

L'antibiotico-resistenza al tempo del COVID-19: tattiche e strategie

Erik Lagolio¹, Simone Valbonesi²

¹ SIMG, Savona; ² SIMG, Genova

L'analisi dei dati e delle evidenze

L'antibiotico resistenza (AMR) è forse la più grande minaccia per la medicina moderna. Negli ultimi decenni, gli organismi internazionali tra i quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Unione Europea (UE) e il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) hanno prodotto raccomandazioni e proposto strategie e azioni coordinate atte a contenere il fenomeno¹. Dopo la conclusione della prima ondata pandemica portata nel nostro Paese dal virus SARS-CoV-2, AIFA ha prodotto un rapporto sul consumo dei farmaci impiegati nel trattamento dei pazienti COVID-19, mettendo in evidenza come l'antibiotico azitromicina, con un +195%, sia la seconda molecola dopo l'idrossiclorochina ad aver subito la maggiore differenza di consumo tra la fase pre e post COVID-19².

Di fronte a questi dati risulta dunque fondamentale considerare quanto questa infezione virale possa impattare nel breve e lungo periodo sul fenomeno dell'antibiotico resistenza (Fig. 1).

Tale problematica rappresenta uno dei principali target di sanità pubblica con impor-

tanti implicazioni sia dal punto di vista clinico (aumento della morbilità, letalità, durata della malattia e allungamento delle degenze ospedaliere, possibilità di sviluppo di complicanze, possibilità di epidemie, conseguenti invalidità) sia in termini di ricaduta economica per il costo aggiuntivo richiesto dall'impiego di farmaci e procedure più onerose. L'AMR è un fenomeno in espansione, complesso da analizzare, generato necessariamente da differenti concause: l'aumento dell'utilizzo improprio di antibiotici sia in medicina umana che in veterinaria con la conseguente pressione selettiva di ceppi resistenti è una di queste, così come l'impiego di antibiotici in zootecnia e in agricoltura, la diffusione delle infezioni ospedaliere causate da microrganismi MDR (*Multi Drug Resistance*), nonché una maggiore diffusione di tali patogeni dopo l'aumento dei viaggi internazionali e dei flussi migratori¹.

Si stima che le infezioni da correlare all'antibiotico resistenza causino 700.000 decessi all'anno in tutto il mondo, un numero che secondo le più recenti stime dovrebbe aumentare fino a 10 milioni all'anno entro il 2050^{3,4}.

In relazione alla pandemia da COVID-19 "fin dalle fasi iniziali, i dati raccolti hanno

mostrato un aumento dell'uso di antibiotici, anche se la maggior parte delle malattie iniziali trattate originavano da un'infezione virale", afferma Dawn Sievert, consulente scientifico senior per la resistenza agli antibiotici presso il Centro statunitense per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC). "La conseguente maggiore esposizione amplifica la possibilità che i patogeni resistenti emergano e si diffondano".

Al momento sono ancora limitate le conoscenze scientifiche sulla possibile associazione tra antibiotico resistenza e farmaco terapia durante la fase pandemica, anche se la logica dovrebbe farci temere il peggio. Una revisione di dati principalmente cinesi su pazienti COVID-19 ha infatti rilevato che oltre il 70% dei casi ha ricevuto un trattamento antimicrobico nonostante, in media, meno del 10% abbiano sviluppato co-infezioni batteriche o fungine⁴⁻⁶. Queste percentuali, come è prevedibile, salgono se si analizzano i dati relativi a pazienti ricoverati in unità di Terapia Intensiva, come dimostra un recente studio condotto in 88 paesi dove sebbene solo il 54% dei pazienti abbia ricevuto una diagnosi presunta o accertata di co-infezione batterica, ben il 70% è stato trattato con almeno un antibiotico a scopo di profilassi o di trattamento. Questo con-

Conflitto di interessi

Erik Lagolio e Simone Valbonesi dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Lagolio E, Valbonesi S. L'antibiotico-resistenza al tempo del COVID-19: tattiche e strategie. Rivista SIMG 2020;27(5):23-27.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 1.

AIFA - Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19 - luglio 2020 (da https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1202341/AIFA_Rapporto_uso_farmaci_durante_epidemia_COVID-19.pdf/39f3399f-3bb0-e02c-5149-286135cc4e44).

