

**TITOLO: AUMENTO DEL CARICO DI SARS-COV-2 RNA IN CAMPIONI FECALI  
PER IL RIPENSAMENTO DELLA BIOLOGIA SARS-COV-2 E  
DELL'EPIDEMIOLOGIA COVID-19**

**AUTORI**

Mauro Petrillo\*<sup>+</sup> Carlo Brogna<sup>+</sup>, Simone Cristoni, Maddalena Querci, Ornella Piazza and  
Guy Van den Eede

*\*Autore corrispondente.*

*+Contributo di parità.*

**AFFILIAZIONI**

Mauro Petrillo

Commissione europea, Centro comune di ricerca (CCR), Ispra, Italia

Posta: [Mauro.PETRILLO@ec.europa.eu](mailto:Mauro.PETRILLO@ec.europa.eu)

Carlo Brogna

Craniomed group srl, Montemiletto, Italia

Posta: [dir.brogna@craniomed.it](mailto:dir.brogna@craniomed.it)

Simone Cristoni

ISB Ion Source & Biotechnologies Srl, Bresso, Italia

Posta: [simone.cristoni@isbiolab.com](mailto:simone.cristoni@isbiolab.com)

Maddalena Querci

Commissione europea, Centro comune di ricerca (CCR), Ispra, Italia

Posta: [Maddalena.QUERCI@ec.europa.eu](mailto:Maddalena.QUERCI@ec.europa.eu)

Ornella Piazza

Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Salerno,

Baronissi, Italia Posta: [opiazza@unisa.it](mailto:opiazza@unisa.it)

Guy Van den Eede

Commissione europea, Centro comune di ricerca (CCR), Geel,

Belgio Mail: [Guy.VAN-DEN-EEDE@ec.europa.eu](mailto:Guy.VAN-DEN-EEDE@ec.europa.eu)

## **SOMMARIO**

Le prove scientifiche del coinvolgimento dei microbioti umani nello sviluppo della malattia COVID-19 sono state riportate di recente. Abbiamo elaborato ulteriormente questi risultati e raccolto dati sulla relazione tra i batteri fecali, isolati dalle feci dei pazienti affetti da COVID-19, e la SARS-CoV-2. I risultati preliminari suggeriscono che la SARS-CoV-2 si replica in un terreno di crescita batterica inoculato con un campione di feci di un paziente infetto e che la replicazione segue la crescita batterica.

Questi risultati sono inaspettati e quando sono confermati su campioni di grandi dimensioni suggeriscono nuove ipotesi sulla biologia della SARS-CoV-2 e sull'epidemiologia COVID-19. I dati qui riportati suggeriscono un possibile comportamento "batteriofago" della SARS-CoV-2, che a nostra conoscenza non è mai stato osservato o descritto prima. La scoperta di possibili nuove modalità di azione della SARS-CoV-2 ha implicazioni di vasta portata per la prevenzione e il trattamento della malattia, che richiedono una rapida condivisione anche delle scoperte preliminari con la comunità scientifica globale.

## INTRODUZIONE

Recenti articoli e recensioni <sup>1-3</sup> discutono il rapporto tra microbiota gastrointestinale e malattia COVID-19. In particolare, la presenza prolungata di RNA virale della SARS-CoV-2 in campioni fecali umani di pazienti affetti da COVID-19 è stata recentemente segnalata<sup>4</sup> e il ruolo potenziale della trasmissione orofecale della SARS-CoV-2 è stato recentemente esaminato in una revisione sistematica<sup>5</sup>. SARS-CoV-2 attività virale fecale è stato raffigurato in associazione con la composizione dei microbioti intestinali in pazienti con COVID-19, e il virus vivo è stato rilevato nelle feci<sup>7</sup>. Allo stesso tempo, Woefel et al. <sup>8</sup> hanno riferito che "il virus infettivo è stato prontamente isolato da campioni derivati dalla gola e dai polmoni, ma non da campioni di feci, nonostante l'elevata concentrazione di RNA del virus", mentre Yao et al. <sup>9</sup> hanno riferito che "la SARS-CoV-2 è in grado di replicarsi nei campioni di feci", indicando che la biologia dettagliata della SARS-CoV-2 nelle feci non è completamente chiarita. I nostri esperimenti hanno ulteriormente esplorato la relazione tra la malattia COVID-19 e le feci infette dalla SARS-CoV-2 per fornire dati rilevanti per la comprensione della pandemia e la gestione della malattia. I risultati, tuttavia, non corrispondono al pensiero corrente sull'epidemiologia della SARS-CoV-2 e pertanto riteniamo che una rapida condivisione con la comunità scientifica delle nostre scoperte sia imperativa.

## PROGETTAZIONE ESPERIMENTALE

Abbiamo inoculato per la prima volta il brodo nutritivo NutriSelect™ Plus, adatto alla crescita di batteri più esigenti, con un campione fecale (feci) da un paziente positivo alla SARS-CoV-2 e da un individuo sano (qui chiamato rispettivamente campione A e campione B).

