Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali
Sezione Regione Lazio

Raccomandazioni per la gestione clinica e terapeutica della COVID-19

Gruppo di Lavoro COVID-19 – SIMIT Lazio

Edizione n. 1 - 5 Maggio 2020

Gruppo di Lavoro COVID-19 – SIMIT Lazio

Massimo Andreoni	**Dipartimento Processi Assistenziali Integrati, Policlinico Tor Vergata, Università Tor Vergata, Roma**
Andrea Antinori	**UOC Immunodeficienze Virali, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Orlando Armignacco	**UOC Malattie Infettive, Ospedale Belcolle, ASL Viterbo**
Katia Casinelli	**UOC Malattie Infettive, Presidio Ospedaliero Frosinone-Alatri, ASL Frosinone**
Luciano Caterini	**UOC Malattie Infettive, Ospedale Belcolle, ASL Viterbo**
Roberto Cauda	**Clinica Malattie Infettive, Università Cattolica, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma**
Antonella Cingolani	**Clinica Malattie Infettive, UOC Emergenza COVID-II Columbus, Università Cattolica, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma**
Gabriella D'Ettorre	**Dipartimento Sanità Pubblica e Malattie Infettive, AOU Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma**
Gianpiero D'Offizi	**UOC Malattie Infettive Epatologia, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Massimo Fantoni	**Clinica Malattie Infettive, UOC Emergenza COVID-II Columbus, Università Cattolica, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma**
Enrico Girardi	**UOC Epidemiologia Clinica, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Miriam Lichtner	**UOC Malattie Infettive, Ospedale S.M. Goretti, Università Sapienza, Polo Pontino, Latina**
Mauro Marchili	**UOSD Malattie Infettive, Ospedale S. Camillo De Lellis, ASL Rieti**
Claudio Mastroianni	**Dipartimento Sanità Pubblica e Malattie Infettive, AOU Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma**
Rita Murri	**Clinica Malattie Infettive, UOC Emergenza COVID-II Columbus, Università Cattolica, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma**
Emanuele Nicastri	**UOC Malattie Infettive ad Alta Intensità di Cure ed Altamente Contagiose, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Fabrizio Palmieri	**UOC Malattie Infettive Apparto Respiratorio (MIAR), INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Nicola Petrosillo	**Dipartimento Clinico e di Ricerca delle Malattie Infettive, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Elena Rastrelli	**UOC Protetta di Malattie Infettive in Ambito Penitenziario, Ospedale Belcolle, ASL Viterbo**
Loredana Sarmati	**UOC Malattie Infettive, Dipartimento Processi Assistenziali Integrati, Policlinico Tor Vergata, Università Tor Vergata, Roma**

Comitato di Redazione

Andrea Antinori (Coordinatore redattori)	**UOC Immunodeficienze Virali, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Tommaso Ascoli Bartoli	**UOC Malattie Infettive ad Alta Intensità di Cure ed Altamente Contagiose, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Stefania Cicalini	**UOC Immunodeficienze Virali, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Antonella Cingolani	**Clinica Malattie Infettive, UOC Emergenza COVID-II Columbus, Università Cattolica, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma**
Roberta Gagliardini	**UOC Immunodeficienze Virali, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**

Luciana Lepore	**UOC Malattie Infettive ad Alta Intensità di Cure ed Altamente Contagiose, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Valentina Mazzotta	**UOC Immunodeficienze Virali, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Annalisa Mondi	**UOC Immunodeficienze Virali, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Rita Murri	**Clinica Malattie Infettive, UOC Emergenza COVID-II Columbus, Università Cattolica, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma**
Fabrizio Taglietti	**UOC Infezioni Sistemiche e dell'Immunodepresso, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Chiara Taibi	**UOC Malattie Infettive Epatologia, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Alessandra Vergori	**UOC Immunodeficienze Virali, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**

Consiglio Regionale SIMIT Lazio

Loredana Sarmati	**Presidente**
Gaetano Maffongelli	**Segretario**
Andrea Antinori	**Consigliere**
Maria Ciardi	**Consigliere**
Raffaella Marrocco	**Consigliere**
Rita Murri	**Consigliere**
Massimiliano Scuderi	**Consigliere**

Ringaziamenti (per il supporto alla stesura o la revisione dei contenuti)

Chiara Agrati	**Laboratorio di Immunologia Cellulare e Farmacologia, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Stefano Canitano	**UOC Diagnostica per Immagini, Ospedale S. Camillo De Lellis, ASL Rieti**
Maria Rosaria Capobianchi	**Laboratorio di Virologia, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Giuseppe Maria Corbo	**Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma**
Valerio De Stefano	**Istituto di Ematologia, Università Cattolica, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma**
Elisa Gremese	**Istituto di Reumatologia, Università Cattolica, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma**
Luisa Marchioni	**UOC Rianimazione, Terapia Intensiva e Sub-intensiva, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Vincenzo Puro	**Risk Manager, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Germano Scevola	**UOSD Radiologia Interventistica, Ospedale Sandro Pertini, ASL Roma 2**
Vincenzo Schininà	**Servizio di Radiologia, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**
Luciana Teofili	**Istituto di Ematologia, Università Cattolica, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma**
Francesco Vaia	**Direttore Sanitario, INMI L. Spallanzani IRCCS, Roma**

Introduzione

Il 9 gennaio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità" (OMS) ha dichiarato l'identificazione, da parte delle autorità sanitarie cinesi, di un nuovo coronavirus, ulteriormente classificato come SARS-CoV-2. Questo nuovo virus, emerso inizialmente nella città cinese di Wuhan nel dicembre 2019, ha portato a un'epidemia di malattie respiratorie umane (COVID-19), sia all'interno della Repubblica Popolare Cinese che in diversi altri Paesi del mondo.
Il 9 marzo 2020, l'OMS ha dichiarato la COVID-19 una pandemia globale. Attualmente l'Italia è il terzo Paese più colpito dall'infezione da SARS-CoV-2 dopo USA e Spagna. Il primo caso di infezione autoctona è stato confermato in Italia il 21 febbraio 2020 e fino al 5 maggio sono stati registrati in Italia 213.013 casi con 29.315 decessi.

Lo spettro di manifestazioni cliniche del COVID-19 va da infezioni del tratto respiratorio lievi e autolimitanti sino a forme severe di polmonite che possono rapidamente progredire verso il distress respiratorio acuto e la morte. Sinora, la patogenesi di COVID-19 non è stata completamente chiarita e, nonostante diversi tentativi con farmaci antivirali e altre strategie terapeutiche, ancora non ci sono evidenze forti a supporto di farmaci specifici che risultino efficaci contro l'infezione da SARS-COV-2.

Come principio generale va ribadito che COVID-19 è una malattia infettiva con profonde e rilevanti implicazioni multidisciplinari. La gestione infettivologica, che deve rimanere un caposaldo dell'impostazione clinico-assistenziale, va affiancata ed integrata dal contributo di altri specialisti, in particolare virologi, pneumologi, rianimatori e intensivisti, radiologi, emo-coagulazionisti, reumatologi e immunologi clinici, cardiologi, al fine di costruire un modello di gestione clinica integrato fondato sull'eccellenza e l'approccio multi-specialistico.

Le raccomandazioni descritte in questo documento si basano su evidenze cliniche molto limitate. Di conseguenza, devono essere considerate in larga parte come pareri di esperti, che possono essere modificate e aggiornate continuamente, in base ai dati della letteratura di recente produzione.

