

Ricerca originale | 18 novembre 2020



# Efficacia dell'aggiunta di una raccomandazione sulla maschera ad altre misure di sanità pubblica per prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 nei portatori di maschere danesi

GRATUITO

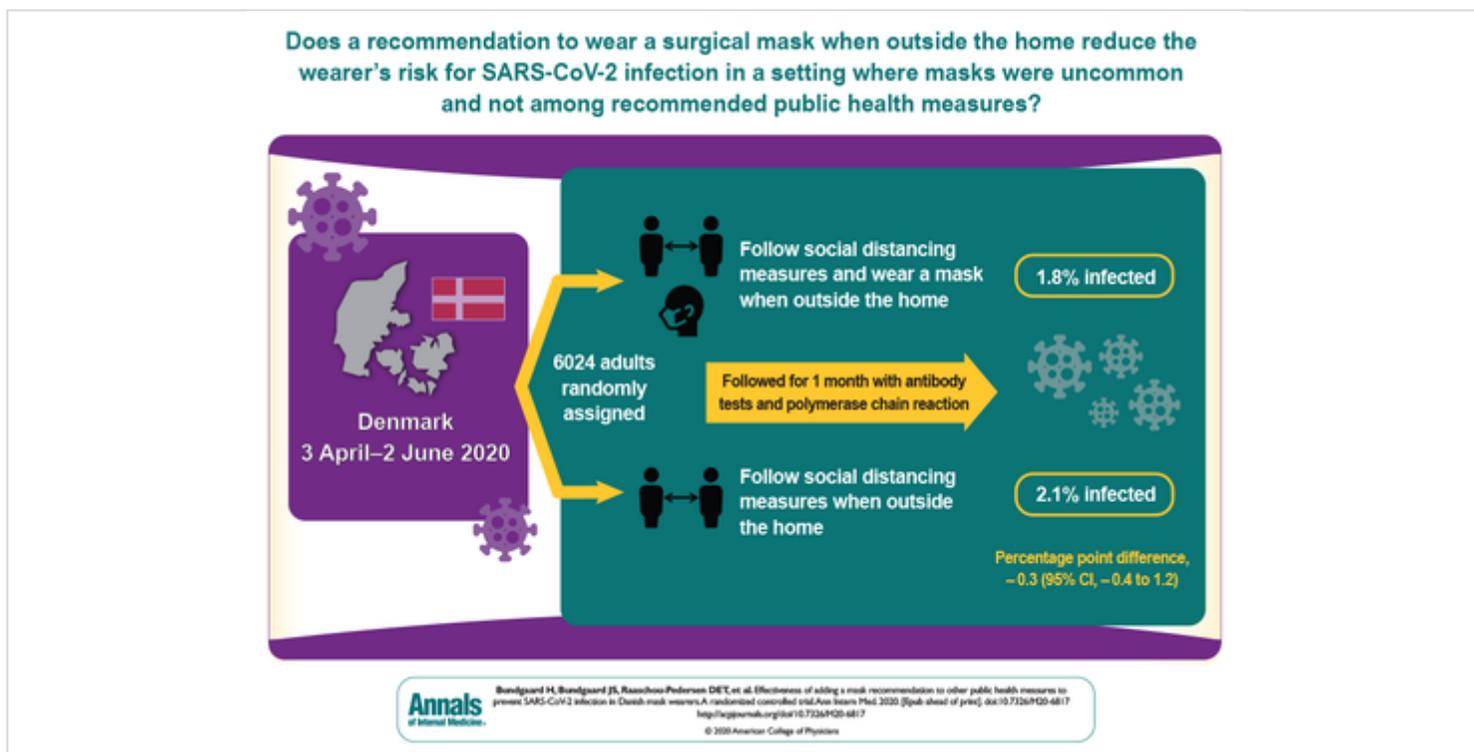
Uno studio controllato randomizzato

Henning Bundgaard, DMSc, Johan Skov Bundgaard, BSc, ... Visualizza tutti gli autori +

Informazioni sull'autore, sull'articolo e sulla divulgazione

<https://doi.org/10.7326/M20-6817>

Idoneo per CME Point-of-Care



## Visual Abstract. Effectiveness of Mask Recommendation for Preventing SARS-CoV-2 Infection

Observational evidence suggests that mask wearing mitigates SARS-CoV-2 transmission. It is uncertain if this observed association arises through protection of uninfected wearers (protective effect), via reduced transmission from infected mask wearers (source control), or both. This randomized controlled trial investigates whether recommending surgical mask use when outside the home reduces wearers' risk for SARS-CoV-2 infection in a setting where masks were uncommon and not among recommended public health measures.

## Astratto

### Sfondo:

L'evidenza osservativa suggerisce che l'uso della maschera mitiga la trasmissione della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Non è chiaro se questa associazione osservata derivi dalla protezione dei portatori non infetti (effetto protettivo), dalla trasmissione ridotta da chi indossa la maschera infetta (controllo della fonte) o da entrambi.

### Obiettivo:

Valutare se raccomandare l'uso della mascherina chirurgica fuori casa riduce il rischio per i portatori di infezione da SARS-CoV-2 in un ambiente in cui le maschere erano rare e non tra le misure di salute pubblica raccomandate.

### Design:

Studio controllato randomizzato (DANMASK-19 [Studio danese per la valutazione delle maschere facciali per la protezione contro l'infezione da COVID-19]). (ClinicalTrials.gov: NCT04337541)

### Ambientazione:

Danimarca, aprile e maggio 2020.

### Partecipanti:

Adulti che trascorrono più di 3 ore al giorno fuori casa senza l'uso di maschere professionali.

## **Intervento:**

Incoraggiamento a seguire le misure di allontanamento sociale per la malattia da coronavirus 2019, oltre a nessuna raccomandazione sulla maschera o una raccomandazione di indossare una maschera quando fuori casa tra altre persone insieme a una fornitura di 50 maschere chirurgiche e istruzioni per un uso corretto.

