

Report preliminare dell'outbreak di Covid-19 nei centri dialisi della Valle d'Aosta

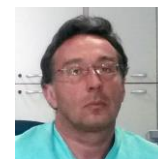
L'epidemia Covid-19: diario di bordo di una emergenza

Massimo Manes¹, Elisabetta Radin¹, Valentina Pellù¹, Andrea Molino¹, Danila Gabrielli¹, Giuseppe Paternoster¹, Emanuele Parodi¹, Laura Priante¹, Alberto Catania², Giulio Doveri³.

1 SC Nefrologia e Dialisi. Ospedale Regionale "U.Parini". Aosta

2 SSD Malattie infettive. Ospedale Regionale "U.Parini". Aosta

3 SC Medicina interna e Dipartimento Discipline Mediche. Ospedale Regionale "U.Parini". Aosta



Massimo Manes

Corrispondenza a:

Dr. Massimo Manes

Ospedale "Umberto Parini" viale Ginevra 3. Aosta

Tel: 0165543226

Fax: 0165 543246

Email: mmanes@ausl.vda.it

ABSTRACT

La Valle d'Aosta, la regione più piccola d'Italia, ha dovuto fronteggiare un andamento epidemico di Covid-19 di assoluta rilevanza. Analogamente ai dati riferiti alla popolazione locale, anche la prevalenza di malattia nella popolazione uremica è stata significativa. Gli autori riportano i dati preliminari relativi alla diffusione della malattia a livello regionale e l'andamento clinico dei pazienti contagiati che hanno richiesto l'ospedalizzazione.

PAROLE CHIAVE: Covid-19, epidemia, dialisi

Introduzione

A fine dicembre 2019, le autorità politiche e sanitarie cinesi riportano un numero crescente di polmoniti e sindromi respiratorie acute nella città di Wuhan, con la successiva identificazione eziologica di un nuovo agente virale appartenente alla famiglia dei Coronavirus, il SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) [1]. Nelle successive settimane, la diffusione della malattia assume caratteristiche di pandemia mondiale. I primi casi italiani di infezione da Covid-19 (coronavirus disease 2019), due turisti cinesi, vengono confermati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il 30 gennaio 2020. Il primo caso autoctono confermato dall'ISS è stato segnalato a Milano il 21 febbraio. Nelle settimane successive, la diffusione della malattia assume caratteristiche epidemiche di particolare rilevanza a partire dalla Lombardia per poi estendersi a tutto il territorio nazionale[2].

L'arrivo in Valle d'Aosta

L'andamento epidemico nella nostra regione, la più piccola d'Italia con i suoi 125.666 abitanti [3], ha assunto caratteristiche di particolare e prolungato rilievo epidemiologico a partire da inizio marzo, con dati di prevalenza sovrapponibili a quelli registrati in Lombardia, ma già superiori a quelli del Piemonte. Infatti, alla data del 13 aprile, in Valle d'Aosta si contavano 7,4 casi/1000 abitanti versus valori di 5,99/1000 abitanti per la Lombardia e 3,93/1000 abitanti per il Piemonte (fonte: Protezione Civile). Alcune circostanze caratterizzate da un notevole afflusso di turisti hanno potenzialmente innescato la diffusione epidemica espressa dai dati. Tra queste citiamo la Fiera di Sant'Orso, svoltasi il 30-31 gennaio, che ha richiamato poco più di 171 mila visitatori, ed i week-end di febbraio ed inizio marzo, caratterizzati da temperature primaverili, stato di innevamento ottimale e che hanno fatto registrare un numero significativo di passaggi autostradali ed un incremento esponenziale dei visitatori. Comprensibilmente, il successivo carico assistenziale sull'unica struttura sanitaria regionale è stato notevole, tale da indurre la trasformazione progressiva di 207 posti letto in unità Covid, con il coinvolgimento di personale medico, infermieristico ed ausiliario alla copertura delle neo-costituite unità di degenza.

Al momento della stesura di questo paper (16 aprile), i dati regionali indicano 927 contagiati a fronte di 3726 tamponi eseguiti (24,9%), pari allo 0,73% della popolazione (la percentuale più alta d'Italia), con 114 decessi (pari allo 12,3% dei contagiati) (fonte: Assessorato Regionale).

Covid-19 e dialisi

Il rischio di outbreaks infettivi all'interno dei centri dialisi è notevole, per diversi motivi ben noti agli addetti ai lavori.