Dopo sette giorni, la presenza di SARS-CoV-2 RNA in entrambi i campioni è stata valutata dalla tecnologia Luminex (NxTAG® CoV Extended Panel, un test di PCR con trascrittasi inversa in tempo reale che ha rilevato tre geni SARS-CoV-2 è stato utilizzato sullo strumento MAGPIX® NxTAG-enabled System MAGPIX; l'acquisizione del segnale è stata eseguita utilizzando il software xPONENT e SYNCT, Luminex Molecular Diagnostics), utilizzando uno standard di riferimento disponibile in commercio con sequenze del genoma SARS-CoV-2 (AccuPlex™ SARS-CoV-2 Reference Material Kit, SeraCare). L'RNA SARS-CoV-2 è stato trovato nel campione A ma assente dal campione B (vedi oltre).

Successivamente, un'aliquota del campione A, contenente una carica di RNA virale equivalente a 240 unità arbitrarie (ARB) determinata usando la metodologia PROSAD descritta da Florida *et al.* <sup>10</sup> è stata centrifugata a 13.000 g. Una quantità di supernatante contenente 180 ARB è stata inoculata nella metà del campione B (campione B<sub>(A+)</sub>) mentre il pellet è stato risospeso (campione C). Tutti i campioni (A, B, B<sub>(A+)</sub> e C) sono stati incubati per 30 giorni nelle stesse condizioni nel brodo nutritivo NutriSelect™ Plus, a 37°C, e la carica di RNA virale è stata misurata per ogni campione ai giorni 1, 2, 3, 7, 14, 21 e 30 successivi alla data dell'inoculazione (giorno 0).

Il giorno 21, 18 aliquote del campione B<sub>(A+)</sub> sono state sottoposte ad ulteriori analisi. Il carico di SARS-CoV-2 RNA è stato misurato in ogni aliquota, e poi un antibiotico specifico (ciascuno dei seguenti: metronidazolo, clindamicina, lincomicina, piperacillina+tazobactam, vancomicina, amoxicillina, ampicillina, cefixime, ceftriaxone, meropenem, rifaximina, azitromicina, eritromicina, gentamicina, ciprofloxacina, colistina, levofloxacina e teicoplanina) è stato aggiunto indipendentemente a ciascuna aliquota. Dopo 3 giorni tutte le aliquote sono state testate per la presenza di SARS-CoV-2 RNA dalla tecnologia Luminex.

In tutti i campioni e in tutte le aliquote del campione B<sub>(A+)</sub>, la crescita batterica e l'attività metabolica sono state analizzate e monitorate nel tempo utilizzando SANIST Biotyper secondo il metodo descritto da Cristoni *et al.* <sup>11</sup>.

I dettagli del progetto sperimentale sono riportati come Materiali e Metodi nel file dei materiali supplementari.

## RISULTATI

Carico di RNA extra-corporale SARS-CoV-2 *in vitro* altamente aumentato nel tempo nel campione

B<sub>(A+)</sub>, leggermente aumentata nel campione A, diminuita nel campione C mentre, come previsto, campione

B è stato trovato costantemente negativo (Figura 1).

I campioni A, B<sub>(A+)</sub> e C sono risultati contenere alcuni generi batterici particolarmente abbondanti e metabolicamente attivi durante l'intero esperimento, come mostrato in Figura 2. Sono state analizzate aliquote del campione B<sub>(A+)</sub> testate dopo tre giorni di coltura in presenza dei singoli diversi antibiotici appartenenti a diverse classi (elencate in Figura 3) e in ciascuna di esse è stata misurata la carica di RNA SARS-CoV-2.

Tre giorni dopo la consegna dei diversi antibiotici, il carico di SARS-CoV-2 RNA è risultato influenzato dalla loro presenza in modi diversi (Figura 3):

- Il carico di SARS-CoV-2 RNA è stato ridotto a livelli trascurabili nelle quattro aliquote trattate con metronidazolo, vancomicina, amoxicillina e azitromicina, rispettivamente;
- Il carico di SARS-CoV-2 RNA è diminuito del 20 % fino all'85 % nelle aliquote trattate con piperacillina+tazobactam, ampicillina, cefixime, ceftriaxone, meropenem, gentamicina, ciprofloxacina e teicoplanina. Ad esempio, la cefossima ha indotto una diminuzione della carica di RNA virale dell'85%, la ciprofloxacina del 61% e la teicoplanina del 56%;
- Il carico di SARS-CoV-2 RNA non è diminuito sostanzialmente nelle aliquote trattate con clindamicina, lincomicina, rifaximina, eritromicina, colistina e levofloxacina.

È in corso una valutazione sul potenziale rilascio di metaboliti tossici nelle colture. Le prove preliminari indicano la loro presenza e che sono completamente ridotti a livelli trascurabili nelle aliquote trattate con metronidazolo e vancomicina (dati non mostrati, *in preparazione*).