## **Misure:**

L'outcome primario era l'infezione da SARS-CoV-2 nel portatore della maschera a 1 mese da test anticorpali, reazione a catena della polimerasi (PCR) o diagnosi ospedaliera. L'outcome secondario era la positività alla PCR per altri virus respiratori.

## **Risultati:**

Un totale di 3030 partecipanti sono stati assegnati in modo casuale alla raccomandazione di indossare maschere e 2994 sono stati assegnati al controllo; 4862 ha completato lo studio. L'infezione da SARS-CoV-2 si è verificata in 42 partecipanti raccomandati maschere (1,8%) e 53 partecipanti di controllo (2,1%). La differenza tra i gruppi era -0,3 punti percentuali (95% CI, da -1,2 a 0,4 punti percentuali;  $P = 0,38$ ) (odds ratio, 0,82 [CI, 0,54 a 1,23];  $P = 0,33$ ). L'imputazione multipla che tiene conto della perdita al follow-up ha prodotto risultati simili. Sebbene la differenza osservata non fosse statisticamente significativa, gli IC del 95% sono compatibili con una riduzione del 46% a un aumento del 23% dell'infezione.

## **Limitazione:**

Risultati inconcludenti, dati mancanti, aderenza variabile, risultati riportati dai pazienti sui test a casa, nessun accecamento e nessuna valutazione se le maschere potrebbero ridurre la trasmissione della malattia da chi la indossa ad altri.

## **Conclusione:**

La raccomandazione di indossare mascherine chirurgiche per integrare altre misure di salute pubblica non ha ridotto il tasso di infezione da SARS-CoV-2 tra i portatori di oltre il 50% in una comunità con tassi di infezione modesti, un certo grado di distanziamento sociale e un uso generale raro di maschere. I dati erano compatibili con gradi minori di autoprotezione.

## **Fonte di finanziamento principale:**

Le fondamenta Salling.

---

La sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causa della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), ha infettato più di 54 milioni di persone ( 1 , 2 ). Sono essenziali misure per impedire la trasmissione nell'assistenza sanitaria e nelle strutture comunitarie ( 3 ). Il virus viene trasmesso da persona a persona, principalmente attraverso la bocca, il naso o gli occhi tramite goccioline respiratorie, aerosol o fomi ( 4 , 5 ). Può sopravvivere sulle superfici fino a 72 ore ( 6 ) e il contatto con una superficie contaminata seguito dal contatto con il viso è un'altra possibile via di trasmissione ( 7 ). Le maschere per il viso sono un mezzo plausibile per ridurre la trasmissione di virus respiratori riducendo al minimo il rischio che le goccioline respiratorie raggiungano la mucosa nasale o orale di chi le

indossa. Si ipotizza anche che le maschere facciali riducano il contatto con il viso ( 8 , 9 ), ma sono stati segnalati frequenti tocchi di viso e maschera tra il personale sanitario ( 10 ). Le prove osservazionali supportano l'efficacia delle maschere facciali in contesti sanitari ( 11 , 12 ) e come controllo della fonte nei pazienti infetti da SARS-CoV-2 o altri coronavirus ( 13 ).

Un numero crescente di località consiglia le maschere in contesti comunitari sulla base di questa evidenza osservativa, ma le raccomandazioni variano ed esistono controversie ( 14 ). L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e i Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie ( 15 ) raccomandano vivamente che le persone con sintomi o infezioni note indossino maschere per prevenire la trasmissione di SARS-CoV-2 ad altri (controllo della fonte) ( 16 ). Tuttavia, l'OMS riconosce che non abbiamo prove che indossare una maschera protegga le persone sane dalla SARS-CoV-2 (prevenzione) ( 17 ). Una revisione sistematica degli studi osservazionali ha riportato che l'uso della maschera riduce il rischio di SARS, sindrome respiratoria del Medio Oriente e COVID-19 del 66% in generale, del 70% negli operatori sanitari e del 44% nella comunità ( 12 ). Tuttavia, le maschere chirurgiche e in tessuto sono state raggruppate in studi preventivi e nessuna delle 3 includeva studi non sanitari correlati direttamente a COVID-19. Un'altra revisione sistematica ( 18 ) e le raccomandazioni dell'American College of Physicians ( 19 ) hanno concluso che le prove sull'efficacia delle maschere per la prevenzione delle infezioni respiratorie sono più forti nell'assistenza sanitaria rispetto agli ambienti comunitari.

L'evidenza osservativa suggerisce che l'uso della maschera mitiga la trasmissione di SARS-CoV-2, ma non è chiaro se questa associazione osservata sorga perché le maschere proteggono i portatori non infetti (effetto protettivo) o perché la trasmissione è ridotta da chi indossa la maschera infetta (controllo della fonte). Qui, riportiamo uno studio controllato randomizzato ( 20 ) che ha valutato se una raccomandazione di indossare una mascherina chirurgica quando fuori casa, tra gli altri, riduceva il rischio per i portatori di infezione da SARS-CoV-2 in un ambiente in cui erano in vigore misure di salute pubblica ma comunità indossare la maschera era raro e sconsigliato.

---

## Metodi

---

### **Progettazione e supervisione di prova**

DANMASK-19 (Danish Study to Assess Face Masks for the Protection Against COVID-19 Infection) è stato uno studio controllato randomizzato, a livello nazionale, non in cieco, avviato da uno sperimentatore (ClinicalTrials.gov: NCT04337541). Il protocollo dello studio è stato registrato presso l'Agenzia danese per la protezione dei dati (P-2020-311) (parte 10 del [supplemento](#) ) e pubblicato ( 21 ). I ricercatori hanno presentato il protocollo al comitato etico scientifico regionale indipendente della regione della capitale della Danimarca, che non ha richiesto l'approvazione etica (H-20023709) in conformità con la legislazione danese (parti 11 e 12 del [supplemento](#) ). Il processo è stato svolto in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki.

