



SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
SEZIONE REGIONE LOMBARDIA

Vademecum per la cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2

Edizione 3.0
3 novembre 2020



SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali



Coordinamento redazionale	
Emanuele Focà	Malattie Infettive, Brescia
Diego Ripamonti	Malattie Infettive, Bergamo
Marco Rizzi	Malattie Infettive, Bergamo
Gruppo di Lavoro	
Paolo Bonfanti	Malattie Infettive, Monza
Raffaele Bruno	Malattie Infettive, Pavia
Salvatore Casari	Malattie Infettive, Mantova
Francesco Castelli	Malattie Infettive, Brescia
Antonella D'Arminio Monforte	Malattie Infettive, Milano SS. Paolo e Carlo
Fabio Franzetti	Malattie Infettive, Busto Arsizio
Massimo Galli	Malattie Infettive, Milano Sacco
Andrea Gori	Malattie Infettive, Milano Policlinico
Paolo Grossi	Malattie Infettive, Varese
Adriano Lazzarin	Malattie Infettive, Milano San Raffaele
Angelo Pan	Malattie Infettive, Cremona
Stefania Piconi	Malattie Infettive, Lecco
Massimo Puoti	Malattie Infettive, Milano Niguarda
Luigi Pusterla	Malattie Infettive, Como
Angelo Regazzetti	Malattie Infettive, Lodi
Giuliano Rizzardini	Malattie Infettive, Milano Sacco
Paolo Viganò	Malattie Infettive, Legnano



Introduzione

Nella prima fase dell'emergenza pandemica da COVID-19 gli infettivologi lombardi hanno concordato un approccio condiviso alla terapia della malattia da SARS-CoV-2 che si è concretizzato in due successivi documenti emessi dalla sezione lombarda della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali: le "Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19" emesse il 1° marzo 2020 e il successivo aggiornamento "Vademecum per la cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2" del 13 marzo 2020. Si è trattato di documenti preparati in piena emergenza, sulla base di assai scarsi dati e limitatissimi riferimenti di letteratura, con l'intento di offrire a tutti i clinici coinvolti una base comune di riferimento contenente alcune indicazioni operative essenziali, con la consapevolezza dell'ampio margine di incertezza all'epoca esistente e del rischio implicito in un approccio non "evidence-based".

Negli scorsi mesi le conoscenze su COVID-19 sono molto migliorate: i tempi sono ampiamente maturi per un approccio più solido, che faccia riferimento alle evidenze scientifiche; trattamenti di non provata efficacia e sicurezza dovrebbero essere adottati, preferibilmente, nell'ambito di studi clinici.

Gli infettivologi lombardi hanno pertanto ritenuto opportuno predisporre un nuovo documento sintetico sulla terapia medica di COVID-19, ritenendo che possa essere utile a tutti i professionisti che sono e saranno impegnati nella nuova fase pandemica, nei reparti di Malattie Infettive, negli altri reparti ospedalieri e sul territorio.

Terapia antivirale

Le attuali evidenze scientifiche, derivanti dall'impiego sperimentale di diverse molecole, hanno confermato l'efficacia clinica solo di un farmaco, remdesivir che è attivo sulla polimerasi dei coronavirus, in una categoria di pazienti ben definita. Il trattamento è indicato nei pazienti con diagnosi virologica accertata. L'inizio precoce della terapia antivirale ha mostrato di ridurre la necessità di ventilazione invasiva e la durata dell'ospedalizzazione in pazienti con polmonite da SARS-CoV-2, mentre non ha dimostrato vantaggi nei pazienti paucisintomatici, senza evidenza di polmonite, o in pazienti intubati per i quali non è stata osservata una riduzione della mortalità intraospedaliera dei pazienti trattati. Pertanto, l'impiego di questo farmaco, disponibile solo in formulazione endovenosa, è stato autorizzato dalle agenzie del farmaco statunitense ed europea solo per il trattamento della polmonite SARS-CoV-2 correlata, in pazienti con necessità di supporto di ossigeno.

In Europa remdesivir è autorizzato per il trattamento della polmonite da COVID-19 nei pazienti ospedalizzati, di peso >40 kg ed età >12 anni, che soddisfano tutte le condizioni sotto riportate; la distribuzione è curata da AIFA, su richiesta nominativa:

- polmonite
- esordio dei sintomi da meno di 10 giorni
- eGFR ≥ 30 mL/minuto
- ALT <5 volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento
- NON necessità di ventilazione non invasiva o ossigenoterapia ad alti flussi
- NON necessità di ventilazione meccanica

Terapia corticosteroidea

L'unica terapia farmacologica per la quale ad oggi è stato dimostrato un effetto di riduzione del mortalità intraospedaliera è quella corticosteroidea; il RECOVERY trial ha dimostrato, nei pazienti ospedalizzati con polmonite da SARS-CoV-2 in ossigenoterapia, una minore mortalità per il braccio in terapia con desametasone a 6 mg/die (per os oppure ev) per 10 giorni *versus* lo standard of care. Non si è osservato



invece alcun beneficio nei pazienti senza necessità di supporto di ossigeno alla randomizzazione, per i quali i dati non escludono un possibile effetto sfavorevole; sia le linee guide NIH che quelle IDSA sconsigliano uso di desametasone in soggetti che non necessitano di ossigenoterapia.