Questi risultati devono essere interpretati con attenzione, tenendo conto delle diverse cinetiche antimicrobiche.

## DISCUSSIONE

Anche se basati su una singola osservazione, i nostri risultati suggeriscono che il genoma SARS-CoV-2, o parti di esso, oltre alle sue note interazioni con le cellule eucariotiche, è in grado di replicarsi anche al di fuori del corpo umano, insinuando una possibile modalità d'azione "batteriofagica". Non è chiaro se il genoma della SARS-CoV-2 possa essere replicato solo dalla sua RNA polimerasi (che corrisponderebbe ad un meccanismo pseudo-lisogeno di batteriofago), o se si verifichi la produzione di veri e propri virus della SARS-CoV-2 all'interno dei batteri (che corrisponderebbe al tipico

ciclo litico dei batteriofagi). In ogni caso, secondo le nostre conoscenze, questo è nuovo e mai descritto prima per la SARS-CoV-2.

Indubbiamente, i risultati basati su un singolo esperimento hanno forti limiti. Di conseguenza, sono in corso ulteriori conferme sperimentali. Risultati preliminari da tre

repliche indipendenti di esattamente lo stesso esperimento con gli stessi campioni A e B (giorno 10 al momento della scrittura) mostrano la stessa tendenza e portano alle stesse osservazioni. È inoltre previsto un esperimento ancora più ampio che utilizza campioni diversi in diverse combinazioni, volto anche a caratterizzare ulteriormente quali specie batteriche sono candidate bersaglio(i) del comportamento osservato della SARS-CoV-2.

Il progetto sperimentale seguito e presentato in questa sede era mirato alla crescita di batteri

cellule. Tuttavia, potrebbe essere possibile anche l'interazione tra la SARS-CoV-2 e altre cellule eucariotiche presenti nei campioni di feci, *in cellule umane primis*.

È stata considerata la possibilità che i nostri risultati siano in realtà dovuti alla replicazione della SARS-CoV-2 nelle cellule umane presenti nei campioni fecali originali. Le cellule umane più

abbondantemente presenti nei campioni fecali sono cellule epiteliali del colon (colonociti). Loktionov nella sua recensione<sup>12</sup> ha riferito che *'esfoliazione cellulare da epitelio del colon sembra essere un evento relativamente raro in condizioni normali, ma il suo tasso aumenta drammaticamente in neoplasia quando la rimozione delle cellule da apoptosi in situ non funziona correttamente'*.

Inoltre, Iyengar et al.<sup>13</sup> hanno riferito che le cellule epiteliali del colon differenziate terminalmente sono prive di attività proliferativa. Più recentemente, Nair et al.<sup>14</sup> e Chandel et al.<sup>15</sup> hanno sviluppato metodologie specifiche per il recupero dei colonociti vitali dalle feci. Nel nostro caso, sia il campione A che il campione B hanno avuto origine da individui adulti senza cancro e, inoltre, è improbabile che le cellule umane potenzialmente presenti nei campioni A e B siano in grado di farlo:

- crescere in un terreno di coltura tipicamente formulato per i batteri e non contenente fattori di crescita, siero o altri componenti importanti per il mantenimento delle cellule eucariotiche;
- sopravvivere in un tale mezzo per 30 giorni, e in co-occorrenza con un evento di infezione da SARS-CoV-2;
- si moltiplicano in assenza di specifiche condizioni di concentrazione di CO<sub>2</sub> (5%).

È stata considerata anche la possibilità di interazione tra la SARS-CoV-2 e altri organismi eucarioti presenti nelle colture, come ad esempio i nematodi parassiti. Durante l'intero esperimento, i nematodi parassiti non sono stati rilevati durante le ispezioni visive ad occhio. Inoltre, le feci del campione B sono state certificate come "prive di parassiti". I nematodi parassiti di solito non sono in grado di sopravvivere al di fuori dell'ospite e molti vermi cilindrici intestinali (come quelli del genere *Ascaris*) rilasciano fattori antimicrobici che interferiscono con la crescita batterica<sup>16</sup>, in contrasto con l'elevato aumento riscontrato delle attività metaboliche di alcuni generi batterici. Infine, nel mezzo utilizzato, mancano elementi chimici rilevanti per i nematodi (parassiti e non) (ad esempio colesterolo e tracce di metalli). Se da un lato non si può escludere la possibilità che un nematode o un altro parassita sconosciuto possa crescere nel terreno di coltura, le condizioni di utilizzo rendono questa possibilità molto improbabile. In ogni caso, la capacità della SARS-CoV-2 di interagire con i nematodi non è mai stata osservata prima e sarebbe anche un'osservazione inedita.