## Partecipanti e periodo di studio

Durante il periodo di studio (dal 3 aprile al 2 giugno 2020), le autorità danesi non hanno raccomandato l'uso di maschere nella comunità e l'uso di maschere era raro (<5%) al di fuori degli ospedali ( [22](#) ). Le misure di salute pubblica raccomandate includevano la messa in quarantena di persone con infezione da SARS-CoV-2, l'allontanamento sociale (anche nei negozi e i trasporti pubblici, che sono rimasti aperti), la limitazione del numero di persone viste, l'igiene e la pulizia delle mani frequenti e la limitazione dei visitatori agli ospedali e agli infermieri case ( [23](#) , [24](#) ). Caffè e ristoranti sono stati chiusi durante lo studio fino al 18 maggio 2020.

Le persone ammissibili erano adulti residenti nella comunità di età pari o superiore a 18 anni senza sintomi o diagnosi attuali o precedenti di COVID-19 che hanno riferito di essere stati fuori casa tra gli altri per almeno 3 ore al giorno e che non indossavano maschere durante il loro lavoro quotidiano. Il reclutamento comprendeva pubblicità sui media e contatti con aziende private e organizzazioni pubbliche. I cittadini interessati avevano accesso a Internet a informazioni dettagliate sullo studio e al personale di ricerca per le domande (Parte 3 del [Supplemento](#) ). All'inizio, i partecipanti hanno completato un'indagine demografica e fornito il consenso ai ricercatori per accedere ai dati del registro nazionale (parti 4 e 5 del [supplemento](#)). Il reclutamento è avvenuto dal 3 al 24 aprile 2020. La metà dei partecipanti è stata assegnata in modo casuale a un gruppo il 12 aprile e l'altra metà il 24 aprile.

## Intervento

I partecipanti sono stati arruolati e i dati sono stati registrati utilizzando il software Research Electronic Data Capture (REDCap) ( [25](#) ). I partecipanti idonei sono stati assegnati in modo casuale 1: 1 alla maschera o al gruppo di controllo utilizzando un algoritmo computerizzato e sono stati stratificati per le 5 regioni della Danimarca ( [Supplemento 1](#) ). I partecipanti sono stati informati dell'assegnazione tramite e-mail e i pacchetti di studio sono stati inviati tramite corriere (Parte 7 del [Supplemento](#)). Ai partecipanti al gruppo maschera è stato chiesto di indossare una maschera quando erano fuori casa durante il mese successivo. Hanno ricevuto 50 maschere chirurgiche a tre strati, monouso, con elastici per le orecchie (TIPO II EN 14683 [Abena]; tasso di filtrazione, 98%; prodotto in Cina). I partecipanti di entrambi i gruppi hanno ricevuto materiali e istruzioni per il test degli anticorpi al ricevimento ea 1 mese. Hanno anche ricevuto materiali e istruzioni per raccogliere un campione di tampone orofaringeo / nasale per il test della reazione a catena della polimerasi (PCR) a 1 mese e ogni volta che si sono verificati sintomi compatibili con COVID-19 durante il follow-up. Se sintomatici, i partecipanti sono stati fortemente incoraggiati a cercare assistenza medica. Hanno registrato sintomi e risultati del test degli anticorpi nel sistema REDCap online. I partecipanti hanno restituito il materiale di prova tramite corriere espresso prepagato.

Istruzioni scritte e video didattici guidavano il test degli anticorpi, il tampone orofaringeo / nasale e il corretto utilizzo delle maschere (parte 8 del [supplemento](#) ) e una linea di assistenza era disponibile per i partecipanti. In

conformità con le raccomandazioni dell'OMS per le strutture sanitarie in quel momento, ai partecipanti è stato chiesto di cambiare la maschera se fuori casa per più di 8 ore. All'inizio e nelle e-mail di follow-up settimanali, i partecipanti di entrambi i gruppi sono stati incoraggiati a seguire le attuali raccomandazioni COVID-19 delle autorità danesi.

---

## Test di PCR per anticorpi e virali

I partecipanti hanno testato gli anticorpi IgM e IgG SARS-CoV-2 nel sangue intero utilizzando un test point-of-care (test a flusso laterale [Zhuhai Livzon Diagnostics]) secondo le raccomandazioni del produttore e come descritto in precedenza ( 26). Dopo aver perforato un dito con una lancetta, hanno prelevato il sangue in un tubo capillare e hanno posto 1 goccia di sangue seguita da 2 gocce di soluzione salina nella camera del test in ciascuna delle 2 piastre (IgM e IgG). I partecipanti hanno riportato i risultati IgM e IgG separatamente come "1 linea presente" (negativo), "2 linee presenti" (positivo) o "Non sono sicuro o non ho potuto eseguire il test" (trattato come un risultato negativo). I partecipanti sono stati classificati come sieropositivi se avevano sviluppato IgM, IgG o entrambi. Il produttore ha riferito che la sensibilità era del 90,2% e la specificità del 99,2%. Una convalida interna riportata in precedenza utilizzando 651 campioni di donatori di sangue prima di novembre 2019 e 155 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermata dalla PCR stimava una sensibilità dell'82,5% (IC al 95%, dal 75,3% all'88,4%) e una specificità del 99,5% ( CI, dal 98,7% al 99,9%) (26). Noi ( 27) e altri ( 28) abbiamo riferito che il campionamento con tampone orofaringeo / nasale per SARS-CoV-2 da parte dei partecipanti, al contrario degli operatori

sanitari, è clinicamente utile. Le descrizioni dell'estrazione dell'RNA, del primer e della sonda utilizzati, della trascrizione inversa, della preamplificazione e della PCR quantitativa microfluidica sono dettagliate nella Parte 6 del [Supplemento](#) .