L'erogazione di un trattamento terapeutico salvavita come quello dialitico esclude la possibilità di isolare efficacemente i pazienti, i quali devono poter accedere regolarmente alle strutture sanitarie.

La logistica di molti centri dialisi prevede oggi degli open space con aree contumaciali limitate poiché pratiche vaccinali già consolidate ed efficaci terapie eradicanti hanno significativamente ridotto la percentuale di pazienti infettati da malattie virali come l'epatite B/C e l'HIV.

L'aspetto sociale gioca poi un ruolo rilevante; l'età media dei nostri pazienti è in progressivo aumento, con relativa perdita dell'autonomia tale da determinare una frequente istituzionalizzazione ed il ricorso a mezzi di trasporto comuni da e verso i centri dialisi.

Vi sono poi gli aspetti legati all'uremia di per sé e alle frequenti comorbidità ad essa associate, che espongono i pazienti ad alterazione dell'immunità acquisita e naturale ed a maggiori morbilità e mortalità per cause infettive [4–6].

Facendo tesoro delle prime drammatiche esperienze lombarde [7,8] e sulla base delle evidenze scientifiche che si accumulavano in un contesto organizzativo e lavorativo estremamente dinamico, sin da fine febbraio abbiamo agito su tutta la filiera del potenziale contagio. Le misure pratiche messe in atto sono state: fornire un'informativa dettagliata ai pazienti e al personale, introdurre il triage telefonico e modificare trasporti e logistica, il tutto ponendo particolare enfasi sul rispetto del lavaggio delle mani, del distanziamento sociale e dell'uso di mascherine chirurgiche. Precocemente, all'interno dell'ospedale regionale, veniva ricavata una sala contumaciale dialitica a pressione negativa e dotata di sei postazioni tecniche per trattare i pazienti positivi. L'unico ambiente isolato della sala dialisi principale era riservato al trattamento dei pazienti sospetti, al fine di mantenere i centri periferici indenni da casi.

Ciononostante, al momento della stesura del primo report della Società Italiana di Nefrologia sulla diffusione della malattia nei centri dialisi italiani, pubblicato online il 6 aprile [9], la Valle d'Aosta presentava un'incidenza di diffusione del 10.8%, essendoci già 9 pazienti contagiati su un totale di 83 (di cui 70 in emodialisi (HD) e 13 in dialisi peritoneale (DP)), valore maggiore di quelli registrati sia in Lombardia (6.8%) che in Piemonte (4.9%). Da segnalare anche la positività al Covid-19 di 8 operatori (1 medico, 1 amministrativa, 2 operatori socio-sanitari e 4 infermieri). Volendo confrontare i nostri dati con quelli della letteratura internazionale ed in particolare cinese, riportiamo il lavoro del Dr. Ma il quale, su oltre 230 pazienti in emodialisi in una struttura di dialisi universitaria e nell'arco temporale di oltre un mese, descriveva 37 casi di Covid-19 (16%) con 7 decessi per complicanze cardiovascolari (19%) [10].

Analisi dei dati

Il nostro servizio eroga trattamenti dialitici in tre centri, di cui il principale è collocato presso l'Ospedale Regionale di Aosta; gli altri due, ad assistenza limitata, sono situati a St.Vincent e a Donnas. Nelle strutture sono presenti 70 pazienti in emodialisi, 13 pazienti che effettuano il trattamento dialitico peritoneale e 75 che sono portatori di trapianto renale (Tx), quindi il bacino di utenti nefropatici della regione è di 158 persone [11].

Il primo focolaio d'infezione si è verificato in una micro-comunità del Centro Valle (zona orografica che ha registrato un numero significativo di contagi), all'interno della quale erano ospiti un paziente dializzato ed una paziente trapiantata, i nostri pazienti "zero". Contemporaneamente, risultava positivo un paziente in DP che alcune settimane prima era stato ricoverato in ospedale.

Nella popolazione valdostana, la crescita nel numero di contagi è notevolmente aumentata nelle settimane tra il 9 ed il 30 marzo: i cittadini contagiati sono passati da 15 a 517 (+ 3347%), gli ospedalizzati da 2 a 86 (+ 4200%), i tamponi effettuati da 60 a 1100 (+ 1733%) e i decessi da 1 a 50 (+ 5000%). Analogamente, anche nella nostra coorte di pazienti si è verificato un crescente numero di contagi. In seguito al primo caso positivo, riscontrato il 16 marzo, si sono registrati 11 contagiati nei 14 giorni successivi (Figura 1): 1 paziente in DP, 1 Tx e 9 in HD, di cui 7 provenienti dal centro principale e 2 dai centri periferici. Dal 31 marzo al 13 aprile, essendoci stati solo quattro ulteriori pazienti positivi (3 in HD e 1 Tx), si è osservato un trend in netta riduzione (-63.7%), probabilmente grazie all'efficacia delle misure restrittive adottate sul territorio, in osservanza del DPCM del 4 marzo.