Il gruppo di lavoro si esprime a favore dell'impiego della terapia corticosteroidica nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2, con polmonite e con necessità di supporto di ossigeno, secondo lo schema posologico del studio Recovery; l'impiego di steroidi a dosaggi più elevati è stato ampiamente proposto e praticato per i pazienti con polmonite da COVID-19 di maggiore gravità, ed in particolare in caso di Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), ad esempio con l'impiego di desametasone sino a 20 mg/die o metilprednisolone sino a 1 mg/Kg.die: in proposito mancano dati conclusivi, e le decisioni in merito debbono essere prese dopo attenta valutazione dei singoli casi clinici.

In corso di terapia steroidea, a protezione del metabolismo osseo, si consiglia aggiunta di calcio citrato 500 mg al di e di colecalciferolo 25.000 UI a settimana. In tutti i casi è necessario attento monitoraggio del metabolismo glicidico.

Valutare l'eventuale necessità di décalage graduale, in relazione alla durata e posologia del trattamento.

L'indicazione all'impiego degli steroidi deve sempre essere attentamente valutata in relazione alla possibile presenza di controindicazioni.

Terapie sperimentali

Tra le diverse classi di farmaci che sono state proposte per la terapia di COVID-19, è stato in particolare indagato l'impiego come immunomodulatori di anticorpi monoclonali: tocilizumab, sarulimab, siltuximab, anakinra, eculizumab ed altri: le evidenze scientifiche al momento non sono tali da consentire di raccomandarne l'impiego al di fuori di studi clinici controllati.

L'impiego di plasma iperimmune è stato parimenti proposto per la terapia di COVID-19: anche in questo caso le evidenze scientifiche al momento non sono tali da consentire di raccomandarne l'impiego al di fuori di studi clinici controllati.

Numerosi altri farmaci sono attualmente oggetto di studi clinici, ma senza dati a favore tali da consentire di raccomandarne l'impiego al di fuori di studi clinici controllati.

Profilassi delle complicanze trombotiche

I pazienti ricoverati con infezione COVID-19 presentano un elevato rischio per eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda/Embolia Polmonare) in relazione alla malattia infettiva ed infiammatoria acuta e alla degenza prolungata. Tale condizione impone l'applicazione di rigorose misure di profilassi antitrombotica con farmaci ad uso parenterale (eparina a basso peso molecolare o eparina calcica).

In base agli studi osservazionali a nostra disposizione e in attesa dei risultati degli studi randomizzati tuttora in corso si raccomanda per i pazienti ricoverati con infezione COVID 19:

1. Tutti i pazienti devono ricevere una idonea profilassi antitrombotica con eparina a dosaggio utilizzato per la profilassi nel paziente ad alto rischio, ad eccezione dei pazienti con rischio emorragico molto elevato.
2. In caso di grave insufficienza renale è indicato il dosaggio dell'attività anti-Xa regolando la posologia per mantenere i livelli compresi tra 0.2-0.5 U/mL; in alternativa considerare l'uso di eparina non frazionata mantenendo un livello di aPTT ratio intorno a 1,5.



3. in caso di controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica (es., sanguinamento in atto, conta piastrinica $<25 \times 10^9/L$) utilizzare la compressione pneumatica intermittente
4. Qualora si ritenga clinicamente indicato l'uso di EBPM a posologia maggiore (es., enoxaparina 4000 U ogni 12 ore), si raccomanda che il paziente venga monitorato attentamente dal punto di vista clinico e laboratoristico (dosaggio anti-Xa)
5. Nel paziente con trombosi venosa e/o embolia polmonare in atto si consiglia trattamento con eparina a dosaggio terapeutico.
6. Controllo di PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina e D-dimero all'ingresso. Molti pazienti presentano alterazioni dei test di screening PT e/o aPTT; questo rilievo di per sé non rappresenta una controindicazione alla profilassi eparinica. In casi di particolare gravità si consiglia approfondimento diagnostico al fine di escludere coagulopatia da consumo.
7. Nel paziente in terapia anticoagulante orale (DOAC o AVK) all'ingresso, in caso di necessità di terapia intensiva respiratoria o farmacologica potenzialmente interferente (es., antiretrovirale od antibiotica), considerare il passaggio a terapia parenterale con EBPM a dosaggio terapeutico

Infine, per i pazienti domiciliari sintomatici per infezione acuta COVID-19 si raccomanda di valutare l'indicazione ad iniziare o proseguire la profilassi antitrombotica in relazione alla concomitante presenza dei seguenti fattori di rischio noti per tromboembolismo venoso: età >70 anni, BMI >30 , neoplasia, pregresso TEV.