---

## Raccolta dati

I partecipanti hanno ricevuto 4 sondaggi di follow-up (parti 4 e 5 del [supplemento](#) ) via e-mail per raccogliere informazioni sui risultati del test degli anticorpi, aderenza alle raccomandazioni sul tempo trascorso fuori casa, tra gli altri, sviluppo dei sintomi, diagnosi COVID-19 basata su Test PCR eseguito in ospedali pubblici e esposizioni note a COVID-19.

---

## Risultati

L'outcome primario era l'infezione da SARS-CoV-2, definita come risultato positivo su un test con tampone orofaringeo / nasale per SARS-CoV-2, sviluppo di un risultato positivo del test anticorpale SARS-CoV-2 (IgM o IgG) durante lo studio periodo o una diagnosi ospedaliera di infezione da SARS-CoV-2 o COVID-19. Gli endpoint secondari includevano prove PCR di infezione con altri virus respiratori ( [Supplemento Tabella 2](#) ).

---

## Calcoli delle dimensioni del campione

La dimensione del campione è stata determinata per fornire una potenza adeguata per la valutazione dell'outcome primario composito combinato

nell'analisi intent-to-treat. Le autorità hanno stimato un'incidenza di infezione da SARS-CoV-2 di almeno il 2% durante il periodo di studio. Supponendo che indossare una maschera per il viso dimezza il rischio di infezione, abbiamo stimato che un campione di 4636 partecipanti avrebbe fornito allo studio una potenza dell'80% a un livello di significatività del 5% (livello  $\alpha$  su due lati). Anticipando una perdita del 20% al follow-up in questo studio basato sulla comunità, abbiamo mirato ad assegnare almeno 6000 partecipanti.

---

## **Analisi statistica**

I partecipanti con un risultato positivo su un test anticorpale al basale sono stati esclusi dalle analisi. Abbiamo calcolato CI di proporzioni assumendo una distribuzione binomiale (Clopper-Pearson).

L'outcome composito primario (intent-to-treat) è stato confrontato tra i gruppi utilizzando il test  $\chi^2$ . Gli odds ratio e i limiti di confidenza sono stati calcolati utilizzando la regressione logistica. Abbiamo effettuato un'analisi per protocollo che includeva solo i partecipanti che riportavano l'uso completo o predominante di maschere facciali come indicato. Un'analisi di sensibilità conservativa ha assunto che i partecipanti con un risultato positivo su un test anticorpale alla fine dello studio che non avevano fornito risultati del test anticorpale all'ingresso nello studio avevano avuto un risultato positivo all'ingresso. Per esaminare ulteriormente l'incertezza della perdita al follow-up, abbiamo effettuato (post hoc) 200 imputazioni utilizzando il pacchetto R `smcfcs`, versione 1.4.1 ([29](#)), per imputare i valori

mancanti di risultato. In questo calcolo abbiamo incluso sesso, età, tipo di lavoro, tempo fuori casa e risultati.

I sottogruppi prespecificati sono stati confrontati mediante analisi di regressione logistica. In un'analisi post hoc, abbiamo esplorato se esisteva un sottogruppo definito da una costellazione di caratteristiche dei partecipanti per le quali una raccomandazione di indossare maschere sembrava essere efficace. In questo calcolo abbiamo incluso sesso, età, tipo di lavoro, tempo fuori casa e risultati.

Valori di  $P$  a due code inferiori a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi. Le analisi sono state eseguite utilizzando R, versione 3.6.1 (R Foundation).

---

## **Ruolo della fonte di finanziamento**

Una sovvenzione illimitata delle Fondazioni Salling ha sostenuto lo studio e la Fondazione BESTSELLER ha donato i test Livzon. I finanziatori non hanno influenzato la progettazione, la condotta o la rendicontazione dello studio.

---

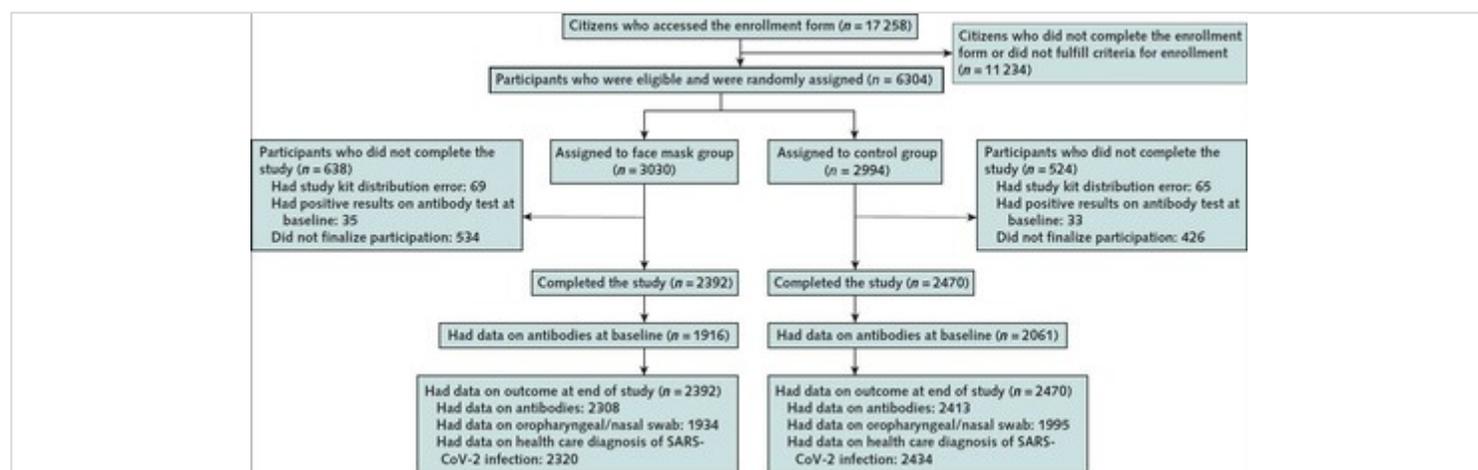
## **Risultati**

---

### **Partecipanti**

Un totale di 17 258 cittadini danesi hanno risposto al reclutamento e 6024 hanno completato il sondaggio di riferimento e hanno soddisfatto i criteri di ammissibilità. I primi partecipanti (gruppo 1;  $n = 2995$ ) sono stati assegnati