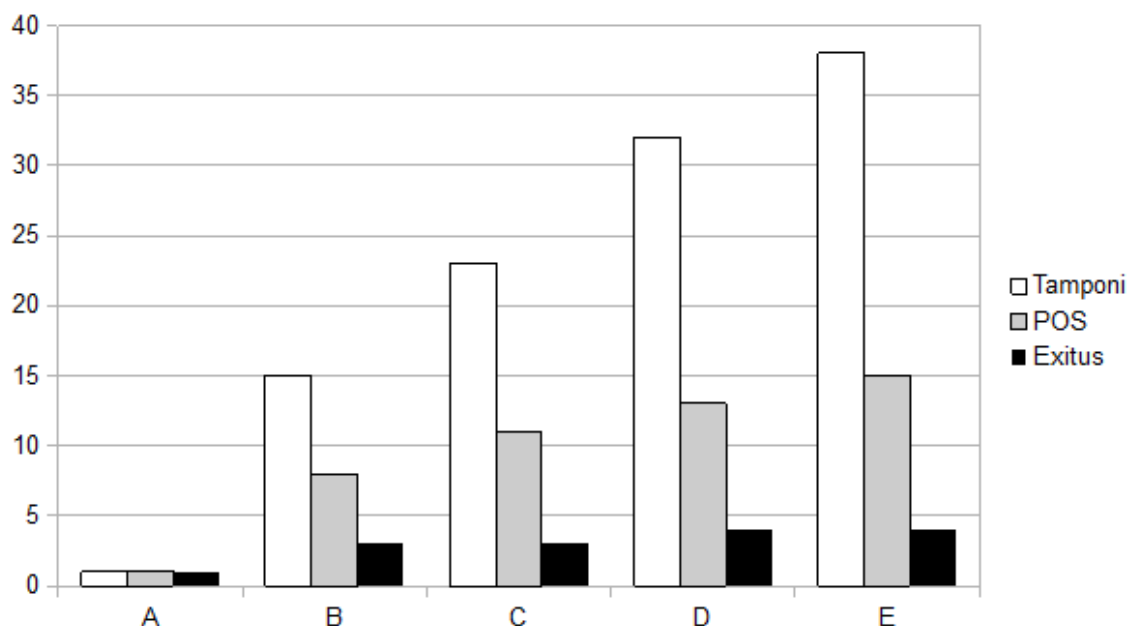


Figura 1: Andamento cumulativo temporale dei contagiati (emodialisi-peritoneale e trapianto) (dettagli nel testo). Numero casi: A al 16 marzo; B al 23 marzo; C al 30 marzo; D al 6 aprile; E al 13 aprile

È importante anche sottolineare che nella nostra regione, e di riflesso nel nostro centro, è stata adottata precocemente una politica di tamponamento su larga scala, rivolta sia ai pazienti sintomatici che a pazienti del tutto asintomatici o pauci-asintomatici che riferivano contatti stretti (sia familiari-comunitari, sia legati ai trasporti sanitari). In collaborazione con il laboratorio, abbiamo richiesto ed ottenuto che la refertazione dei campioni dei pazienti dializzati seguisse una via preferenziale (possibilmente entro 24 ore), in modo da ottenere rapidamente il risultato ed allocare i pazienti in maniera corretta. Su un totale di 31 pazienti, sono stati eseguiti 37 tamponi (in 21 casi per sintomi e in 16 casi per contatti); a 6 pazienti il tampone è stato ripetuto per sintomi sospetti. Dei 31 pazienti esaminati, 15 sono risultati positivi (48,3%) e di questi, 10 sono stati ricoverati.

Caratteristiche ed outcome dei pazienti ospedalizzati

Abbiamo analizzato i dati dei parametri d'ingresso e l'outcome finale dei 10 pazienti ricoverati (5 maschi e 5 femmine), di cui 9 dializzati e 1 Tx (Tabella I). I 5 pazienti che non hanno richiesto il ricovero non presentavano sintomatologia alcuna, erano afebrili e con saturazioni normali in aria ambiente (in 4 su 5 casi il tampone era stato fatto per riferito contatto). L'età media era di 75 anni (range 64-85) e l'età media dialitica di 5,6 anni (range 1-17). La totalità dei pazienti presentava comorbidità variamente associate, in particolare diabete nel 50% dei casi e malattie cardiovascolari nel 90% dei casi; un paziente presentava una doppia neoplasia attiva.