Categoria	ATC	Periodo PRE COVID-19				Periodo POST COVID-19				Confronto		
		Confezioni x 10.000 ab die			media pre	Confezioni x 10.000 ab die			media post	delta assoluto pre-post (*)	delta relativo pre-post	p-value
		dic-19	gen-20	feb-20		mar-20	apr-20	mag-20				
azitromicina	J01FA10	0,24	0,46	0,46	0,39	1,93	1,36	0,15	1,15	0,76	195,40	0,000
Idrossi-clorochina	P01BA02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,64	0,93	0,28	0,61	0,60	4.661,67	0,000
mediprednisolone	H02AB04	1,03	2,13	1,64	1,60	1,50	1,74	1,82	1,69	0,09	5,33	0,169
tocilizumab IV	L04AC07	0,03	0,05	0,04	0,04	0,11	0,04	0,03	0,06	0,02	54,80	0,000
darunavir/cobicistat	J05AR14	0,03	0,05	0,04	0,04	0,10	0,04	0,02	0,05	0,01	29,42	0,000
anakinra	L04AC03	0,01	0,02	0,01	0,01	0,03	0,03	0,01	0,02	0,01	73,80	0,010
lopinavir/ritonavir	J05AR10	0,00	0,00	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01	0,00	97,64	0,003
baricitinib	L04AA37	0,01	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02	0,00	17,46	0,003
sarilumab	L04AC14	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	60,10	0,001
colchicina	M04AC01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	70,36	0,057
ruxolitinib	L01XE18	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,00	6,72	0,195
canakinumab	L04AC08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	45,03	0,159
tofacitinib	L04AA29	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	8,44	0,954
eparine	B01AB12	3,45	6,06	5,21	4,90	5,93	5,14	2,78	4,62	-0,29	-5,90	0,329

(*) in ordine decrescente

ferma come alti livelli di intensità di cura e di pratiche assistenziali comportino un aumentato rischio di sviluppare co-infezioni batteriche da parte di organismi multiresistenti, che a loro volta condurranno all'aumento dell'impiego di farmaci antimicrobici innescando così un circolo vizioso⁷⁻⁹.

Riportando l'attenzione sulla realtà italiana, i dati fino a qui disponibili relativi al numero di morti correlate a superinfezione si dimostrano sostanzialmente sovrapponibili a quelli cinesi fino ad aprile 2020, con un 11% di decessi, per poi progressivamente aumentare nei mesi successivi raggiungendo a luglio 2020 il 16%¹⁰.

Cercando di analizzare le motivazioni di questo massiccio impiego di terapia antibiotica nei casi COVID-19, David Hyun, alto funzionario del progetto di resistenza agli antibiotici presso il *Pew Charitable Trusts* a Washington DC, sottolinea come "ci sia molta incertezza sul processo di questa malattia; quando il medico non ha tutte le informazioni necessarie per capire veramente cosa sta succedendo nel paziente,

tende a favorire un maggiore uso di antibiotici"⁶. Un altro possibile razionale per il trattamento antibiotico in questa tipologia di pazienti sembra essere basato sull'esperienza di una potenziale sovrapposizione batterica nell'infezione da virus influenzale, dove la maggior parte degli studi riporta una coinfezione iniziale oppure una polmonite batterica secondaria (11-35% dei casi) in pazienti ospedalizzati, causata principalmente da *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Nonostante al momento l'esatta incidenza di superinfezione batterica nel paziente COVID-19 sia, come già detto, sconosciuta, risulta comunque chiaro dai dati fino a ora analizzati che l'incidenza di superinfezione batterica nel paziente COVID-19 è comunque inferiore rispetto a quella dell'influenza grave^{5,11,12}.

Non da ultimo sembra lecito pensare che l'aver incentivato durante la pandemia le consultazioni mediche con tecniche di *telehealthing*, in assenza di una specifica formazione e preparazione dedicata, potrebbe

aver spinto all'eccessiva prescrizione di antibiotici, aspetto analizzato e confermato da un recente studio pediatrico dove le visite *face-to-face* si concludevano con una ridotta prescrizione di antibiotici se confrontate con quelle condotte in telemedicina^{13,14}.