in modo casuale il 12 aprile 2020 e sono stati seguiti dal 14 al 16 aprile fino al 15 maggio 2020. I partecipanti rimanenti (gruppo 2;  $n = 3029$ ) sono stati assegnati in modo casuale il 24 aprile 2020 e sono stati seguito dal 2 al 4 maggio fino al 2 giugno 2020. Un totale di 3030 partecipanti sono stati assegnati in modo casuale alla raccomandazione di indossare maschere facciali e 2994 sono stati assegnati a non indossare maschere facciali ( *Figura* ); 4862 partecipanti (80,7%) hanno completato lo studio. *Tabella 1* mostra le caratteristiche di base, che erano ben bilanciate tra i gruppi. I partecipanti hanno riferito di aver trascorso una media di 4,5 ore al giorno fuori casa.



**Figura. Diagramma di flusso dello studio.**

I criteri di inclusione ed esclusione sono descritti nella sezione Metodi e i criteri per il completamento dello studio sono forniti nel Supplemento. SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2.

[Scarica la figura](#) | [Scarica PowerPoint](#)

**Tabella 1. Caratteristiche dei partecipanti che completano lo studio**

<b>Table 1. Characteristics of Participants Completing the Study</b>		
<b>Characteristic</b>	<b>Face Mask Group (n = 2392)</b>	<b>Control Group (n = 2470)</b>
Mean age (SD), y	47.4 (14)	47.0 (13)
Female sex, n (%)	1545 (64.6)	1571 (63.6)
Smoker, n (%)	478 (20.0)	499 (20.2)
Wears eyeglasses daily, n (%)	956 (40.0)	929 (37.6)
Capital Region resident, n (%)	1220 (51.0)	1289 (52.2)
Provided antibody test results at baseline, n (%)	1916 (80.1)	2061 (83.4)
Occupation, n (%)		
Shop employee	108 (4.5)	85 (3.4)
Cashier	101 (4.2)	96 (3.9)
Craftsperson	110 (4.6)	103 (4.2)
Office employee	265 (11.1)	312 (12.6)
Manager	111 (4.6)	108 (4.4)
Transportation employee	617 (25.8)	625 (25.3)
Service employee	107 (4.5)	104 (4.2)

Other	650 (27.2)	673 (27.2)
Salesperson	37 (1.5)	47 (1.9)
Early childhood care staff	89 (3.7)	88 (3.6)
Home care/nursing home employee	197 (8.2)	229 (9.3)

\* According to national authority data, the Capital Region had a higher frequency of coronavirus disease 2019 than other Danish regions; see subgroup analyses in Supplement Figure 2 (available at Annals.org).

## Aderenza

Sulla base dell'aderenza più bassa riportata nel gruppo maschera durante il follow-up, il 46% dei partecipanti indossava la maschera come raccomandato, il 47% prevalentemente come raccomandato e il 7% non come raccomandato.

## Il risultato principale

L'outcome primario si è verificato in 42 partecipanti (1,8%) nel gruppo maschera e 53 (2,1%) nel gruppo di controllo. In un'analisi intent-to-treat, la differenza tra i gruppi era di -0,3 punti percentuali (CI, da -1,2 a 0,4 punti percentuali;  $P = 0,38$ ) (odds ratio [OR], 0,82 [CI, da 0,54 a 1,23];  $P = 0,33$ ) a favore del gruppo maschera ( [Supplemento Figura 1](#) ). Quando questa analisi è stata ripetuta con imputazione multipla per i dati mancanti a causa della perdita al follow-up, ha prodotto risultati simili (OR, 0,81 [CI, 0,53-1,23];  $P = 0,32$ ). [La tabella 2](#) fornisce dati sui componenti dell'endpoint primario, che erano simili tra i gruppi.

Tabella 2. Distribuzione dei componenti del risultato primario composito

Outcome Component	Face Mask Group (n = 2392), n (%)	Control Group (n = 2470), n (%)	Odds Ratio (95% CI)*
Primary composite end point	42 (1.8)	53 (2.1)	0.82 (0.54-1.23)
Positive antibody test result <sup>†</sup>			
IgM	31 (1.3)	37 (1.5)	0.87 (0.54-1.41)
IgG	33 (1.4)	32 (1.3)	1.07 (0.66-1.75)
Positive SARS-CoV-2 RT-PCR	0 (0)	5 (0.2)	-
Health care-diagnosed SARS-CoV-2 or COVID-19	5 (0.2)	10 (0.4)	0.52 (0.18-1.53)

COVID-19 = coronavirus disease 2019; RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

\* Calculated using logistic regression. The between-group differences in frequencies of positive SARS-CoV-2 RT-PCR were not statistically significant ( $P = 0.079$ ).  
† 124 participants in the mask group and 140 in the control group registered "not done" or unclear results of the antibody test—i.e., they were included in the analysis because they sent an oropharyngeal swab for PCR.

In un'analisi per protocollo che ha escluso i partecipanti nel gruppo maschera che hanno segnalato la non aderenza (7%), l'infezione SARS-CoV-2 si è verificata in 40 partecipanti (1,8%) nel gruppo maschera e 53 (2,1%) nel gruppo di controllo (tra -differenza di gruppo,  $-0,4$  punti percentuali [CI, da  $-1,2$  a  $0,5$  punti percentuali];  $P = 0,40$ ) (OR,  $0,84$  [CI, da  $0,55$  a  $1,26$ ];  $P = 0,40$ ).