INDICE

1. Aspetti metodologici
    1. Identificazione ed analisi dei documenti per la revisione delle evidenze
    2. Qualità dell'evidenza
    3. Definizioni e livello di raccomandazione
2. Definizione di caso di COVID-19
    1. Caso sospetto
    2. Caso probabile
    3. Caso confermato
3. Gestione clinica basata sulla gravità del caso
    1. Infezione asintomatica o leggera, malattia non complicata
    2. Polmonite lieve
    3. Polmonite severa (ARDS mild)
    4. ARDS moderata e severa
4. Elenco dei quesiti clinici (*quesiti informali*)
5. Raccomandazioni
    1. Diagnosi di laboratorio e raccolta campioni
    2. Diagnosi radiologica
    3. Principi di terapia
    4. Terapia antivirale
    5. Terapia con altri farmaci ad azione antivirale
    6. Terapia immunologica e dell'iper-infiammazione
    7. Altre terapie: ossigenoterapia e supporto ventilatorio
    8. Altre terapie: farmaci anti-ipertensivi (ACE-I e ARB)
    9. Altre terapie: profilassi e terapia antitrombotica
    10. Altre terapie: plasma da soggetti convalescenti
    11. Gestione clinica e terapia domiciliare

Appendici

Tabella 1. Gestione clinica dei pazienti con COVID-19 secondo gravità clinica
Tabella 2. Profilassi e terapia delle complicanze trombo-emboliche nel COVID-19
Tabella 3. Modified Early Warning Score (MEWS)
Tabella 4. Criteri ARDS di Berlino (2012)
Tabella 5. Tisdale score per rischio di allungamento QT
Tabella 6. Padua score per rischio trombo-embolico
Tabella 7. Score ESC 2019 modificato per rischio trombo-embolico
Tabella 8. Controindicazioni e tossicità terapia antivirale e immunoterapia
Tabella 9. Criteri di gestione clinica domiciliare del COVID-19 da parte dei MMG
Tabella 10. Procedure di sanificazione di SARS-CoV-2 negli ambienti di radiologia e delle apparecchiature
Figura 1a, 1b e 1c. Algoritmo terapia nel COVID-19 in base alla gravità clinica
Figura 2. Algoritmo per la gestione del rischio cardio-aritmologico in corso di terapia di COVID-19

1. ASPETTI METODOLOGICI

1.1. DEFINIZIONE DEI QUESITI

Sono stati considerati in questo documento i principali problemi incontrati nella gestione clinica di COVID-19, formulati informalmente (*quesiti informali*). Per i prossimi aggiornamenti, rilasciati a cadenza settimanale, è prevista la formulazione secondo lo schema PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) per tutti i principali quesiti

1.2. IDENTIFICAZIONE ED ANALISI DEI DOCUMENTI PER LA REVISIONE DELLE EVIDENZE

L'analisi delle evidenze si è basata sulla revisione di: documenti di indirizzo (linee guida e documenti di consenso), documenti di sintesi (revisione sistematiche e/o meta-analisi), letteratura primaria e letteratura grigia.

Il reperimento dei documenti è avvenuto mediante consultazione della banca dati PUBMED, selezionando documenti pubblicati fino al 3 Maggio 2020 e relativamente alle pubblicazioni in italiano e inglese.

Sono stati inoltre consultati i siti web di Società Scientifiche, Organizzazioni Internazionali e nazionali, come pure la letteratura "grigia", quali pubblicazioni interne a organizzazioni e agenzie internazionali, i rapporti tecnici e di ricerca, i report di interim analysis dei clinical trial, i pre-print di articoli destinati successivamente a pubblicazione.

1.3. QUALITÀ DELL'EVIDENZA

La **qualità dell'evidenza** disponibile è stata classificata in modo analogo a quanto previsto dal metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), secondo il seguente framework**:**

- **Alta:** ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- **Moderata:** ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- **Bassa:** ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
- **Molto bassa:** la stima dell'effetto è molto incerta

L'evidenza derivata da trial clinici randomizzati e controllati è stata classificata alta in partenza, ma la valutazione della qualità è stata diminuita di livello in presenza di rischio di bias alto o molto alto**.**
L'evidenza derivata da altri studi è stata classificata come bassa in partenza, ma la valutazione della qualità è stata aumentata in presenza di elementi che possono aumentare la solidità delle conclusioni (ad esempio controllo nell'analisi di tutti i confondenti rilevanti)

1.4. DEFINIZIONI E LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte: i benefici sono chiaramente maggiori dei rischi (positiva) o viceversa (negativa);

Una raccomandazione forte comporta:

1.4.1. per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato;

1.4.2. per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato;

1.4.3. per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse

Raccomandazione debole: i benefici e i rischi si bilanciano o sono incerti.

Una raccomandazione debole (condizionale) comporta:

- per i clinici: devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i pazienti: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato;
- per i decisori: è necessario sviluppare una discussione e coinvolgere gli stakeholder.

2. DEFINIZIONE DI CASO DI COVID-19

Per la definizione di caso si rimanda alla Circolare del Ministero della salute 9 marzo 2020 http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73669&parte=1%20&serie=null), alla definizione di caso sospetto, probabile e confermato secondo gli European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) del 2 marzo 2020 (https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov), e alla definizione updated di WHO del 20 marzo 2020 (https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272502/retrieve).

Va evidenziato che l'attuale definizione non comprende totalmente tutte le condizioni potenzialmente alla base di casi sospetti, probabili ed accertati. In particolare, l'attuale fase dell'epidemia pone nuovi scenari non sempre classificabili all'interno dei parametri delle definizioni correnti. Questo vale soprattutto per i cosiddetti "casi grigi" (es. pazienti con quadro clinico e radiologico caratteristico ma con RT-PCR per SARS-CoV-2 da tampone NF/OF e da altri campioni biologici persistentemente negativa; pazienti con quadro clinico e radiologico caratteristico, RT-PCR per SARS-CoV-2 da tampone NF/OF e da altri campioni biologici persistentemente negativa e sierologia per SARS-CoV-2 positiva), che possono rientrare a rigore nella definizione di caso probabile.

Le raccomandazioni contenute nel presente documento vanno applicate sia ai casi confermati che ai casi probabili, laddove in questi ultimi la diagnosi sia stata revisionata da esperti del settore.

2.1. Caso sospetto di COVID 19 che richiede esecuzione di test diagnostico

1. Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria)
   e
   senza un'altra eziologia che spieghi completamente la presentazione clinica
   e
   storia dei viaggi/soggiorni nei paesi in cui è stata documentata una trasmissione locale* nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi

   OPPURE

2. Una persona con una qualsiasi infezione respiratoria acuta
   e
   che è stata a stretto contatto con un probabile o confermato caso di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi

OPPURE

3. Una persona con infezione respiratoria acuta grave (febbre e almeno un segno/sintomo di malattia respiratoria – es. tosse, difficoltà respiratoria)
   e
   che richieda il ricovero ospedaliero (SARI)
   e
   senza un'altra eziologia che spieghi completamente la presentazione clinica

   Nell'ambito dell'assistenza primaria o nel pronto soccorso ospedaliero, tutti i pazienti con sintomatologia di infezione respiratoria acuta devono essere considerati casi sospetti se in quell'area o nel Paese è stata segnalata trasmissione locale.

   *Secondo la classificazione dell'OMS, consultare i rapporti quotidiani sulla situazione relativa al COVID- 19 disponibili al seguente link:
   https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/

2.2. Caso probabile

Un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio o inconcludente utilizzando protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 presso i Laboratori di Riferimento Regionali individuati o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus.

2.3. Caso confermato

Un caso con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2, effettuata presso il laboratorio di riferimento nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) o da laboratori Regionali di Riferimento che rispondano ai criteri indicati in Allegato 3, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

3. GESTIONE CLINICA BASATA SULLA GRAVITÀ DEL CASO

3.1. Infezione asintomatica o leggera (Malattia non complicata)

3.1.1. *Quadro clinico*. I pazienti con infezione virale del tratto respiratorio superiore non complicata possono avere un decorso completamente asintomatico o presentare sintomi non specifici come febbre, malessere, tosse, faringodinia, congestione nasale, cefalea, mialgie, diarrea, anosmia, disgeusia. Gli anziani e gli immunosoppressi possono presentare sintomi atipici. Questi pazienti non hanno alcun segno di dispnea, disidratazione o sepsi.

