.

30. Lipsitch M, Swerdlow, DL and Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed *N Engl J Med* 382;13 nejm.org March 26, 2020.
31. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy. Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>, 2020.
32. Global Preparedness Monitoring Board. Flagship report. https://apps.who.int/gpmb/flagship_report.html, 2019.
33. Morens DM, Daszak P, Taubenberger JK. Escaping Pandora's Box - Another Novel Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2; 382:1293-1295. doi: 10.1056/NEJMp2002106. Epub, 2020.
34. Honigsbaum M. Spanish influenza redux: revisiting the mother of all pandemics. *Lancet*. 391:2492-2495. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31360-6, 2018.
35. 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*. 150:w20227, 2020.
36. Borasio GD, Gamondi C, Obrist M, Jox R for the COVID-19 task force of palliative ch COVID-19: decision making and palliative care *Swiss Med Wkly*. 150:w20233, 2020.
37. Arie S. Covid-19: Can France's ethical support units help doctors make challenging decisions? *BMJ* 2020; 369:m1291 doi: 10.1136/bmj.m1291, 2020.
38. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMp2003539. [Epub ahead of print], 2020.
39. Schmidt MD. Seeking Evidence-Based Covid-19 Preparedness: A FEMA Framework for Clinic Management. *NEJM Catalyst Innovation in Health Care Delivery* DOI: 10.1056/CAT.20.0079, 2020.
40. Kittleson MM. The Invisible Hand - Medical Care during the Pandemic. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMp2006607. [Epub ahead of print], 2020.
41. Editorial COVID-19: protecting health-care workers www.thelancet.com Vol 395, 2020.
42. Nacoti M, Ciocca A, Giupponi A, Brambillasca P, Lussana F, Pisano M, Goisis G, Bonacina D, Fazzi F, Naspro R, Longhi L, Cereda M, Montaguti C. At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation *NEJM Catalyst. Innovation in health care delivery*. DOI: 10.1056/CAT.20.0080, 2020.
43. Kandel N, Chungong S, Omaar A, Xing J. Health security capacities in the context of COVID-19 outbreak: an analysis of International Health Regulations. Annual report data from 182 countries. *Lancet*. 395:1047-1053. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30553-5. Epub, 2020.
44. Thornton J. Covid-19: how coronavirus will change the face of general practice forever. *BMJ* 2020; 368:m1279 doi: 10.1136/bmj.m1279. 2020.
45. Hollander JD, Sites FD. The Transition from Reimagining to Re-creating Health Care Is Now. *NEJM Catalyst, Innovations in care delivery*, DOI: 10.1056/CAT.20.0093, 2020.
46. Jacobsen KH. Will COVID-19 generate global preparedness? *Lancet*, Vol 395. Published Online <https://doi.org/10.1016/S0140-673630559-6>, 2020.