L'ansia intorno a questa nuova malattia, i quadri clinici talvolta severi fin dall'esordio con reperti di *imaging* potenzialmente riconducibili in prima ipotesi a infezioni batteriche, le limitate evidenze di farmaci antivirali specifici insieme al possibile ritardo diagnostico per la mancanza di test immediatamente disponibili possono quindi spiegare ma non giustificare il superamento dei principi di *stewardship* antimicrobica¹⁵. Ricordando che l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* scoraggia l'uso di antibiotici per i casi lievi di COVID-19 mentre lo raccomanda per i casi gravi ad aumentato rischio di infezioni batteriche secondarie e morte, appaiono più che giustificate le preoccupazioni dei ricercatori che considerano l'incrementato uso di antibiotici durante la pandemia da COVID-19 un serio fattore di

rischio per l'aggravarsi della minaccia della resistenza antimicrobica, sia nel breve che nel lungo termine⁶.

È lecito pertanto chiedersi quale ruolo possa giocare la Medicina Generale (MG) in qualità di primo grande fronte assistenziale nella lotta all'antibiotico resistenza, specie considerando come stime su dati inglesi dimostrino che l'81% delle prescrizioni antibiotiche provengono proprio dalla *Primary Care*¹⁶.

Cure Primarie: test microbiologici o terapia empirica?

Alla luce di quanto finora espresso risulta essenziale nell'atto prescrittivo ragionare sul quadro clinico e provare a prevedere l'eziologia in una sorta di grossolano calcolo delle probabilità. Non è ovviamente possibile determinare l'esatta percentuale che identifica il rischio di trovarci di fronte a uno *S. pneumoniae* piuttosto che a uno *Pseudomonas aeruginosa* (*S. aeruginosa*), ma è possibile supporre un'eziologia piuttosto che un'altra in base a pochi ma determinanti fattori di rischio. Mentre i segni e sintomi ci aiutano a stratificare la severità dell'infezione e quindi la scelta del corretto setting di cura, anche grazie al supporto di specifici score prognostici (ad esempio il DS-CRB 65, per il cui approfondimento si rimanda al Corso SIMG FaD ECM *La polmonite comunitaria ai tempi del COVID-19*), grazie all'anamnesi e al contesto residenziale otteniamo informazioni utili all'ipotesi eziologica.

Esame colturale dell'espettorato e colorazione di Gram

Le linee guida *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia* redatte nel 2019 congiuntamente dalla ATS (*American Thoracic Society*) e dalla IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) sottolineano come non sia necessario procedere alla ricerca colturale nell'espettorato dei pazienti con CAP (*Community Acquired Pneumonia* - polmonite acquisita in comunità) trattata a domicilio, pratica che andrebbe riservata ai pazienti ospedalizzati con CAP severa o con fattori di rischio

per stafilococco resistente alla meticillina (MRSA) o per *S. aeruginosa*, quali una precedente infezione da questi germi o precedenti ricovero e terapia con antibiotici parenterali negli ultimi 90 giorni (qualità delle evidenze molto bassa). Estendere la ricerca eziologica a un maggior numero di pazienti è un'ipotesi allettante poiché permetterebbe di identificare le infezioni da patogeni resistenti o con implicazioni per la collettività (ad es. Legionella), ridurre la durata della terapia e renderla mirata al batterio identificato riducendo il tasso di fallimento terapeutico e infine di seguire con più precisione l'evoluzione epidemiologica della CAP a livello sia nazionale che locale. Tuttavia i dati che emergono dagli studi sul campo dimostrano come l'esame colturale dell'espettorato applicato di routine anche associato alla colorazione di Gram o in combinazione con altri test microbiologici non abbia contribuito a migliorare l'outcome dei pazienti, limitandone di fatto l'impatto sulla gestione dei pazienti con CAP in particolare se trattati a domicilio¹⁷⁻²⁰.

Antigeni urinari

Per quanto riguarda le indicazioni ai test per la ricerca di antigeni urinari di *S. pneumoniae* e Legionella, queste sono limitate ai casi di CAP severa (o in presenza di recenti viaggi o noti focolai epidemici nel caso della Legionella), poiché, sebbene alcuni studi osservazionali abbiano dimostrato una riduzione della mortalità a 30 giorni del 25%, non è chiaro se il beneficio prognostico sia una conseguenza diretta dei risultati dell'indagine diagnostica (e quindi della terapia mirata) o piuttosto il risultato di altri migliorati processi di cura collaterali all'esecuzione dei test^{20,21}.