Gli obiettivi principali della gestione clinica sono:

- Applicazione di rigorose misure di prevenzione dell'infezione
- Monitoraggio clinico, al fine di identificare precocemente i possibili segni di peggioramento clinico
- Nei pazienti con comorbidità o età > 70 anni può essere indicata l'inizio di una terapia antivirale, possibilmente all'interno di studi clinici.

3.1.2. *Setting assistenziale*

La maggior parte dei pazienti che presenta queste condizioni cliniche può essere gestita **a domicilio**, in regime di **isolamento fiduciario**.

Nei casi in cui sussista il dubbio sul migliore setting delle cure, è utile sottoporre il paziente alla valutazione della SpO_2 periferica a riposo con pulsossimetro digitale ed al "*walking test*". La saturazione a riposo ed il *walking test* permettono di valutare la funzionalità respiratoria basale e sotto sforzo. Il *walking test* si svolge facendo camminare il soggetto lungo una superficie piana per 6 minuti, oppure fino ad esaurimento delle energie o a segnali di superamento della capacità respiratoria o cardiovascolare (SpO_2, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, pressione arteriosa). Durante tutta la durata dell'esame, viene misurata la SpO_2 periferica del soggetto con un pulsossimetro digitale. Inoltre, l'operatore sanitario osserva l'eventuale comparsa di dispnea, tachipnea o grave affaticamento. Tutte le volte che il paziente ha necessità di fermarsi, vengono misurati i parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria).

Nel paziente che presenta desaturazione a riposo (SpO_2 <95%) o in corso di *walking test*, è indicato il ricovero in ambiente COVID.

Il *walking test* presenta alcune controindicazioni assolute e relative. Controindicazioni assolute sono un recente episodio di angina instabile o infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco, la dispnea a riposo, le tachiaritmie e qualsiasi aritmia grave. Altre controindicazioni sono l'angina stabile (la prova è sconsigliata in pazienti con COVID-19 e cardiopatia ischemica in generale) e l'ipertensione arteriosa grave (pressione sistolica > 180 mmHg o diastolica > 100 mmHg).

Il *walking test* può essere somministrato dal personale infermieristico adeguatamente preparato. E' importante, qualora si decida di avvalersi di tale procedura per l'algoritmo decisionale nei pazienti con COVID-19, predisporre un'area dedicata all'interno del pronto

soccorso e un adeguato numero di operatori sanitari addestrati all'esecuzione ed interpretazione del test.
Un'indicazione al ricovero ospedaliero, è rappresentata dal riscontro di MEWS >1.

Gestione domiciliare: criteri di attuazione e standard operativi

- Garanzia della possibilità di mantenere le norme di isolamento domiciliare (vedi disposizioni WHO).
- Garantire un contatto telefonico quotidiano con un operatore sanitario addestrato, che avrà il ruolo di accertarsi dell'evoluzione delle condizioni cliniche del paziente.
- Mantenere l'isolamento domiciliare per 14 giorni e fino alla completa guarigione del paziente; alla fine delle 2 settimane, andrà confermata l'avvenuta clearance virale, ottenendo la negatività di almeno 2 test virologici (SARS-CoV-2 RT-PCR), effettuati su campioni di tampone naso-faringeo raccolti consecutivamente, a distanza di almeno 24-72 ore l'uno dall'altro.
- Limitare il più possibile il numero di *caregivers* incaricati di assistere il paziente affetto da COVID-19 (se possibile, un solo *caregiver*).
- Il *caregiver* dovrà essere un individuo in buona salute, che non presenti nessuna delle caratteristiche a rischio per lo sviluppo di malattia grave (descritte nel paragrafo precedente).
- Il *caregiver* dovrà essere istruito all'autovalutazione dei sintomi ed all'isolamento e immediata comunicazione all'autorità sanitaria, in caso di comparsa degli stessi.
- Ove si decida di iniziare, in questo tipo di pazienti, una terapia antivirale a domicilio, va considerato l'inclusione del paziente preferenzialmente all'interno di studi clinici controllati.

3.2. Polmonite lieve. Paziente con sintomi respiratori e/o sistemici e quadro clinico stabile (corrispondente a punteggio di deterioramento clinico MEWS 1-2)

3.2.1. *Quadro clinico*

- Febbre (> 38˚C), prostrazione, astenia grave e/o tosse persistente
- Segni clinici e radiologici di coinvolgimento polmonare
- SpO_2 >94% in aria ambiente
- PaO_2/FiO_2 >300

Gli obiettivi principali della gestione clinica sono, oltre a quelli indicati per i pazienti asintomatici:

- Uno stretto monitoraggio delle condizioni cliniche e dei dati analitici
- Una strategia volta ad accelerare la clearance virale, attraverso l'uso di farmaci antivirali o ad azione antivirale sperimentali potenzialmente efficaci
- Un intervento precoce sulla cascata infiammatoria e citochinica

Sia l'utilizzo di farmaci antivirali/ad azione antivirale sia quello di farmaci modulati la risposta infiammatoria devono essere effettuati, di preferenza, nell'ambito di studi clinici controllati.

3.2.2. *Setting assistenziale*

Accesso diretto presso reparto COVID o COVID-Hospital (senza passare da PS o DEA), unità appositamente dedicate e adeguatamente predisposte ed attrezzate a garantire il mantenimento delle misure di isolamento previste. Mantenimento delle misure descritte per il paziente ricoverato per COVID-19 non complicata, ma a rischio di deterioramento clinico

3.3. Polmonite severa (o mild Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Paziente con sintomi respiratori e/o sistemici, clinicamente instabile (corrispondente a un punteggio di deterioramento clinico MEWS 3-4)

3.3.1. *Quadro clinico*

- Febbre (> 38˚C), prostrazione, astenia grave e/o tosse persistente
- Frequenza respiratoria >30 atti/minuto
- Grave distress respiratorio
- SpO_2 <93% in aria ambiente
- >200 mmHg PaO_2/FiO_2 <300 mmHg

Gli obiettivi principali della gestione clinica sono, oltre a quelli indicati per i pazienti asintomatici e con polmonite lieve sono:

- stretto monitoraggio dei parametri vitali della funzionalità respiratoria
- gestione dell'ossigenoterapia convenzionale e della ventilazione non invasiva
- rapido riconoscimento e gestione del peggioramento della dinamica respiratoria con necessità di IOT

3.3.2. *Setting assistenziale*

Unità COVID per Acuti – Terapia Sub-intensiva, dotate delle adeguate strumentazioni e competenze per la gestione dell'ossigenoterapia nel paziente grave e della ventilazione non invasiva, nonché dell'adeguata struttura e preparazione del personale, necessarie per gestire pazienti gravi in regime di isolamento combinato. In considerazione dell'elevato numero di casi di insufficienza respiratoria associata a COVID-19, è necessario predisporre un'adeguata quantità di presidi per l'applicazione di "*high-flow nasal oxygen*", "*continuous positive airway pressure*" (cPAP) e ventilazione non invasiva (NIV), tali da garantire la massima sicurezza per i pazienti e per gli operatori sanitari. È inoltre necessario fornire una rapida ed efficace formazione sui principi, le indicazioni e la gestione delle procedure citate, rivolta al personale medico ed infermieristico operante all'interno dei reparti COVID-19.