Infine, è stata considerata la possibilità di coinvolgere la frazione microbiomica presente nello sgabello. Come riportato da Chin et al. nel <sup>17</sup>, *"è necessario adottare approcci più sfaccettati e multidisciplinari per identificare i funghi incolti o a bassa abbondanza nell'intestino, per caratterizzare le specie fungine e la diversità di ceppi*

*nell'intestino, e anche per differenziare le specie fungine permanenti e transitorie che risiedono nell'intestino.*

*budello", a conferma che il micobiotipo umano non è ancora del tutto caratterizzato. Di conseguenza,*

*mentre non si può escludere la capacità di funghi sconosciuti di crescere nel mezzo di coltura usato, non si può escludere una significativa attività metabolica della *Candida albicans*, che si trova più comunemente*

*nel microbioma, è stato osservato. Comunque, come per i nematodi, la capacità della SARS...*

Il CoV-2 per interagire con le cellule fungine non è mai stato osservato prima e sarebbe anche sorprendente.

Questi risultati possono potenzialmente portare l'epidemiologia della SARS-CoV-2 a nuovi approfondimenti con ulteriori aspetti impegnativi da indagare e chiarire, come ad esempio la comprensione dettagliata di tale potenziale comportamento "batteriofago" e la sua relazione con la modalità d'azione della SARS-CoV-2 sulle cellule eucariotiche. Considerando il possibile impatto e le implicazioni che tale relazione ha sulla manifestazione, la terapia e il controllo della malattia COVID-19, alcune domande sorgono immediatamente, come ad esempio

- Questo comportamento "batteriofago" della SARS-CoV-2 può spiegare la presenza a lungo termine della SARS-CoV-2 osservata in alcuni pazienti guariti<sup>18</sup>?
- Gli antibiotici e/o le terapie a base di batteriofagi possono svolgere un ruolo nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19<sup>19</sup>?
- In che modo la (precedente) somministrazione di antibiotici ai pazienti, influenzando la popolazione di microbioti, avrebbe un impatto sul decorso clinico della malattia<sup>20</sup>?
- Il coinvolgimento dei batteri nell'epidemiologia di COVID-19 può aiutare a spiegare le osservazioni cliniche, come l'elevata proteina C reattiva del siero, la procalcitonina, il D-dimero e la ferritina associate a scarsi risultati in COVID-19<sup>21</sup>?

Queste domande sono solo esempi della pletera di domande da affrontare. I nostri risultati preliminari sostengono il modo di affrontare la pandemia COVID-19 proposto da Mushi<sup>22</sup>, cioè utilizzando l'approccio olistico One Health. Se gli individui non sono considerati solo corpi umani, ma come "olobionti", cioè come unità ecologiche discrete che devono essere studiate e trattate come tali, una comprensione più profonda del ruolo della comunità microbica che vive nel corpo umano è fondamentale per affrontare la malattia COVID-19, e non solo.

## **DICHIARAZIONI**

La produzione scientifica espressa non implica una posizione politica della Commissione Europea. Né la Commissione europea né qualsiasi persona che agisca per conto della Commissione è responsabile dell'uso che potrebbe essere fatto di questa pubblicazione.

## **PROPRIETÀ INTELLETTUALE - BREVETTI E DIRITTI D'AUTORE**

L'uso di antibiotici è stato depositato come brevetto pendente (ITA 1020200000022414) da S. Cristoni e C. Brogna.

Il metodo per utilizzare campioni fecali come fonte di virus è stato depositato come brevetto in corso di registrazione (ITA 1020200000022519) da C. Brogna.