Al momento del ricovero un solo paziente presentava leucopenia. La pO₂ media era superiore a 93 mmHg in 3 casi, di poco inferiore ai 90 mmHg in 4 casi, mentre un solo paziente aveva una pO₂ di 54 mmHg. La pCO₂ era nel range di normalità, la saturazione media di O₂ era del 94%, gli esami di funzione epatica non presentavano alterazioni di rilievo ed il valore medio di lactate dehydrogenase (LDH) era nei limiti di 234 U/L. I valori medi di procalcitonina risultavano modestamente alterati in due pazienti e nettamente alterato in una terza paziente, che presentava però una concomitante osteomielite. La proteina c-reattiva era significativamente elevata in tutti i pazienti, ad eccezione di uno, ed i valori di d-dimero disponibili erano alterati in tre pazienti (Tabella I).

Sesso	Età aa	Età dialitica aa	WBC 10 ⁶ /L	pO2 mm/Hg	Sat. O2 %	LDH U/L	PCT µg/L	PCR mg/L	D-DIMERO µg/L FEU	Anti-Virale	IC	ATB	Durata degenza	Esito
M	74	1	6400	97	98	273	0,7	73	nd	s	s	s	9	d
M	74	6	4700	88	91	157	0.6	80	nd	n	s	s	2	g
F	70	Tx	5400	70	93	221	0,26	6	nd	s	s	s	13	d
M	79	1	6600	89	93	295	1.56	131	nd	n	s	s	8	d
F	78	8	4400	nd	99	264	4	31	nd	s	s	s	22	g
F	63	5	10000	98	98	301	240*	170	4400	s	s	s	ric	ric
F	73	17	4300	nd	88	229	1,05	36	418	n	s	s	ric	ric
M	76	9	6100	80	96	152	3	74	1670	n	s	s	9	d
M	85	2	6400	93	93	189	0,6	102	1165	n	s	s	ric	ric
F	78	2	2300	54	88	261	1	91	420	n	s	s	ric	ric
Media	75	5,6	5.660	83,6	94	234	1,4	79,4	1.614					

Tabella I: Parametri basali e outcome dei pazienti ospedalizzati. Legenda: M= maschio; F= femmina; Tx= trapianto; *= valore non considerato nella media finale (paziente con osteomielite concomitante); nd= non determinato; IC= idrossiclorochina; ATB= antibiotico (vedi testo); ric= ricovero in corso; d= deceduto; g= guarito; s= si; n= no

Tutti i pazienti hanno manifestato sintomatologia variabile: in prevalenza sintomi costituzionali, quali astenia e marcata inappetenza, oltre che stati subfebbrili o febbrili e sintomi respiratori; solo in un caso era presente un'importante sintomatologia diarroica.

In 6 pazienti su 10 la prima lastra del torace era positiva, evidenziando i caratteristici addensamenti bilaterali in tre casi, mentre nei restanti tre gli addensamenti si manifestavano solo mono-lateralmente; in due casi la lastra è rimasta negativa e non è stato necessario eseguire approfondimento eco/TAC; negli ultimi due casi si è osservato una progressione del quadro radiologico polmonare iniziale verso quadri caratterizzati dalla presenza di addensamenti multipli.