Test rapido per l'influenza

Le evidenze della letteratura e i benefici della terapia antivirale giustificano la raccomandazione di eseguire il test rapido molecolare per l'influenza (preferibile al test antigenico) durante i periodi di alta circolazione del virus (solitamente tra dicembre e marzo, con un picco a febbraio) nei pazienti con sospetta o accertata CAP. Durante i periodi di bassa circolazione, il test può essere considerato ma non è indicato di

routine. Il tampone nasofaringeo raccolto entro 3-4 giorni dall'inizio della malattia ha dimostrato la migliore accuratezza nel rilevamento dei virus influenzali, ma possono essere accettabili anche campioni da tampone nasale^{20,22}.

Tattiche e strategie

La gestione della terapia antibiotica soprattutto durante una pandemia mondiale necessita di un approccio quanto più possibile basato sull'evidenza e ben codificato. La battaglia contro il COVID-19 ha richiesto e richiederà l'adozione di strategie condivise da tutte le forze in campo, in primis dalle Cure Primarie, caposaldo assistenziale in grado di garantire una precoce presa in carico del paziente. A tale scopo si riportano a seguire alcuni principi applicabili nelle Cure Primarie della *antibiotic stewardship* pubblicati sulla rivista *Clinical Microbiology and Infection* dal gruppo guidato dal Professor Huttner del dipartimento di Malattie Infettive dell'Università di Ginevra:

1. Gli antibiotici dovrebbero essere riservati ai pazienti con quadri severi di malattia (ad esempio in caso di insufficienza respiratoria rapidamente progressiva).
2. I biomarcatori (ad esempio proteina C reattiva) possono giocare un ruolo nel decidere in quali pazienti gli antibiotici possono essere sospesi, tuttavia sono ancora necessarie ulteriori evidenze.
3. L'impiego di terapia antibiotica dovrebbe idealmente basarsi sul risultato di test microbiologici.
4. Il trattamento antibiotico deve essere rivalutato rapidamente e interrotto il prima possibile se la probabilità di una superinfezione batterica è considerata bassa (ad esempio in caso di biomarcatori infiammatori persistentemente bassi, test batteriologici negativi).
5. Nel caso in cui il trattamento antibiotico venga continuato, il passaggio alla terapia per os deve essere eseguito rapidamente se il paziente è in grado di assumere farmaci in questa modalità di somministrazione, indipendentemente dalla presenza o meno di febbre, poiché i pazienti con COVID-19 mostrano

spesso rialzo termico persistente per diversi giorni.

6. La durata del trattamento antibiotico non deve superare i 5 giorni nella maggior parte dei casi, come generalmente raccomandato nelle linee guida per la CAP.
7. Qualora sia necessario iniziare una terapia antibiotica, la prima opzione dovrebbe essere un b-lattamico che fornisca una copertura verso *S. pneumoniae* ± *S. aureus* meticillino sensibile (ad esempio amoxicillina ± acido clavulanico o cefalosporine di terza generazione). I macrolidi e i fluorochinoloni dovrebbero essere evitati a causa dei noti effetti collaterali cardiaci. Se si ritiene utile una copertura per i patogeni atipici (ad esempio in pazienti COVID-19 non ancora confermato e sospetto per infezione da Legionella) si deve prendere in considerazione la doxiciclina, tuttavia la bassa probabilità a priori di superinfezione da parte di questi agenti batterici non giustifica l'utilizzo di routine di antibiotici con spettro d'azione dedicato.
8. I dati al momento disponibili sull'impatto dell'azitromicina sulla carica virale SARS-CoV-2 non giustificano la somministrazione di routine di questo antibiotico prima del completamento degli studi di conferma.
9. La somministrazione degli antibiotici in profilassi per prevenire la polmonite batterica è da sconsigliare.
10. Di fronte a un paziente Covid-19 con peggioramento respiratorio secondario, si dovrebbe considerare l'esecuzione di test microbiologici ed esami diagnostici di *imaging*. È infatti importante ricordare come il peggioramento secondario comunemente osservato tra il 7° e il 9° giorno dall'inizio dei sintomi è, nella maggior parte dei casi, solitamente attribuibile alla fase iper-infiammatoria della malattia (reazione immunitaria adattativa) piuttosto che a una superinfezione batterica. Ovviamente devono essere escluse tutte le altre cause di peggioramento respiratorio come l'insufficienza cardiogena e l'embolia polmonare (la miocardite ed eventi trombo-

embolici sono complicazioni comunemente riportate in pazienti con severi quadri clinici da COVID-19) oppure il sovraccarico di liquidi.