## RIFERIMENTI

1. Trottein, F. & Sokol, H. Cause potenziali e conseguenze dei disturbi gastrointestinali durante un'infezione da SARS-CoV-2. *Cell Rep.* **32**, 107915 (2020).
2. Zuo, T. *et al.* Alterazioni del microbiota intestinale dei pazienti con COVID-19 durante il periodo di ospedalizzazione. *Gastroenterologia* **159**, 944-955.e8 (2020).
3. Lui, L.-H. *et al.* Flora intestinale come potenziale strategia per combattere l'infezione da SARS-CoV-2. *Fronte. Microbiolo.* **11**, (2020).
4. Wu, Y. *et al.* Presenza prolungata di RNA virale SARS-CoV-2 in campioni fecali. *Lancet Gastroenterol. Epatol.* **5**, 434-435 (2020).
5. Heneghan, C., Spencer, E., Brassey, J. & Jefferson, T. SARS-CoV-2 e il ruolo di Orofecal Transmission: Revisione sistematica. *medRxiv* 2020.08.04.20168054 (2020) doi:10.1101/2020.08.04.20168054.
6. Zuo, T. *et al.* raffigurante la SARS-CoV-2 attività virale fecale in associazione con la composizione dei microbioti intestinali nei pazienti con COVID-19. *Gutjnl-2020-322294* (2020) doi:10.1136/gutjnl-2020-322294.
7. Wang, W. *et al.* Rilevazione della SARS-CoV-2 in diversi tipi di campioni clinici. *JAMA* (2020) doi:10.1001/jama.2020.3786.
8. Woelfel, R. *et al.* Presentazione clinica e valutazione virologica dei casi ospedalizzati di malattia coronavirus 2019 in un cluster di trasmissione associato al viaggio. *medRxiv* 2020.03.05.20030502 (2020) doi:10.1101/2020.03.05.20030502.
9. Yao, H. *et al.* Mutazioni derivate da pazienti hanno un impatto sulla patogenicità della SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020.04.14.20060160 (2020) doi:10.1101/2020.04.14.20060160.
10. Floridia, M. & Cristoni, S. PROSAD: una potente piattaforma per la calibrazione e la quantificazione degli strumenti. *Comunicazioni rapide. Spettrometro di massa.* **28**, 536-544 (2014).
11. Cristoni, S. *et al.* Prevedere e prevenire la disbiosi intestinale sulla base del metabolismo farmacologico dei microbioti intestinali. *Comunicazioni rapide. Spettrometria di massa.* **33**, 1221-1225 (2019).
12. Loktionov, A. Esfoliazione cellulare nel colon umano: Mito, realtà e implicazioni per lo screening del cancro coloretale. *Int. J. Cancro* **120**, 2281-2289 (2007).
13. Iyengar, V., Albaugh, G. P., Lohani, A. & Nair, P. P. Sgabelli umani come fonte di cellule epiteliali del colon vitali. *FASEB J.* **5**, 2856-2859 (1991).
14. Nair, P. *et al.* Coprocitobiologia. *J. Clin. Gastroenterolo.* **36**, S84-S93 (2003).
15. Chandel, D. S., Braileanu, G. T., Chen, J.-H. J., Chen, H. H. & Panigrahi, P. Live Colonocytes in Newborn Stool: Surrogati per la valutazione della fisiologia intestinale e della patogenesi delle malattie. *Pediatria. Ris.* **70**, 153-158 (2011).
16. Midha, A. *et al.* The Intestinal Roundworm *Ascaris suum* rilascia fattori antimicrobici che interferiscono con la crescita batterica e la formazione di biofilm. *Fronte. Cellula. Infettare. Microbiolo.* **8**, (2018).
17. Chin, V. K. *et al.* Mycobioime in the Gut: Una rassegna multiprospettica. *Mediatori Inflamm.* **2020**, 1-16 (2020).
18. D'Ardes, D. *et al.* Positività a lungo termine alla SARS-CoV-2: un caso clinico di COVID-19 con evidenza persistente di infezione. *Eur. J. rapporti sul caso Intern. Med.* **7**, 1707 (2020).
19. Goncalves Mendes Neto, A. *et al.* Infezioni batteriche e modelli di uso di antibiotici in pazienti con COVID-19. *J. Med. Virol.* jmv.26441 (2020) doi:10.1002/jmv.26441.

20. Zhang, L. *et al.* Analisi retrospettiva delle caratteristiche cliniche in 134 casi di malattia coronavirus 2019. *Epidemiolo. Infettare.* **148**, e199 (2020).

21. Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A. & Alisjahbana, B. C-proteina reattiva, procalcitonina, D-dimero e ferritina in gravi malattie coronavirus - 2019: una meta-analisi. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **14**, 175346662093717 (2020).
22. Mushi, V. Il modo olistico di affrontare la pandemia COVID-19: l'approccio unico alla salute. *Trop. Med. Salute* **48**, 69 (2020).

## FIGURE E LEGGENDE

### Figura 1: Variazione del carico RNA SARS-CoV-2 nel tempo.

Le misurazioni del carico di RNA SARS-CoV-2 (riportate come ARB, vedi Materiali supplementari) dei campioni A (barre blu), B (barre arancioni), B<sub>(A+)</sub> (barre rosse) e C (barre azzurre) coltivati per trenta giorni, tutti nelle stesse condizioni, dopo l'inoculazione del supernatante dal campione A al campione B (giorno 0). Il carico di SARS-CoV-2 RNA nel campione B<sub>(A+)</sub> ha mostrato una tendenza all'aumento di potenza nel tempo (come mostrato nella piccola cornice in alto a sinistra), leggermente aumentata nel campione A, e diminuita nel campione C. Come previsto, il campione B è stato trovato costantemente negativo.