3.4. ARDS moderata e severa. Paziente critico con grave insufficienza respiratoria (corrispondente a un punteggio di deterioramento clinico MEWS >4)

3.4.1. *Quadro clinico.*

Paziente affetto da una malattia molto grave, dovuta ad una grave insufficienza respiratoria o ad una grave compromissione di altre funzioni vitali. Sono presenti:

- ARDS
- Insufficienza respiratoria grave
- Ipotensione – Shock
- Insufficienza multiorgano (MOF)

3.4.2. Definizione e stadio ARDS

- ARDS lieve: 200 mmHg < PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg (con PEEP o CPAP ≥5 cmH2O, o non ventilato)
- ARDS moderato: 100 mmHg < PaO2/FiO2 ≤200 mmHg con PEEP ≥5 cmH2O, o non ventilato)
- ARDS gravi: PaO2/FiO2 ≤ 100 mmHg con PEEP ≥5 cmH2O, o non ventilato)

Quando la PaO2 non è disponibile, SpO2/FiO2 ≤315 suggerisce la presenza di ARDS (anche in pazienti non ventilati)

Gli obiettivi principali in questa fase sono, insieme alle procedure descritte per il paziente instabile:

- Supporto vitale e monitoraggio intensivo
- Rapido riconoscimento e gestione immediata delle complicazioni
- Ricerca attiva di una diagnosi aggiuntiva o alternativa
- Uso di farmaci volti a ridurre l'impatto della risposta infiammatoria

3.4.3. *Setting assistenziale:*

Unità di Terapia Intensiva con possibilità di garantire le misure di isolamento previste, oltre alle misure precauzionali specifiche del paziente affetto da COVID-19, trattato con ventilazione meccanica invasiva [ad esempio l'uso di Powered Air Purifying Respirator (PAPR) in caso di ventilazione in unità di terapia intensiva].

Possibile gestione in reparti in grado di garantire supporto e monitoraggio di tipo "sub-intensivo" (per esempio in ambito pneumologico) per pazienti affetti da ARDS lieve (200 < P/F < 300 mmHg), trattati con NIV, che non presentino altre indicazioni alla ventilazione meccanica invasiva o al supporto intensivo delle funzioni vitali. Nel caso venga adottata questa soluzione, sarà necessario garantire la presenza di personale in grado di procedere tempestivamente alla intubazione endotracheale ed alla ventilazione meccanica invasiva.

4. ELENCO DEI QUESITI CLINICI (QUESITI INFORMALI)

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO E MONITORAGGIO

1. Qual è il test standard di diagnosi virologica nei pazienti con COVID-19?
2. E' raccomandato l'utilizzo di altri campioni diagnostici (feci, espettorato, BAL) per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 mediante RT-PCR?
3. E' raccomandato l'utilizzo della sierologia per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2?
4. Quali esami virologici sono indicati nel monitoraggio della COVID-19?
5. E' raccomandata una diagnostica microbiologica supplementare nel COVID-19?
6. E' raccomandato il monitoraggio del COVID-19 mediante marcatori infiammatori e pro-coagulativi (linfociti, PCR, LDH, d-dimero, ferritina, fibrinogeno)
7. E' raccomandato il monitoraggio del COVID-19 mediante il dosaggio di citochine plasmatiche (IL-6 e altre citochine)?

DIAGNOSTICA RADIOLOGICA

8. Qual è l'esame radiologico standard per diagnosi ed il monitoraggio della polmonite da COVID-19?
9. E' raccomandato l'utilizzo di TC torace con mezzo di contrasto nel COVID-19?
10. Sono raccomandati gli esami radiologici di I livello (eco toracica/radiografia torace) nella diagnosi e nel monitoraggio di polmonite da COVID-19?

PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA FARMACOLOGICA

11. Quali sono le evidenze a supporto della terapia farmacologica (terapia antivirale e immunoterapia) nel COVID-19, e le stesse evidenze sono sufficienti per raccomandare tali fermaci per l'uso clinico al di fuori di studi controllati?

TERAPIA ANTIVIRALE

12. Quale terapia antivirale (remdesivir, inibitori delle proteasi di HIV, favipiravir, interferoni di tipo 1) è da considerare raccomandata nel COVID-19?
13. Le associazioni di antivirali e farmaci ad attività antivirale sono raccomandate nel COVID-19 ?
14. Qual è il timing più appropriato dell'inizio della terapia antivirale nel COVID-19?

TERAPIA CON FARMACI AD ATTIVITÀ ANTIVIRALE

15. Sono raccomandati altri farmaci ad attività antivirale (clorochina o idrossiclorochina, azitromicina, ivermectina) nel COVID-19?
16. Le associazioni di antivirali e farmaci ad attività antivirale sono raccomandate nel COVID-19 ?
17. Qual è il timing più appropriato dell'inizio della terapia con farmaci ad attività antivirale nel COVID-19?

TERAPIA IMMUNOLOGICA E DELL'IPER-INFIAMMAZIONE

18. I farmaci bloccanti il recettore dell'IL-6 (tocilizumab, sarilumab) sono da considerare raccomandati nel COVID-19?
19. Sono raccomandati altri farmaci inibitori della iper-infiammazione (anakinra, canakinumab, baricitinib, ruxolitinib) nel COVID-19?
20. Qual è il timing più appropriato dell'inizio della terapia antagonista dell'iper-infiammazione nel COVID-19?
21. I corticosteroidi sono da considerare raccomandati nel COVID-19?

ALTRE TERAPIE: OSSIGENOTERAPIA E SUPPORTO VENTILATORIO

22. Quali sono i principi di gestione del supporto ventilatorio raccomandati nel COVID-19?
23. Quando è indicato nel COVID-19 l'inizio dell'ossigenoterapia supplementare?
24. Qual'è il target ottimale di ossigenazione da mantenere nell'insufficienza respiratoria in corso di COVID-19?
25. Qual è il possibile utilizzo della ventilazione non-invasiva nel COVID-19 e come la stessa va monitorata?

ALTRE TERAPIE: FARMACI ANTI-IPERTENSIVI

26. Esistono farmaci anti-ipertensivi raccomandati o controindicati nel COVID-19?

ALTRE TERAPIE: PROFILASSI E TERAPIA ANTI-TROMBOTICA

27. E' raccomandata la profilassi anti-trombotica e la terapia anti-trombotica nel COVID-19?
28. E' raccomandato un dosaggio di EBPM superiore al normale dosaggio profilattico nei pazienti con COVID-19?
29. E' raccomandato un dosaggio differente di EBPM in profilassi sulla base della severità del quadro clinico?
30. Per quanto tempo è raccomandato proseguire la profilassi anti-trombotica dopo la risoluzione della fase acuta di COVID-19?
31. E' raccomandato modificare la profilassi antitrombotica al momento della diagnosi di COVID-19 per pazienti che assumono cronicamente anticoagulanti orali?

ALTRE TERAPIE: PLASMA DA SOGGETTI CONVALESCENTI

32. E' raccomandata l'infusione di plasma da soggetti convalescenti nel COVID-19?

5. RACCOMANDAZIONI

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO E MONITORAGGIO – QUESITI INFORMALI

- Qual è il test standard di diagnosi virologica nei pazienti con COVID-19?
- E' raccomandato l'utilizzo di altri campioni diagnostici (feci, espettorato, BAL) per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 mediante RT-PCR?
- E' raccomandato l'utilizzo della sierologia per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2?
- Quali esami virologici sono indicati nel monitoraggio della COVID-19?
- E' raccomandata una diagnostica microbiologica supplementare nel COVID-19?
- E' raccomandato il monitoraggio del COVID-19 mediante marcatori infiammatori e pro-coagulativi (linfociti, PCR, LDH, d-dimero, ferritina, fibrinogeno)
- E' raccomandato il monitoraggio del COVID-19 mediante il dosaggio di citochine plasmatiche (IL-6 e altre citochine)?