Le modalità di erogazione dell'ossigeno-terapia hanno contemplato l'uso di cannule nasali, con erogazione fino a 6 litri/minuto, in 5 casi, Maschera di Venturi, con erogazione di FiO2 variabili dal 35 al 60%, in 4 casi e l'impiego di maschera di Boussignac, con PEEP (positive end- expiratory pressure) variabili tra 7.5 e 10 e FiO2 tra il 60 e il 90%, nel caso di una paziente che manifestava marcata opposizione all'utilizzo del casco c-PAP (continuous positive airway pressure) convenzionale. L'approccio terapeutico è stato il risultato di una serrata negoziazione con gli infettivologi per consentire l'avvio precoce della terapia. A tutti i pazienti è stata somministrata idrossiclorochina (alla dose di 200 mg a giorni alterni per 7-10 giorni); a 4 pazienti sono stati dispensati in associazione anche antivirali specifici alle posologie raccomandate: Lopinavi/Ritonavir in due casi (prima scelta) e Darunavir/Ritonavir nei restanti due (in un caso per sintomatologia gastroenterica associata, nell'altro caso per indisponibilità del primo farmaco). Nell'unico caso con impegno respiratorio maggiore abbiamo precocemente utilizzato Tocilizumab a dosaggio pieno in attacco (8 mg/kg), seguito da metà dose a 24 ore di distanza. Nel 50% dei casi è stata anche associata terapia antibiotica con macrolide (azitromicina) per 3-5 giorni, secondo il protocollo Marsiglia [12] e previo controllo elettrocardiografico; l'ulteriore aggiunta di altri antibiotici si è resa necessaria per la terapia di coinfezioni: una sepsi da gram positivi, una da gram negativo, un'infezione da Chlamydia e una urinaria recidiva da E.Coli. Sono stati utilizzati ceftriaxone al dosaggio di 2 gr, Vancomicina a dosaggio variabile sulla base dei level, Ticarcillina-Tazobactam a dosaggio renale, Meropenem a dosaggio renale. Tutti i pazienti sono stati gestiti nelle unità-Covid che erano strutturate per intensità di trattamento, nessuno in terapia intensiva.

Gli outcomes definitivi dei primi 6 pazienti, età media di 74.7 anni (range 70-79 anni), evidenziano una degenza media di 10.5 giorni, con due guarigioni cliniche e quattro decessi (26% del pool totale dei 15 pazienti positivi). In particolare, in 2 dei 4 pazienti deceduti si è verificata una progressione del quadro di insufficienza respiratoria: in un caso, secondaria a meipragia polmonare in un quadro di sindrome rene-polmone p-ANCA positivo, mentre per l'altro, il grave stato di deterioramento cognitivo di tipo demenziale ha causato un persistente stato oppositivo alle procedure terapeutiche di supporto. Il terzo paziente deceduto era in trattamento con DP ed ha manifestato un quadro di deterioramento neurologico acuto ingravescente, a genesi non chiara e ad esordio encefalitico, senza evidenza, tuttavia, di virus neurotropi o di SARS-CoV-2 nel liquor analizzato. L'ultimo decesso è stato invece provocato da un danno multi-organo, in corso di doppia neoplasia attiva, prostatica e gastrica, sede anche di sanguinamenti recidivanti. Al momento, la prognosi dei 4 pazienti ancora ricoverati sembra essere favorevole.

Discussione

La gestione in acuto del picco epidemico di Covid-19 in Valle d'Aosta ha determinato una riorganizzazione radicale dell'assistenza ospedaliera e territoriale che, a tutti i livelli (istituzionale, catena di comando, supporto logistico, integrazione delle figure professionali coinvolte), ha tenuto in grande considerazione la coorte dei pazienti nefropatici.

Nella fase di massimo picco epidemico regionale, nonché al momento della stesura del paper (contagiati lo 0.73% della popolazione), abbiamo osservato un numero crescente di pazienti dializzati positivi, fino a percentuali del 18% del totale dei dializzati (9,4% se si includono i pazienti trapiantati). Tale situazione ha richiesto una riorganizzazione radicale della logistica con la creazione di una sala dialisi adibita ad hoc con via di afflusso e deflusso dedicata, l'identificazione di postazioni isolate per i pazienti sospetti e la parziale redistribuzione dei pazienti non contagiati nei centri periferici. Dopo le prime due settimane, si è verificata una riduzione del 63.7% del contagio tra i pazienti dializzati che è stata frutto di una precoce politica liberale di tamponamento, rivolta non solo ai pazienti sintomatici ma anche ai contatti asintomatici, ed anche dell'implementazione di tutte le procedure atte a ridurre la diffusione del virus all'interno dei centri dialisi.

L'analisi dettagliata dei dati dei pazienti che hanno richiesto l'ospedalizzazione (pari al 66% del totale dei contagiati, con una degenza media di 10.5 giorni) ha evidenziato una presentazione lieve-moderata di malattia, in assenza di gravi alterazioni dell'assetto ematochimico e dei parametri gas-analitici in ingresso, questi ultimi gestiti da modalità di erogazione di ossigenoterapia nel complesso convenzionale. Non abbiamo modificato né le modalità di trattamento dialitico in atto né utilizzato filtri ad hoc a maggiore potere adsorbitivo o modificato il fabbisogno eparinico. Abbiamo utilizzato precocemente l'idrossiclorochina ed anche antivirali al fine di ridurre la viremia iniziale ed impedire l'evoluzione verso forme di iper-infiammazione incontrollate che caratterizzano i casi a peggiore evoluzione [13]. In metà dei ricoverati si sono verificate delle co-infezioni sistemiche che hanno richiesto prolungate terapie antibiotiche. Nonostante l'obiettività in ingresso non fosse severa, in due casi abbiamo osservato una rapida progressione di malattia, in un caso con esito fatale, mentre l'altro caso ha beneficiato, al momento, di un potenziamento della terapia convenzionale con l'aggiunta di Tocilizumab (follow-up in corso).