### Figura 2: Generi di batteri

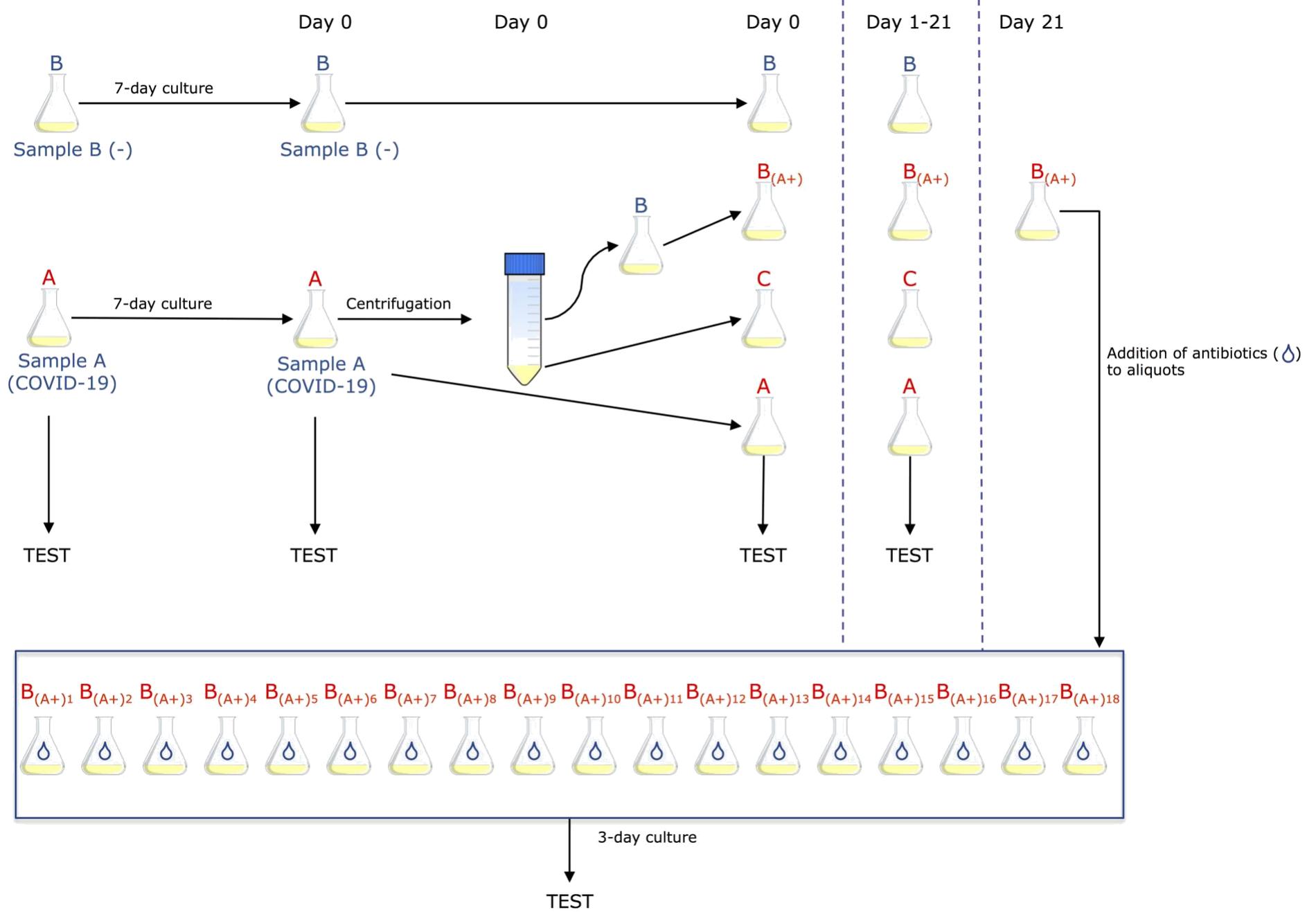
La presenza di generi batterici è stata monitorata nel tempo osservando la loro attività metabolica come descritto da Cristoni et al. <sup>11</sup>. Le misure sull'asse Y sono riportate come "frequenza di rilevamento" (range 0-10). I tre grafici riportano i generi metabolicamente più attivi identificati insieme alla "flora batterica generica dell'intestino" (che rappresenta altri generi batterici non classificati dallo strumento) al giorno 0, 1, 7,