**Supplemento La Figura 2** fornisce i risultati delle analisi dei sottogruppi prespecificati dell'endpoint composito primario. Non sono state identificate interazioni statisticamente significative.

Nell'analisi di sensibilità prepianificata, coloro che avevano ottenuto un risultato positivo su un test degli anticorpi a 1 mese ma non avevano fornito risultati degli anticorpi al basale erano considerati aver avuto risultati positivi al basale ( $n = 18$ ), ovvero sono stati esclusi dall'analisi. In questa analisi, l'outcome primario si è verificato in 33 partecipanti (1,4%) nel gruppo maschera facciale e 44 (1,8%) nel gruppo di controllo (differenza tra i gruppi,  $-0,4$  punti percentuali [CI, da  $-1,1$  a  $0,4$  punti percentuali];  $P = 0,22$ ) (OR,  $0,77$  [CI, da  $0,49$  a  $1,22$ ];  $P = 0,26$ ).

Sono state effettuate tre analisi post hoc (non programmate). Nel primo, che includeva solo i partecipanti che riferivano di indossare maschere facciali "esattamente come indicato", l'infezione (l'esito primario) si è verificata in 22 partecipanti (2,0%) nel gruppo maschera facciale e 53 (2,1%) nel gruppo di controllo (tra- differenza di gruppo,  $-0,2$  punti percentuali [CI, da  $-1,3$  a  $0,9$  punti percentuali];  $P = 0,82$ ) (OR,  $0,93$  [CI, da  $0,56$  a  $1,54$ ];  $P = 0,78$ ). La

seconda analisi post hoc ha escluso i partecipanti che non hanno fornito i risultati del test degli anticorpi al basale; l'infezione si è verificata in 33 partecipanti (1,7%) nel gruppo con maschera facciale e 44 (2,1%) nel gruppo di controllo (differenza tra i gruppi, -0,4 punti percentuali [CI, da -1,4 a 0,4 punti percentuali];  $P = 0,33$ ) (OR, 0,80 [CI, 0,51-1,27];  $P = 0,35$ ). Nella terza analisi post hoc, che ha indagato le costellazioni delle caratteristiche del paziente, non abbiamo trovato un sottogruppo in cui le maschere facciali fossero efficaci a livelli convenzionali di significatività statistica (dati non mostrati).

Un totale di 52 partecipanti al gruppo maschera e 39 partecipanti al controllo hanno segnalato COVID-19 nella loro famiglia. Di questi, 2 partecipanti al gruppo con maschera facciale e 1 al gruppo di controllo hanno sviluppato un'infezione da SARS-CoV-2, suggerendo che la fonte della maggior parte delle infezioni osservate fosse fuori casa. I sintomi riportati non differivano tra i gruppi durante il periodo di studio ( [Supplemento Tabella 3](#) ).

---

## Risultati secondari

Nel gruppo maschera, 9 partecipanti (0,5%) erano positivi per 1 o più degli 11 virus respiratori diversi da SARS-CoV-2, rispetto a 11 partecipanti (0,6%) nel gruppo di controllo (differenza tra i gruppi, -0,1 punto percentuale [CI, da -0,6 a 0,4 punti percentuali];  $P = 0,87$ ) (OR, 0,84 [CI, da 0,35 a 2,04];  $P = 0,71$ ). La positività per qualsiasi virus, incluso SARS-CoV-2, si è verificata in 9 partecipanti alla maschera (0,5%) contro 16 partecipanti di controllo (0,8%)

(differenza tra i gruppi,  $-0,3$  punti percentuali [CI, da  $-0,9$  a  $0,2$  punti percentuali];  $P = 0,26$ ) (OR,  $0,58$  [CI, da  $0,25$  a  $1,31$ ];  $P = 0,19$ ).

## Discussione

In questo studio controllato randomizzato basato sulla comunità condotto in un ambiente in cui indossare la maschera era raro e non era tra le altre misure di salute pubblica raccomandate relative a COVID-19, una raccomandazione di indossare una mascherina chirurgica quando fuori casa, tra gli altri, non si riduceva, a livelli convenzionali di significatività statistica, infezione incidente SARS-CoV-2 rispetto a nessuna raccomandazione maschera. Abbiamo progettato lo studio per rilevare una riduzione del tasso di infezione dal 2% all'1%. Sebbene non sia stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza di SARS-CoV-2, gli IC del 95% sono compatibili con una possibile riduzione del 46% fino a un aumento del 23% dell'infezione tra i portatori di maschere. Questi risultati offrono prove sul grado di protezione che i portatori di maschere possono prevedere in un ambiente in cui gli altri non indossano maschere e dove altre misure di salute pubblica, compreso l'allontanamento sociale, sono in vigore. I risultati, tuttavia, non dovrebbero essere utilizzati per concludere che una raccomandazione per tutti di indossare maschere nella comunità non sarebbe efficace nel ridurre le infezioni da SARS-CoV-2, perché lo studio non ha testato il ruolo delle maschere nel controllo della fonte della SARS. -Infezione da CoV-2. Durante il periodo di studio, le autorità non hanno raccomandato l'uso della maschera facciale al di fuori delle strutture ospedaliere e l'uso della maschera era raro nelle strutture della

comunità (22). Ciò significa che l'esposizione dei partecipanti allo studio è stata in modo schiacciante per le persone che non indossavano maschere.

Il tasso di infezione osservato è stato simile a quello riportato in altri ampi studi danesi durante il periodo di studio (26, 30). Da notare, l'incidenza osservata di infezione da SARS-CoV-2 era superiore a quella che avevamo stimato quando si pianificava una dimensione del campione che avrebbe garantito una potenza superiore all'80% per rilevare una diminuzione del 50% dell'infezione. L'intervento è durato solo 1 mese ed è stato effettuato durante un periodo in cui le autorità danesi raccomandavano la quarantena dei pazienti diagnosticati, l'allontanamento fisico e l'igiene delle mani come mezzi di protezione generale contro la trasmissione della SARS-CoV-2 (23). Caffè e ristoranti sono stati chiusi fino al 18 maggio, ma il follow-up del secondo gruppo randomizzato è continuato fino al 2 giugno.