5.1. DIAGNOSTICA DI LABORATORIO E RACCOLTA CAMPIONI - STATEMENT

- **Il test diagnostico standard per la diagnosi di infezione da SARS-Cov-2 è la ricerca di RNA virale dal tampone combinato naso-faringeo (TNF) e orofaringeo (TOF) mediante RT-PCR (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)**
- **Il test RT-PCR da campioni respiratori profondi (espettorato, espettorato indotto, aspirato tracheale, BAL) va considerato un'alternativa al test su TNF/TOF, e può essere utilizzato nei casi sospetti o probabili di infezione da SARS-CoV-2 con TNF o TOF negativo (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza moderata)**
- **Nella decisione di prelevare campioni respiratori profondi va tenuto conto della necessità di evitare, per quanto possibile, le procedure di aerosolizzazione per motivi di sicurezza degli operatori sanitari (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza moderata)**
- **Il test RT-PCR da campione di feci non può essere considerato al momento uno standard diagnostico per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa); può essere consigliato nei casi controversi a TNF/TOF negativo (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **I test sierologici per la ricerca di anticorpi anti-SARS-CoV-2 (IgM, IgG, IgA) sono da considerare al momento solo complementari alla diagnosi in RT-PCR nei casi dubbi e non rappresentano uno standard diagnostico e vanno eseguiti solo a distanza di almeno 10 gg dall'esordio dei sintomi (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa)**
- **Il monitoraggio virologico dell'infezione da SARS-Cov-2 è raccomandato, in particolare in corso di terapia antivirale. L'esame valido per il monitoraggio virologico è la RT-PCR da TNF/TOF, e in alternativa, da campioni respiratori profondi (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**

- **Il monitoraggio virologico con RT-PCR da TNF/TOF è raccomandato fino alla negatività di due tamponi consecutivi a distanza di 24-72 ore per la definizione di guarigione virologica (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza moderata)**
- **La diagnostica microbiologica supplementare da campioni respiratori (PCR multiplex da TNF, antigene urinario di *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*) ed esami microbiologici da altri campioni (emocolture per germi aerobi e anaerobi) esami sierologici (Anticorpi anti-Mycoplasma pneumoniae), altri esami sierologici per escludere altre comorbilità infettive croniche (anti-HIV, HBsAg, anti-HBc, Quantiferon TB) vanno considerati come esami complementari nella gestione clinica (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **L'uso di emogasanalisi arteriosa (EGA) nel COVID-19 è raccomandato per l'inquadramanto della severità della forma clinica e per la gestione del supporto ventilatorio (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa)**
- **Il monitoraggio clinico del COVID-19 mediante marcatori infiammatori e pro-coagulativi (conta linfociti, proteina C-reattiva, LDH, d-dimero, ferritina, fibrinogeno) è da considerare raccomandato (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)**
- **Il monitoraggio clinico del COVID-19 mediante marcatori immunologici (IL-6, IL-1, interferon-γ) non è da considerare al momento raccomandato se non all'interno di studi clinici (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa)**

RAZIONALE E SINTESI DELLE EVIDENZE

L'esecuzione di TOF e/o TNF è una tecnica efficace, rapida, non invasiva e sicura per ottenere campioni di secrezioni respiratorie adeguati per la ricerca di SARS-CoV-2 con tecniche molecolari (RT-PCR) [1]. Secondo quanto riportato dalla letteratura recente, il TOF è la tecnica di campionamento che è stata più frequentemente utilizzata in Cina durante l'epidemia di COVID-19 [2-3], sebbene la metodica appaia caratterizzata da una sensibilità inferiore rispetto a quella del TNF. Una percentuale consistente di falsi negativi è stata descritta con entrambe le metodiche, probabilmente legata a basse cariche virali o ad errori nella raccolta e/o nel trasporto dei campioni; pertanto, la combinazione di TNF + TOF è spesso utilizzata al fine di aumentare la sensibilità del test diagnostico. La coltura virale non è raccomandata per la diagnosi di COVID-19, in considerazione della necessità di operare ad alti livelli di biosicurezza (BSL 3), del ritardo nella risposta e della assenza di dati di correlazione clinica. La disponibilità completa del genoma di SARS-CoV-2 ha permesso un precoce sviluppo di tecniche di identificazione molecolare: la RT-PCR, in particolare, è il test più utile per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2; deve essere in grado di identificare almeno due diversi *target* virali per limitare gli errori legati alla possibile cross-reattività con altri coronavirus endemici e il potenziale "*drift*" genetico del virus [4].

Nonostante SARS-CoV-2 sia in grado di colonizzare le alte vie respiratorie, recenti dati di letteratura hanno mostrato che i campioni rappresentativi delle strutture più profonde potrebbero individuare con maggiore precisione la replicazione virale in corso di infezione. In particolare, l'espettorato appare essere un valido campione diagnostico rappresentativo delle basse vie aeree e potrebbe superare in accuratezza TNF e TOF. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato una maggiore persistenza del virus in

campioni di espettorato. Alla luce di questi dati, i campioni respiratori profondi (espettorato, espettorato indotto, aspirato tracheale, BAL) rappresentano valide alternative diagnostiche per COVID-19, soprattutto per i casi dubbi (ad esempio pazienti con forte sospetto clinico/radiologico e TNF/TOF negativi) e/o nei pazienti sottoposti a procedura di intubazione endotracheale [5].

Tutte le procedure di raccolta di campioni biologici sia da alte che da basse vie respiratorie, espongono l'operatore a un rischio di esposizione. Le metodiche di campionamento basate sull'esecuzione di tamponi possono infatti stimolare il riflesso della tosse o indurre starnuti, mentre le procedure per la raccolta di campioni respiratori profondi sono gravate da un rischio ancora maggiore, sia per la possibilità di generare aerosol che per la invasività delle stesse. L'esecuzione di procedure invasive va pertanto riservata a specifiche situazioni e non può essere raccomandata come indagine diagnostica standard [6].

Benché l'evidenza di SARS-CoV-2 in campioni extra-respiratori non abbia ancora un correlato definitivo in termini di trasmissione dell'infezione e di patogenesi, un'elevata carica virale è stata osservata nelle feci di diversi pazienti affetti da COVID-19. In alcuni casi, la persistenza del virus nelle feci è stata osservata fino a tre settimane dopo l'esordio clinico, anche tra pazienti in cui la sintomatologia era risolta [7]. Dati ancora non pubblicati sembrano però ridimensionare tale fenomeno e evidenziare la positività del tampone rettale solo in presenza di replicazione virale in altri siti biologici. Pertanto la ricerca di SARS-CoV-2 tramite RT-PCR su tampone rettale, pur potendo teoricamente rappresentare un valido ausilio diagnostico in casi complessi, va limitata su singola valutazione caso per caso.

Dai dati attualmente a disposizione, si ritiene che gli anticorpi specifici contro SARS-CoV-2 (IgM e IgG) si sviluppino tra i 6 e i 15 giorni dall'esordio clinico. Attualmente non sono stati validati test sierologici per la ricerca di anticorpi anti-SARS-CoV-2 e l'elevata somiglianza nucleotidica con altri coronavirus ne aumenta il rischio di cross-reattività. Pertanto, i dati sierologici vanno interpretati con cautela, non hanno un ruolo di primo piano nella gestione clinica (ma solo nella diagnosi di casi COVID-19 in fase avanzata di malattia) e hanno una rilevanza reale solo ai fini di studi di sorveglianza epidemiologica, in particolare per determinare l'immunità degli operatori sanitari, e di altre categorie di popolazione. Inoltre, non sono ad oggi disponibili determinanti di protezione che permettano interpretazioni basate su evidenza scientifica circa il rischio di reinfezione, la esistenza di immunità transitoria, e/o la eventuale durata di immunità protettiva [1].