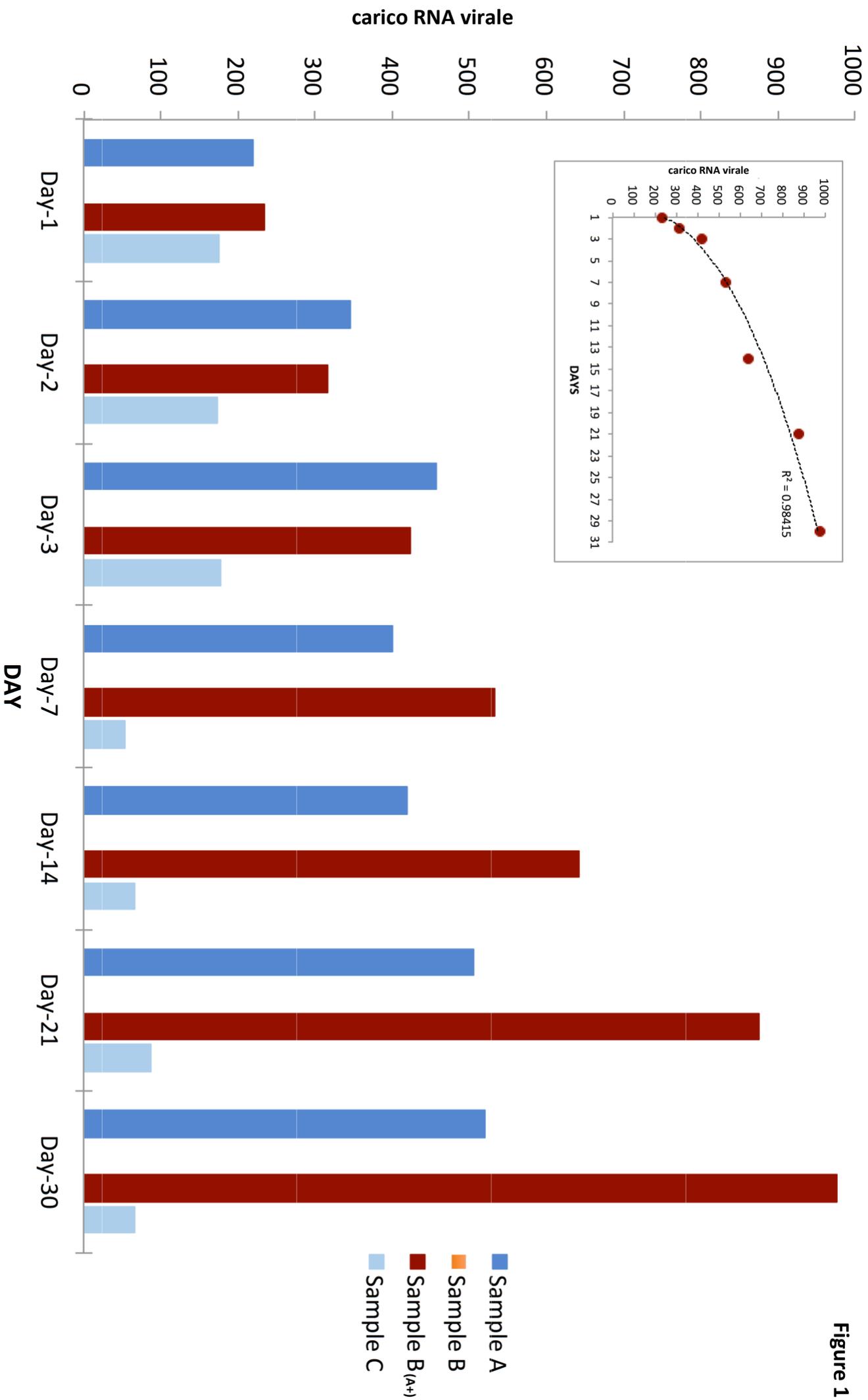
14, 21 e 30 per i campioni A, B<sub>(A+)</sub> e C, rispettivamente. Altri organismi microbici sono stati osservati a bassi livelli (2 o meno dopo una settimana) e non sono stati riportati nella figura: *Mycobacterium*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Blautia*, *Brevibacterium*, *Brevundimonas*, *Candida (C. albicans)*, *Collinsella*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Klebsiella*, *Lactonifactor*, *Microbacterium*, *Porphyrromonas*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus gordonii*, *Xanthomonas*.

### Figura 3: Effetto degli antibiotici sulla carica virale.

SARS-CoV-2 misurazioni del carico di RNA (riportate come ARB, vedi Materiali supplementari, *in preparazione*) di diciotto aliquote prima (rosso) e dopo (tre giorni, verde) il trattamento con la seguente selezione di antibiotici (ABX): Metronidazolo (classe: Azoli); Clindamicina, Lincomicina, Piperacillina+Tazobactam, Vancomicina (classe: Acidi carbossilici e derivati); Amoxicillina, Ampicillina, Cefixime, Ceftriaxone, Meropenem (classe: Lactams); Rifaximina (classe: Macrolactams); Azitromicina, Eritromicina, Gentamicina (classe: Composti dell'Organooxygen); Ciprofloxacina, Colistina, Levofloxacina (classe: Chinoline e derivati); Teicoplanina (antibiotico glicopeptide semisintetico). Il carico di SARS-CoV-2 RNA è riportato come variazione percentuale preABX-postABX.