Il primo gruppo randomizzato è stato seguito mentre la società danese era bloccata. La riapertura si è verificata (18 maggio 2020) durante il follow-up del secondo gruppo di partecipanti, ma non è stata riflessa nel risultato perché i tassi di infezione erano simili tra i gruppi (Supplemento Figura 2). Il tasso di infezione relativo tra i portatori di maschere e coloro che non indossano maschere sarebbe molto probabilmente influenzato dai cambiamenti nei mezzi di protezione applicati o nella virulenza di SARS-CoV-2, mentre la differenza di tasso tra i 2 gruppi probabilmente non sarebbe influenzata unicamente da un numero maggiore o minore di cittadini infetti.

Sebbene non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative nella presenza di altri virus respiratori, lo studio non è stato sufficientemente

potente per trarre conclusioni definitive sull'effetto protettivo delle maschere per altre infezioni virali. Allo stesso modo, lo studio aveva un potere limitato per qualsiasi analisi dei sottogruppi.

L'outcome primario è stato principalmente definito dagli anticorpi contro SARS-CoV-2. Questa definizione è stata scelta perché la carica virale dei pazienti infetti può essere rilevabile solo transitoriamente ( 31 , 32 ) e perché circa la metà delle persone infette da SARS-CoV-2 è asintomatica ( 33 , 26 ). È stato ipotizzato che le maschere riducano le dimensioni dell'inoculo ( 34 ) e potrebbero aumentare la probabilità che gli utenti di maschere infetti siano asintomatici, ma questa ipotesi è stata contestata ( 35 ). Per questi motivi, non ci siamo affidati esclusivamente all'identificazione di SARS-CoV-2 in campioni di tamponi orofaringei / nasali. Come accennato nella sezione Metodi, uno studio di convalida interno ha stimato che il test point-of-care ha una sensibilità dell'82,5% e una specificità del 99,5% ( 26 ).

Il tasso osservato di infezione incidente da SARS-CoV-2 era simile a quanto stimato durante il disegno dello studio. Questi tassi erano basati su uno screening approfondito di tutti i partecipanti utilizzando misurazioni degli anticorpi combinate con la PCR, mentre i tassi di infezione ufficiali osservati si basavano esclusivamente sulle stime basate sul test PCR durante il periodo. Inoltre, le autorità hanno testato solo un piccolo sottogruppo di cittadini principalmente sintomatici dell'intera popolazione, ottenendo bassi tassi di incidenza. Su questa base, i tassi di infezione che riportiamo qui non sono comparabili con i tassi di infezione ufficiali SARS-CoV-2 nella popolazione danese. Il requisito di ammissibilità di almeno 3 ore di

esposizione ad altre persone fuori casa si aggiungerebbe a questa differenza. Tra il 6 aprile e il 9 maggio 2020, abbiamo riscontrato una sieroprevalenza simile di SARS-CoV-2 dell'1,9% (CI, da 0,8% a 2.36 ). I test alla fine del follow-up, tuttavia, potrebbero non aver catturato alcuna infezione contratta durante l'ultima parte del periodo di studio, ma questo sarebbe stato vero sia nella maschera che nel gruppo di controllo e non ci si aspettava che influenzasse i risultati complessivi.

Le maschere facciali fornite ai partecipanti erano maschere chirurgiche di alta qualità con una velocità di filtrazione del 98% ( 37 ). Una meta-analisi pubblicata non ha rilevato differenze statisticamente significative nella prevenzione dell'influenza negli operatori sanitari tra i respiratori (N95 [standard americano] o FFP2 [standard europeo]) e le maschere chirurgiche ( 38 ). L'aderenza all'uso della maschera può essere maggiore di quanto osservato in questo studio in ambienti in cui l'uso della maschera è comune. Alcuni partecipanti al gruppo maschera (14%) hanno riportato reazioni avverse da altri cittadini ( [Supplemento Tabella 4](#) ). Sebbene l'aderenza possa influenzare l'effetto protettivo delle maschere, le analisi di sensibilità hanno avuto risultati simili per tutta l'aderenza riportata.

Il modo in cui la SARS-CoV-2 viene trasmessa - tramite goccioline respiratorie, aerosol o (in misura minore) fomiti - non è stabilita con fermezza. Le goccioline sono più grandi e cadono rapidamente a terra, mentre gli aerosol sono più piccoli ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ) e possono evaporare e rimanere nell'aria per ore ( 39 ). La trasmissione di SARS-CoV-2 può avvenire attraverso più percorsi. È stato affermato che per la via principale della diffusione della

SARS-CoV-2, ovvero tramite goccioline, le maschere facciali sarebbero considerate efficaci, mentre le maschere non sarebbero efficaci contro la diffusione tramite aerosol, che potrebbero penetrare o circumnavigare una maschera facciale ( 37 , 39 ). Pertanto, la diffusione di SARS-CoV-2 tramite aerosol spiegherebbe almeno parzialmente i presenti risultati. Anche la mancanza di protezione per gli occhi potrebbe essere stata importante e l'uso di schermi per il viso che coprivano anche gli occhi (piuttosto che solo maschere per il viso) è stato consigliato per arrestare la via di trasmissione congiuntivale ( 40 , 41 ). Non abbiamo osservato alcuna interazione statisticamente significativa tra portatori e non portatori di occhiali ( [Supplemento Figura 2](#) ). Rapporti recenti indicano che la trasmissione di SARS-CoV-2 tramite fomite è insolita ( 42 ), ma le maschere possono alterare il comportamento e potenzialmente influenzare la trasmissione di fomite.