Il modello teorico ad oggi proposto per la progressione di COVID-19 identifica tre fasi di malattia, talvolta con un certo grado di sovrapposizione: una fase iniziale viremica, una fase di risposta infiammatoria indotta dall'effetto citopatico del virus ed una terza fase caratterizzata da una risposta infiammatoria incontrollata, nonostante una replicazione virale scarsa o del tutto assente [8]. Considerando tale decorso clinico-fisiopatologico, sono state proposte diverse strategie terapeutiche da mettere in atto durante l'evoluzione della malattia. In particolare, l'uso di farmaci ad azione antivirale potrebbe essere maggiormente giustificato nelle fasi iniziali di malattia ed essere meno utile nelle fasi caratterizzate da una ridotta replicazione del virus. Pertanto, il monitoraggio dell'infezione mediante l'utilizzo di RT-PCR su campioni rappresentativi delle basse e/o alte vie aeree, potrebbe fornire un valido ausilio a supporto delle decisioni terapeutiche.

Dai casi descritti in letteratura dall'inizio dell'epidemia in Cina, si evince come la carica virale nelle

secrezioni respiratorie tenda a fluttuare nel corso dell'infezione. Pertanto, la ripetizione dei tamponi in caso di negatività, permette di aumentare la sensibilità del test, riducendo il numero di falsi negativi. E' pertanto pratica comune nelle aree in cui vengono utilizzati criteri virologici per stabilire la non contagiosità, confermare la negativizzazione con un secondo tampone effettuato a distanza di almeno 24-72 ore [9]. Ciononostante, sono stati descritti in letteratura casi di nuova positività dopo due risultati negativi consecutivi. E' comunque essenziale sottolineare che l'identificazione molecolare mediante RT-PCR non è in grado di stabilire l'effettiva contagiosità del soggetto.

Considerata la sovrapposizione sia in termini di quadro clinico che di stagionalità, delle diverse infezioni dell'apparato respiratorio, solo una diagnostica microbiologica completa e basata sul giudizio clinico consente un corretto management dei casi sintomatici, anche in corso di epidemia. Nei casi di infezione respiratoria acuta grave, è essenziale la precoce identificazione dei possibili patogeni respiratori coinvolti, al fine di mettere in atto strategie terapeutiche mirate e di garantire misure adeguate di "*infection control".* Tali affermazioni sono valide sia per i casi sospetti che per quelli confermati di COVID-19. Infatti, un numero sempre maggiore di casi di co-infezione con altri patogeni respiratori è riportato dalla letteratura internazionale. Va inoltre ricordato come l'esperienza derivata dalla gestione clinica di altre infezioni virali dell'apparato respiratorio, permetta di ipotizzare un possibile ruolo delle sovrainfezioni e/o delle coinfezioni in alcuni casi di polmonite da COVID-19 [9].

Diverse alterazioni nei valori dei comuni esami ematochimici, emocromocitometrici e coagulativi, sono state descritte in corso di COVID-19, in particolare a carico dei linfociti e di PCR, LDH, ferritina e fibrinogeno e D-dimero. Il dosaggio di tali marcatori è pertanto utile sia per facilitare l'orientamento diagnostico sia in fase di monitoraggio clinico, per identificare i pazienti maggiormente a rischio di *outcome* sfavorevole e/o di particolari complicanze (fenomeni trombotici e/o tromboembolici).

L'evidenza raccolta sinora suggerisce che un sottogruppo di pazienti affetti da forme gravi di COVID-19 svilupperebbe una sindrome caratterizzata da iperattivazione infiammatoria (tempesta citochinica) [10]. Diverse interleuchine sembrerebbero coinvolte, tra cui IL-6, IL-1, IFN-γ, TNF-α. Basandosi su tale osservazione, diverse strategie terapeutiche sono state ipotizzate per il trattamento della fase iper-infiammatoria e delle sue complicanze (insufficienza respiratoria, shock cardiocircolatorio e disfunzione multiorgano) [11]. Il dosaggio di particolari citochine circolanti non costituisce attualmente una pratica standardizzata e non è supportato da evidenze forti. Tuttavia, il riscontro di alterazione nella concentrazione delle diverse molecole potrebbe essere utile nel guidare l'utilizzo di specifici trattamenti con anticorpi monoclonali e nel valutarne l'efficacia [12].

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, et al. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. J Clin Microbiol. 2020 Apr 3. pii: JCM.00512-20. doi: 10.1128/JCM.00512-20. [Epub ahead of print]
2. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. pii: ciaa345. doi: 10.1093/cid/ciaa345. [Epub ahead of print]
3. Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. J Med Virol. 2020 Mar 26. doi: 10.1002/jmv.25786. [Epub ahead of print]
4. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1. [Epub ahead of print]

5. Chan JF, Yip CC, To KK, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. J Clin Microbiol. 2020 Mar 4. pii: JCM.00310-20. doi: 10.1128/JCM.00310-20. [Epub ahead of print]
6. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020 Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x. [Epub ahead of print]
7. Chen C, Gao G, Xu Y, al. SARS-CoV-2-Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19. Ann Intern Med. 2020 Mar 30. doi: 10.7326/M20-0991. [Epub ahead of print]
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19, 8 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020.
10. Davis MD, Walsh BK, Sittig SE, et al. AARC clinical practice guideline: blood gas analysis and hemoximetry: 2013. Respir Care. 2013 Oct;58(10):1694-703.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4.
12. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, et al. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. JACC: Basic to Translational Science. 2020 Apr 10.
13. Ding Q, Lu P, Fan Y, et al. The clinical characteristics of pneumonia patients co-infected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. Journal of Medical Virology. 2020 Mar 20.

DIAGNOSTICA RADIOLOGICA – QUESITI INFORMALI

- Qual è l'esame radiologico standard per diagnosi ed il monitoraggio della polmonite da COVID-19?
- E' raccomandato l'utilizzo di TC torace con mezzo di contrasto nel COVID-19?
- Sono raccomandati gli esami radiologici di I livello (eco toracica/radiografia torace) nella diagnosi e nel monitoraggio di polmonite da COVID-19?

5.2. DIAGNOSTICA RADIOLOGICA – STATEMENT

- **La radiografia del torace, pur con dei limiti di specificità, consente, in ospedali non dedicati COVID, un primo inquadramento dei pazienti, soprattutto in pronto soccorso, e può indirizzare la diagnosi differenziale verso altre possibili patologie diverse dal COVID-19. Risulta tuttavia poco sensibile nella diagnosi precoce di COVID-19. Al letto del paziente, nei ricoverati in degenza e in terapia intensiva, può essere uno strumento di monitoraggio della polmonite (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
  La TC del torace senza mezzo di contrasto (HRCT) ha un'elevata sensibilità (60-98%), ed è il gold standard per la diagnosi, la stadiazione e il monitoraggio della polmonite interstiziale; è utile nei casi con tampone positivo o negativo e con RX negativo ma clinica positiva e per un bilancio preciso di estensione di malattia; (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)
- **La TC torace con mezzo di contrasto è raccomandata nel COVID-19 solo nel sospetto di trombo-embolia polmonare, in caso di peggioramento del quadro respiratorio o in presenza**

di un aumento marcato (≥6 volte i valori massimi normali) dei valori di d-dimero (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa)

- **L'ecografia toracica eseguita dai rianimatori e pneumologi al letto del paziente, può rappresentare uno strumento di monitoraggio anche per valutare l'efficacia delle manovre di prono-supinazione, pur con i limiti della metodica (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa).**

RAZIONALE E SINTESI DELLE EVIDENZE

La sensibilità e la specificità della TC torace senza mezzo di contrasto (HRCT) variano dal 60% al 98% e dal 25% al 53%, rispettivamente [1-5]. Tale variabilità è dovuta prevalentemente alla natura retrospettiva degli studi attualmente pubblicati. Il valore predittivo positivo e negativo di questa metodica nell' ambito dell'infezione da COVID- 19, sono stimati al 92% e 42% rispettivamente, in un contesto di elevata probabilità pre-test, intesa come elevata prevalenza di RT-PCR positive per SARS-CoV-2 su tampone nasofaringeo (>85%) [6]. Il relativo basso valore predittivo negativo suggerisce che tale metodica potrebbe non essere valida come strumento di screening, almeno nelle fasi precoci/subcliniche di malattia [5].