La fragilità di questa coorte di pazienti è in ogni caso confermata dai dati di mortalità che risulta, nella nostra esperienza, significativamente superiore a quella della popolazione generale; i dati cumulativi di Piemonte e Valle d'Aosta confermano una odds ratio di mortalità di 3.8 (95 CI: 2.53 a

5.72; z score, $p < 0.0001$) [14], con valori assoluti di mortalità del 24.6%, sovrapponibili a quello del primo report della SIN (mortalità del 25,8%)[9].

Conclusioni

La Valle d'Aosta, in analogia con i dati regionali inerenti alla popolazione generale, ha al momento un numero significativo di contagi tra i pazienti in terapia sostitutiva renale. In particolare, per 10 dei 15 pazienti Covid-positivi è stata necessaria l'ospedalizzazione. Pur in presenza di un quadro clinico lieve-moderato all'ingresso, nella nostra casistica la mortalità è stata più elevata rispetto alla popolazione generale (26% versus 12.3%). Al momento, la prognosi dei pazienti sopravvissuti è nel complesso favorevole. Ciò è dovuto al sostegno offerto, da un punto di vista terapeutico e gestionale, dalle modalità di ventilazione più protettive, dall'utilizzo precoce della terapia antivirale, dall'impiego ottimale dei farmaci biologici e dall'uso dello steroide, senza tralasciare il ruolo protettivo della scoagulazione ad alte dosi e del supporto nutrizionale [15–18].

La nostra esperienza in progress sembra indicare, pur con i limiti della casistica, che un approccio poli-farmacologico precoce potrebbe essere in grado di bloccare la progressione del Covid-19 verso quelle forme refrattarie della malattia, caratterizzate da esteso danno endoteliale di tipo microangiopatico/trombotico, ad elevata letalità.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N Eng J Med* 2020; 382(8):727-33.
2. Istituto Superiore di Sanità
3. ISTAT . Italy, region, district resident population at January 1st, 2019. Accessed Mar 29, 2020.
4. Laurin LP, Harrak H, Elftouh N, et al. Outcomes of infection-related hospitalization according to dialysis modality. *CJASN* 2015; 10(5):817-24.
5. Cohen G, Horl Walter H. Immune dysfunction in uremia. An update. *Toxins* 2012; 4:962-90.
6. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
7. Alberici F, Del Barba E, Manenti C, et al. Gestione dei pazienti in dialisi e con trapianto di rene in corso di infezione da Coronavirus COVID-19. *G Ital Nefrol* 2020; 37(2).
8. Rombolà G, Heidempergher M, Pedrini L, et al. Practical indications for the prevention and management of SARS-CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. *J Nephrol* 2020; <https://doi.org/doi: 10.1007/s40620-020-00727-y>
9. 1° Report SIN sulla diffusione dell'infezione da COVID-19 nei centri dialisi italiani. 6 aprile 2020.
10. Ma Y, Diao B, Lv X, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one hd center in Wuhan, China. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>
11. Maffei S, Maspoli M, Simonetti MT, et al. CKD regional observatory report 2018. 27 dicembre 2019.
12. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azytromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
13. Metha P, McAuley D, Brown M, et al, on behalf of the HLH across speciality collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229):1033-4.
14. Manganaro M, Baldovino S, on behalf of the working group of the Piedmont and Aosta Valley Section on the SIN (2020). First considerations on the SARS-CoV-2 epidemic in the Dialysis Units of Piedmont and Aosta Valley, Northern Italy. *J Nephrol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00732-1>
15. Tang N, Bai H, Chen X. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease. *J Thromb Haemost* 2020; 18(5):1094-9.
16. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe Covid-19? *J Transl Med* 2020; 18:164-9.
17. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
18. Anderson L. Providing nutritional support for the patient with COVID-19. *Br J Nurs* 2020; 29(8):458-9.