I presenti risultati sono compatibili con i risultati di una revisione di studi randomizzati controllati sull'efficacia delle maschere facciali per la prevenzione (come dispositivi di protezione individuale) contro il virus dell'influenza ( 18 ). Una recente meta-analisi che ha suggerito un effetto protettivo delle maschere facciali in ambito non sanitario si è basata su 3 studi osservazionali che includevano un totale di 725 partecipanti e si sono concentrati sulla trasmissione di SARS-CoV-1 piuttosto che SARS-CoV-2 ( 12 ). Dei 725 partecipanti, 138 (19%) erano infetti, quindi il tasso di trasmissione sembra essere superiore a quello di SARS-CoV-2. Inoltre, questi studi si sono concentrati sulla prevenzione dell'infezione in portatori di maschere sani da pazienti con un'infezione nota e diagnosticata piuttosto che sulla prevenzione della trasmissione da persone nel loro ambiente in generale.

Inoltre, i comparatori identificati (partecipanti al controllo) che non indossavano maschere potrebbero non avere altri mezzi protettivi. Recenti studi osservazionali che indicano un'associazione protettiva tra l'uso obbligatorio della maschera nella comunità e la trasmissione di SARS-CoV-2 sono limitati dal disegno dello studio e dall'introduzione simultanea di altri interventi di salute pubblica ( [14](#) , [43](#) ).

Esistono diverse sfide riguardanti l'uso di maschere facciali usa e getta nella comunità. Questi includono aspetti pratici, come il potenziale uso errato, l'aderenza ridotta, la durata ridotta della maschera a seconda del tipo di maschera e dell'occupazione e del tempo. Tali circostanze possono richiedere l'uso di più maschere facciali durante il giorno. Nel nostro studio, i partecipanti hanno utilizzato una media di 1,7 maschere per giorno feriale e 1,3 per giorno di fine settimana ( [Supplemento Tabella 4](#) ). Indossare una maschera facciale può essere fisicamente spiacevole e sono state descritte barriere psicologiche e altri effetti collaterali ( [44](#) ). La "sorveglianza delle maschere" tra i cittadini potrebbe rafforzare l'uso delle maschere, ma potrebbe essere impegnativa. Inoltre, chi indossa una maschera facciale può passare a un comportamento meno cauto a causa di un falso senso di sicurezza, come sottolineato dall'OMS ( [17](#) ); di conseguenza, il nostro gruppo di maschere facciali sembrava meno preoccupato ( [Supplemento Tabella 4](#) ), il che potrebbe spiegare la loro maggiore disponibilità a indossare maschere facciali in futuro ( [Supplemento Tabella 5](#) ). Queste sfide, inclusi i costi e la disponibilità, possono ridurre l'efficacia delle maschere per il viso per prevenire l'infezione da SARS-CoV-2.

I potenziali benefici di una raccomandazione a livello di comunità di indossare maschere includono la prevenzione combinata e il controllo della fonte per le persone sintomatiche e asintomatiche, una migliore attenzione e una ridotta potenziale stigmatizzazione delle persone che indossano maschere per prevenire l'infezione di altri ( 17 ). Sebbene le maschere possano essere servite anche come controllo della sorgente nei partecipanti infetti da SARS-CoV-2, lo studio non è stato progettato per determinare l'efficacia del controllo della sorgente.

La limitazione più importante è che i risultati sono inconcludenti, con CI compatibili con una diminuzione del 46% fino a un aumento del 23% dell'infezione. Altre limitazioni includono quanto segue. I partecipanti potrebbero essere stati più cauti e concentrati sull'igiene rispetto alla popolazione generale; tuttavia, il tasso di infezione osservato era simile ai risultati di altri studi in Danimarca ( 26 , 30 ). La perdita al follow-up è stata del 19%, ma i risultati dell'imputazione multipla che tengono conto dei dati mancanti erano simili ai risultati principali. Inoltre, ci siamo basati sui risultati riportati dai pazienti sui test anticorpali domestici e non è stato possibile accecare l'intervento. Infine, uno studio controllato randomizzato fornisce prove di alto livello per gli effetti del trattamento, ma può essere soggetto a una ridotta validità esterna.

I nostri risultati suggeriscono che la raccomandazione di indossare una mascherina chirurgica quando fuori casa, tra gli altri, non ha ridotto, a livelli convenzionali di significatività statistica, l'incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 nei portatori di maschera in un contesto in cui l'allontanamento

sociale e altri aspetti della salute pubblica le misure erano in vigore, le raccomandazioni sulle maschere non erano tra quelle misure e l'uso comunitario delle maschere era raro. Tuttavia, i risultati sono stati inconcludenti e non possono escludere definitivamente una riduzione del 46% a un aumento del 23% dell'infezione dei portatori di maschere in tale contesto. È importante sottolineare che questo studio non ha affrontato gli effetti delle maschere come controllo della fonte o come protezione in contesti in cui il distanziamento sociale e altre misure di salute pubblica non sono in vigore.

La riduzione del rilascio di virus da persone infette nell'ambiente può essere il meccanismo per mitigare la trasmissione nelle comunità in cui l'uso della maschera è comune o obbligatorio, come osservato negli studi osservazionali. Pertanto, questi risultati non forniscono dati sull'efficacia dell'uso diffuso di maschere nella comunità nel ridurre le infezioni da SARS-CoV-2. Tuttavia, offrono prove sul grado di protezione che chi indossa la maschera può prevedere in un contesto in cui altri non indossano maschere e dove sono in vigore altre misure di salute pubblica, incluso l'allontanamento sociale. I risultati suggeriscono anche che le persone non dovrebbero abbandonare altre misure di sicurezza COVID-19 indipendentemente dall'uso delle maschere. Mentre attendiamo dati aggiuntivi per informare le raccomandazioni sulla maschera, le comunità devono bilanciare la gravità di COVID-19, [45](#) ).

---

## Commenti

**20 commenti**