Gastroprotezione

I pazienti con COVID-19 possono presentare plurimi fattori di rischio per ulcera da stress: in tutti i pazienti deve essere valutata attentamente l'eventuale indicazione a gastroprotezione in relazione alla presenza di fattori di rischio per "sanguinamento clinicamente significativo", tra i quali insufficienza respiratoria, coagulopatie, insufficienza renale acuta, ricovero in Terapia Intensiva.

Terapia antibatterica e per virus influenzali

La scelta di iniziare una terapia antibatterica (empirica o mirata) e/o con farmaci attivi nei confronti dei virus influenzali, deve essere effettuata **solo** in presenza di una ragionevole evidenza di infezione batterica o virale e secondo indicazioni cliniche e/o protocolli in uso.

Ossigenoterapia

L'esperienza clinica e i dati di letteratura hanno spesso dimostrato una dissociazione tra presentazione clinica e gravità del quadro radiologico e dell'ipossiemia, fondamentalmente dovuto al mantenimento di una buona compliance polmonare. I pazienti possono quindi andare incontro a un rapido peggioramento degli scambi respiratori e richiedono pertanto un attento e costante monitoraggio.

Il gruppo di lavoro raccomanda pertanto un attento monitoraggio della funzione respiratoria e l'inizio dell'ossigenoterapia in caso di SpO_2 periferica $< 94\%$.

Interazioni farmacologiche

Il gruppo di lavoro raccomanda massima attenzione alle possibili interazioni farmacologiche. A tal fine raccomanda di consultare il sito: <http://www.covid19-druginteractions.org/>



Riferimenti bibliografici e sitografici essenziali

1. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>.
2. WHO – World Health Organization: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>.
3. NIH – National Institutes of Health: <https://www.nih.gov/coronavirus>.
4. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-1578.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
6. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. *JAMA.* 2020;e2016349. doi:10.1001/jama.2020.16349.
7. McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.16337. doi:10.1001/jama.2020.16337.
8. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301.
9. Pan H, Peto R, Karim QA, et al; Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial result. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>.
10. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.16761. doi:10.1001/jama.2020.16761.
11. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 12]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1177. doi:10.1093/cid/ciaa1177.
12. Lennox JL. Methylprednisolone for COVID-19: Was Benjamin Rush prescient? [published online ahead of print, 2020 Aug 26]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1262. doi:10.1093/cid/ciaa1262.
13. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.16747. doi:10.1001/jama.2020.16747.
14. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
15. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.17021. doi:10.1001/jama.2020.17021.
16. Sterne JAC, Diaz J, Villar J, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. *Trials.* 2020;21(1):734. Published 2020 Aug 24. doi:10.1186/s13063-020-04641-3.



- 17.** Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2018;378(9):797-808. doi:10.1056/NEJMoa1705835.
- 18.** Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
- 19.** WHO Living Guidance. Corticosteroids for COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
- 20.** WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.17023. doi:10.1001/jama.2020.17023.
- 21.** Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.17022. doi:10.1001/jama.2020.17022.



Terapia medica per COVID-19 nei pazienti ospedalizzati (A) e a domicilio (B)

	Quando	Tipo di farmaco	Posologia giornaliera	Durata del trattamento	Tipologia pazienti
Terapia steroidea	se polmonite e necessità di ossigenoterapia	desametasone	6 mg/die ev o per os	10 giorni	A, B
Terapia antivirale	se polmonite, esordio dei sintomi da meno di 10 giorni, necessità di ossigenoterapia ma NON di ventilazione non invasiva/invasiva	remdesivir	200 mg ev 100 mg ev	1° giorno 2°-5° giorno	A
Terapia di supporto					
Terapia antipiretica	secondo necessità	Paracetamolo (o FANS)	1 gr per 4 die	quanto necessario	A, B
Ossigenoterapia	Se SpO ₂ periferica <94% o frequenza respiratoria >26 atti/minuto.			sino a risoluzione della insufficienza respiratoria	A, B
Terapia antimicrobica	a giudizio del clinico*	amoxicillina/clavulanato ± azitromicina	1 gr x 3/die + 500 mg/die	5 giorni	A, B
Profilassi anticoagulante	sempre, in assenza di controindicazioni, e se non già scoagulato	enoxaparina sottocute	4.000 UI/die (se peso >90 Kg: 4.000 Ux2/die)	sino a ripresa dell'attività fisica	A, (B)*

*vedi testo.