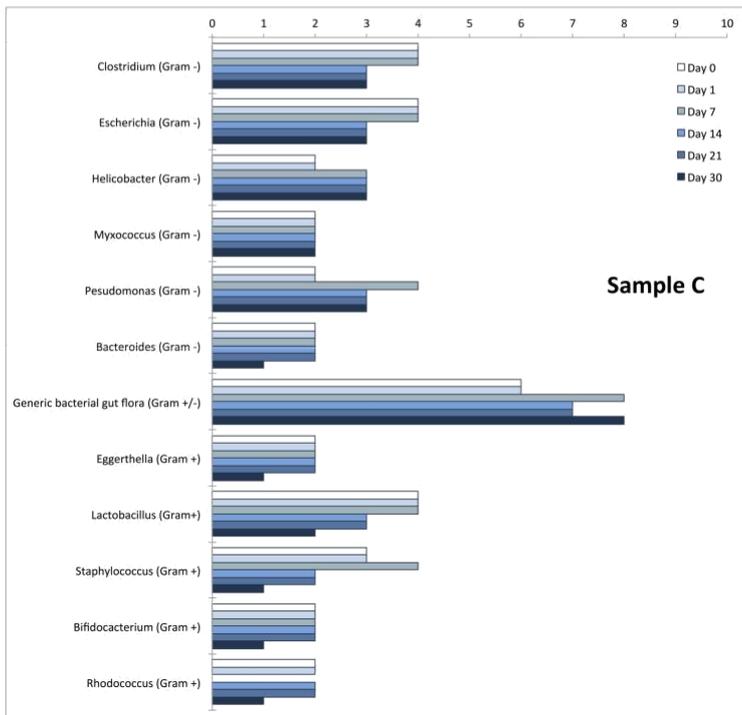
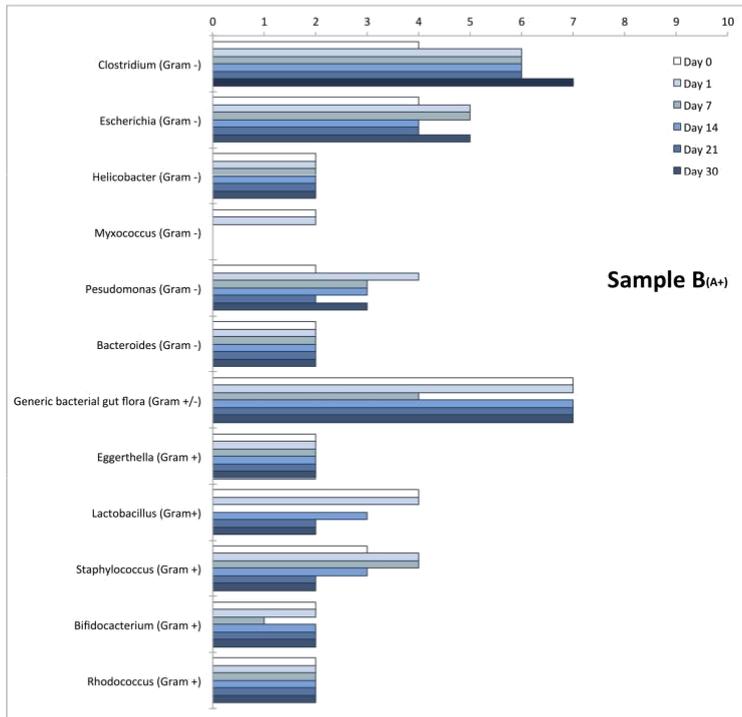
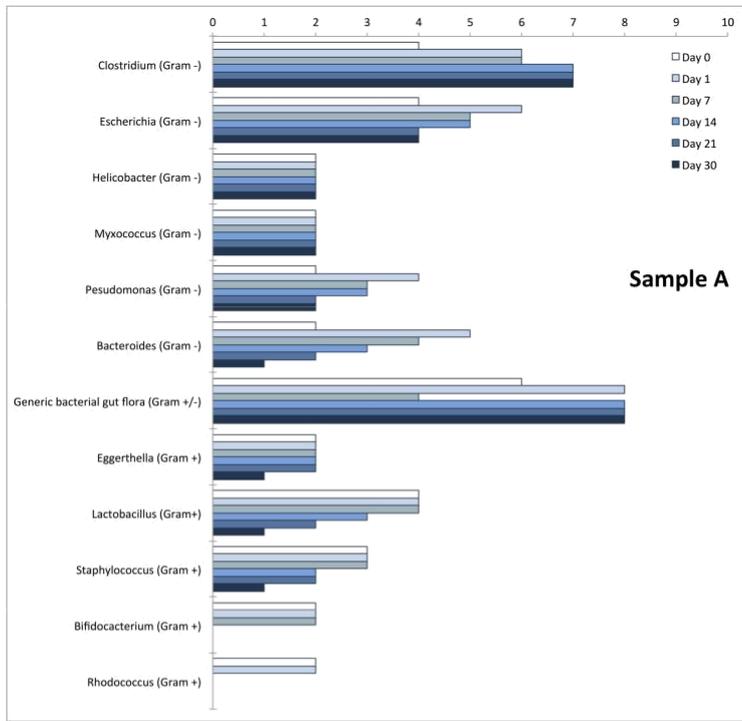
# Graphical abstract





**Figure 1**

Figura 2



carico RNA  
virale

Figura 3