Numerosi studi hanno riscontrato aspetti peculiari, tra cui: opacità a vetro smerigliato (*ground glass opacities*, GGO) bilaterali, multilobari a distribuzione periferica e/o posteriore, prevalentemente localizzate nei lobi inferiori e meno frequentemente nel lobo medio destro, a morfologia rotondeggiante o ad aspetto di *crazy paving* [7-14]. L' utilizzo della TC nelle fasi intermedie di malattia ha dimostrato un incremento del numero e delle dimensioni delle GGO, progressiva trasformazione in consolidamenti multifocali, ispessimenti settali e aspetto di *crazy paving* [10].

La presenza di consolidamenti parenchimali associati alle GGO, come presentazione iniziale, è riscontrata in un minor numero di casi e per lo più in età avanzata, come dimostrato da uno studio in cui tali caratteristiche erano presenti in proporzione più elevata in pazienti di età >50 anni rispetto al gruppo dei pazienti più giovani (23% vs 45%; p>0.001) [15].

Ispessimenti settali, pleurici, bronchiectasie, coinvolgimento subpleurico, soffusione pleurica, pericardica, linfadenopatie, cavitazioni, *halo sign* e pneumotorace sono molto poco comuni e potenzialmente riscontrabili nelle fasi avanzate di malattia [14-17].

Pan *et al*, hanno identificato, in uno studio atto a valutare i cambiamenti dei reperti TC toracici in pazienti con COVID-19 dall' inizio dei sintomi alla guarigione, una fase definita come stadio dell'assorbimento (>14 giorni dall' inizio dei sintomi che può estendersi fino a 26 giorni) in cui l'infezione è controllata, i consolidamenti sono in gran parte riassorbiti e non è visibile l'aspetto a *crazy paving* a fronte della persistenza di estese GGO [18].

In sintesi, la TC torace è diventata fondamentale nel *workup* e nel *follow up* dell'infezione da SARS-CoV-2 ed è solitamente eseguita senza mezzo di contrasto. Tuttavia, i pazienti possono manifestare anche fenomeni tromboembolici, sia venosi che arteriosi, dovuti all'eccessiva infiammazione, attivazione piastrinica, disfunzione endoteliale e stasi [19]. La complicanza più temuta è il tromboembolismo polmonare e pertanto, in caso di incremento del D-dimero (≥6 volte i valori massimi normali) e/o improvviso deterioramento degli scambi respiratori con peggioramento clinico, la TC torace deve essere eseguita con mezzo di contrasto [20].

L'ecografia toracica è una metodica comunemente impiegata da rianimatori e pneumologi, ma è in grado di esplorare solo il 75% delle regioni toraciche (non le regioni sottoscapolari) e di identificare solo le alterazioni del tessuto polmonare che raggiungono la pleura; con tale limite i rilievi ecografici correlano con le alterazioni istopatologiche, infatti, in modelli sperimentali di ARDS, hanno dimostrato abilità nell' identificare lesioni polmonari prima dello sviluppo di ipossiemia [21]. Nelle polmoniti, le iniziali manifestazioni polmonari sono rappresentate da artefatti verticali, interstiziali, a distribuzione irregolare che successivamente si estendono a multiple aree della superficie polmonare. La ulteriore evoluzione in consolidamenti, con o senza broncogramma aereo e l'incremento dimensionale delle stesse indicano la progressione verso l'insufficienza respiratoria. Sulla base di queste evidenze teoriche e cliniche, il riscontro di simili reperti ecografici in patologie come ARDS e polmoniti da virus influenzali [21,22], suggeriscono una certa potenziale accuratezza diagnostica di questa metodica, rendendola uno strumento utile, soprattutto nel monitoraggio dei pazienti in terapia intensiva anche per valutare l'efficacia delle manovre di prono-supinazione [23-24].

L' RX standard del torace risulta poco sensibile nelle forme precoci e/o iniziali di infezione da COVID-19; uno studio di coorte retrospettivo su 64 pazienti con RT-PCR positiva per SARS-CoV-2 su tampone nasofaringeo, ha riscontrato una sensibilità del 69% (95% CI: 56-80%) e reperti comuni come consolidamenti e/o GGO bilaterali e periferiche [26]. Questo nonostante le densità delle GGO osservate in reperti TC siano spesso difficili da riscontrare all' Rx [26,27]. Ciò che più comunemente si riscontra con l'Rx sono opacità reticolari, ma queste opacità possono essere talvolta confluenti e diffuse tali da renderne l'attribuzione a COVID-19 notevolmente gravosa, soprattutto in un contesto a bassa probabilità pre-test (bassa prevalenza di RT-PCR positive su tamponi nasofaringei). Inoltre, la coalescenza delle opacità polmonari sembra verificarsi per lo più da 1 a 3 settimane dall' esordio dei sintomi [7,11]. Tuttavia, pur con i limiti di sensibilità, questa metodica consente, in regime d' urgenza ed in un contesto ad elevata prevalenza di positività di RT-PCR su tamponi nasofaringei, di inquadrare il paziente con sintomi respiratori e definire il successivo iter diagnostico-terapeutico [28].

La radiografia del torace è sicuramente utile nel monitoraggio dei pazienti ospedalizzati in degenza e in terapia intensiva, dal momento che può identificare, con pattern simili alla TC, opacità polmonari multifocali, espressione di un processo infiammatorio avanzato e diffuso che si traduce clinicamente in ARDS [27], o complicanze quali enfisema interstiziale/pneumotorace/pneumomediastino che si verificano per lo più in seguito alla raccomandata ventilazione meccanica non invasiva con elevate pressioni positive di fine espirazione (positive end-expiratory pressure, PEEP) [29], responsabili del noto effetto Macklin, causa di rotture alveolari già riportate in letteratura in corso di gravi polmoniti influenzali con insufficienza respiratoria acuta [30].

SANIFICAZIONE. La procedura di sanificazione segue le normali regole previste per un isolamento da contatto mediante detersione delle apparecchiature (Rx e TC) e della sala con ipoclorito di sodio allo 0,5%. Nei casi in cui tutti i pazienti esaminati siano accertati COVID-19 e non sospetti o comunque tra due pazienti COVID-19 consecutivi, in assenza di altra infezione trasmissibile per contatto, non è necessaria la sanificazione dopo ogni singolo esame. Qualora il paziente sia assistito da un punto di

vista ventilatorio con generazione di aerosol, si applicano le precauzioni dell'isolamento respiratorio con sospensione dell'attività della sala in relazione ai tempi di ricambio d'aria previsti nei singoli reparti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Rubin GD, Haramati LB, Kanne JP, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. Radiology. 2020 Apr 7:201365. doi: 10.1148/radiol.2020201365. [Epub ahead of print]
2. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020 Feb 26:200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642. [Epub ahead of print]
3. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *Radiology*. 2020;200432. doi:10.1148/radiol.2020200432
4. Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? Eur J Radiol. 2020 Mar 25;126:108961. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961. [Epub ahead of print]
5. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020 2:2
6. Wen Z, Chi Y, Zhang L, et al. Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 Chinese Subjects Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020 2:2
7. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. Radiology. 2020 Feb 20:200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463. [Epub ahead of print]
8. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Radiology. 2020 Apr;295(1):202-207.
9. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol. 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0. [Epub ahead of print]
10. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 14:1-7. doi: 10.2214/AJR.20.23034. [Epub ahead of print]
11. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 5:1-8. doi: 10.2214/AJR.20.22975. [Epub ahead of print]
12. Caruso D, Zerunian M, Polici M, al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. Radiology. 2020 Apr 3:201237. doi: 10.1148/radiol.2020201237. [Epub ahead of print]
13. Zhao D, Yao F, Wang L, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: ciaa247. doi: 10.1093/cid/ciaa247. [Epub ahead of print].
14. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. Eur Radiol. 2020;10.1007/s00330-020-06731-x. doi:10.1007/s00330-020-06731-x
15. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. Radiology. 2020;295(1):210–217. doi:10.1148/radiol.2020200274
16. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434.
17. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020;7(1):4. Published 2020 Feb 6. doi:10.1186/s40779-020-0233-6
18. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. Radiology. 2020;200370. doi:10.1148/radiol.2020200370
19. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. J Am Coll Cardiol. 2020;S0735-1097(20)35008-7. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
20. Rotzinger, D., Beigelman-Aubry C, Garnier C et al.Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. Thrombosis Research. 190. 58-59. 10.1016/j.thromres.2020.04.011

21. Bass CM, Sajed DR, Adedipe AA, West TE. Pulmonary ultrasound and pulse oximetry versus chest radiography and arterial blood gas analysis for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome: pilot study. Crit Care 2015; 19:282.