11. Infine, va tenuto presente che anche durante la pandemia da COVID-19 i pazienti potrebbero presentare infezioni non esclusivamente a carico dell'apparato respiratorio, ma anche in altri organi e apparati come ad esempio infezioni delle vie urinarie, della pelle e dei tessuti molli, infezioni intra-addominali ecc. Queste dovrebbero essere considerate soprattutto nella diagnosi differenziale del soggetto anziano fragile ed essere gestite secondo le linee guida di riferimento. Non da ultimo è importante ricordare come il sospetto di malattia da infezione SARS-Cov-2 non dovrebbe ritardare in alcun modo la gestione adeguata di questi pazienti^{5,15,20,23}.

Conclusione

Se l'ipotesi di una seconda ondata di COVID-19 dovesse verificarsi, occorre farsi trovare preparati, garantendo un'appropriate assistenza e terapia già sul territorio. Il MMG, grazie alla presenza capillare, è e rimane il riferimento per i cittadini italiani e costituisce il migliore strumento di osservazione e intervento precoce, permettendo di individuare rapidamente i pazienti con evoluzione verso una patologia severa. È perciò essenziale continuare a sostenere i principi della *antimicrobial stewardship*, coordinando gli interventi e promuovendo l'uso appropriato degli antibiotici anche in questi tempi difficili, con lo scopo di evitare le numerose conseguenze negative a lungo termine che un uso eccessivo e inappropriato potrebbe comportare in termini di aumento della morbilità e della mortalità nel prossimo futuro.

Bibliografia

- 1 www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/resistenza
- 2 AIFA. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID 19 - luglio 2020.
- 3 Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics-what is the way forward?. *Lancet Infect Dis* 2012;12:249-53. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70316-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70316-4)

- 4 Clancy CJ, Nguyen MH. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis* 2020;ciaa524. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa524>
- 5 Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa530. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
- 6 Hsu Jeremy. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance *BMJ* 2020; 369:m1983. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1983>
- 7 Saleem Z, Godman B, Hassali MA, et al. Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. *Pathog Glob Health* 2019;113:191-205. <https://doi.org/10.1080/20477724.2019.1632070>
- 8 Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA* 2020;323:1478-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>
- 9 Getahun H, Smith I, Trivedi K, et al. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ* 2020;98:442-442A. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.268573>
- 10 Epicentro. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia - 22 luglio 2020
- 11 Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10:394-403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>
- 12 Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region - case series. *N Engl J Med* 2020;382:2012-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
- 13 Calton B, Abedini N, Fratkin M. Telemedicine in the time of coronavirus. *J Pain Symptom Manage* 2020;60:e12-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.03.019>
- 14 Ray KN, Shi Z, Gidengil CA, et al. antibiotic prescribing during pediatric direct-to-consumer telemedicine visits. *Pediatrics* 2019;143:e20182491. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2491>
- 15 Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* 2020;26:808-10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>
- 16 Lecky DM, Granier S, Allison R, et al. Infectious disease and primary care research

- what English general practitioners say they need. *Antibiotics* 2020;9:265.
- ¹⁷ Shariatzadeh MR, Marrie TJ. Does sputum culture affect the management and/or outcome of community-acquired pneumonia? *East Mediterr Health J* 2009;15:792-9.
- ¹⁸ Ewig S, Torres A, Angeles Marcos M, et al. Factors associated with unknown aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2002;20:1254-62.
- ¹⁹ Ewig S, Schlochtermeyer M, Göke N, et al. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest* 2002;121:1486-92.
- ²⁰ Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with Community-Acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581st>
- ²¹ Uematsu H, Hashimoto H, Iwamoto T, et al. Impact of guideline-concordant microbiological testing on outcomes of pneumonia. *Int J Qual Health Care* 2014;26:100-7. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzt078>
- ²² Uyeki TM. Preventing and controlling influenza with available interventions. *N Engl J Med* 2014;370:789-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1400034>
- ²³ Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020;323:2085-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>