22. Testa A, Soldati G, Copetti R, et al. Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. Crit Care 2012; 16:R30.

23. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic? [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *J Ultrasound Med*. 2020;10.1002/jum.15284. doi:10.1002/jum.15284

24. FISM-SIUMB-SIRMI [2020]. Utilizzo della Diagnostica per Immagini nei pazienti Covid 19.

25. Revel MP, Parkar AP, Prosch H, et al. European society of radiology (ESR), and the European society of thoracic imaging (ESTI). COVID-19 Patients and the radiology department- advice from the European society of radiology (ESDR) and the European socieciety of thoracic imaging (ESTI). Eur Radiol. 2020 Apr 20 doi 10.1007/s00330-020-06865-y.

26. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients [published online ahead of print, 2019 Mar 27]. *Radiology*. 2019;201160. doi:10.1148/radiol.2020201160

27. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, et al. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. Clin Imaging. 2020;64:35-42. doi:10.1016/j.clinimag.2020.04.001

28. Neri E, Miel V, Coppola F, et al Use of CT and artificial intelligence in suspected or COVID 19 positive patients: statement of the Italian society of medical and interventional radiology. Radiol Med. 2020 Apr 29. Doi : 101007/s11547-020-01197-9. [Epub ahead of print].

29. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of critically ill Adults with COVID-19.JAMA Clinical Guideline Synopsis. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763879. Accessed March 26, 2020 2020.

30. Gou HH, Sweeney RT, Regula D. Fatal 2009 influenza a (H1N1) infection, complicated by acute respiratory distress syndrome and pulmonary interstitial emphysema. Radiographics 2010 Mar;30(2):327–33. https://doi.org/10.1148/rg.302095213.

31. ECDC. Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2. March 2020

32. INMI Lazzaro Spallanzani IRCCS. Istruzioni per l'esecuzione di esami di Radiologia Tradizionale e TC. https://www.sirm.org/wp-content/uploads/2020/03/procedure_covid19_spallanzani_versione2.pdf

33. SIRM. https://www.sirm.org/wp-content/uploads/2020/04/disinfezioneepuliziaTC.pdf

34. Goh Y, Chua W, Lee JKT, et al. Operational Strategies to Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Spread in Radiology: Experience From a Singapore Radiology Department After Severe Acute Respiratory Syndrome. J Am Coll Radiol. 2020 Apr 3. pii:S1546-1440(20)30306-9.

PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA FARMACOLOGICA – QUESITI INFORMALI

- Quali sono le evidenze a supporto della terapia farmacologica (terapia antivirale e immunoterapia) nel COVID-19, e le stesse evidenze sono sufficienti per raccomandare tali fermaci per l'uso clinico al di fuori di studi controllati?

5.3. PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA FARMACOLOGICA - STATEMENT

- **Sono disponibili al momento solo limitati risultati da studi controllati sia sulla terapia antivirale che sulla terapia immunomodulante che confermino l'efficacia di tali trattamenti nel COVID-19. Per tale motivo, l'impiego di questi farmaci dovrebbe ancora**

essere riservato prioritariamente all'interno di studi controllati che ne comprovino l'efficacia (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)

- **Laddove non siano disponibili studi clinici e nei pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione degli studi, l'uso clinico di tali farmaci nel COVID-19 può essere generalmente consigliato, in assenza di altra terapia efficace, sulla base di dati da studi in vitro, del razionale biologico, di evidenze indirette, di studi non controllati e di casi aneddotici (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**

RAZIONALE E SINTESI DELLE EVIDENZE

Allo stato attuale, l'utilizzo di tutta la terapia farmacologica nel COVID-19, in particolare terapia antivirale o con farmaci ad attività antivirale e immunoterapia, ma anche per altre terapie eziopatogenetiche (infusione di plasma da soggetti convalescenti) o di supporto (anti-trombotica), non è supportata da dati di evidenza robusti [1]. Mancano nella maggior parte dei casi studi controllati comparativi con lo standard-of-care e di tutti i principali confronti tra farmaci e strategie terapeutiche. La povertà degli studi rende difficilmente utilizzabili le revisioni sistematiche, e l'analisi dell'evidenza della letteratura secondo il metodo GRADE presenta frequenti e rilevanti rischi di bias, e una costante imprecisione e incertezza dei risultati, legate ai disegni di studio non randomizzati e alla scarsa numerosità delle casistiche [2]. Gran parte delle evidenze a supporto delle decisioni cliniche vengono da studi in vitro, da modelli patogenetici, da studi di intelligenza artificiale, da evidenze indirette da altre malattie virali (SARS, MERS), da studi non controllati e da casi aneddotici. Per tale motivo la forza delle raccomandazioni sulla terapia non può essere al momento di grado elevato, ma solo debole (condizionale), al di là della generica e sistematica raccomandazione ad inserire, per quanto possibile, i pazienti con COVID-19 all'interno di studi clinici controllati che avvalorino l'efficacia e la sicurezza di farmaci e strategie terapeutiche [2].

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019
- Bhimraj A, Morgan R L, Hirsch Shumaker A. et a. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published online April 13, 2020. Available at: www.idsociety.org/COVID19guidelines. Last access April 14, 2020.

TERAPIA ANTIVIRALE E CON FARMACI AD ATTIVITÀ ANTIVIRALE – QUESITI INFORMALI

- Quale terapia antivirale (remdesivir, inibitori delle proteasi di HIV, favipiravir, interferoni di tipo 1) è da considerare raccomandata nel COVID-19?
- Le associazioni di antivirali e farmaci ad attività antivirale sono raccomandate nel COVID-19 ?
- Qual è il timing più appropriato dell'inizio della terapia antivirale nel COVID-19?

5.4. TERAPIA ANTIVIRALE - STATEMENT

- **Sono disponibili al momento solo risultati limitati da studi controllati sulla terapia antivirale che confermino l'efficacia della stessa nel COVID-19. Per tale motivo, l'impiego degli antivirali dovrebbe essere riservato prioritariamente all'interno di studi controllati che ne comprovino l'efficacia (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)**
- **Vista la carica virale di SARS-CoV-2 più elevata all'esordio, la terapia antivirale potrebbe trovare la sua collocazione più idonea nelle fasi inziali del COVID-19, anche se mancano evidenze chiare di un'efficacia degli antivirali sulla clearance virale in vivo (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **Remdesivir, in uno studio randomizzato placebo-controllato, si è dimostrato efficace nell'abbreviare il tempo di guarigione di pazienti con COVID-19, senza però un chiaro beneficio sulla mortalità acuta. In un altro studio randomizzato in pazienti con COVID-19 severa, remedsivir non ha dimostrato benefici clinici evidenti rispetto al placebo, né un'effetto sulla clearance virologica, ma lo stesso studio presentava dei limiti di potenza statistica. In base a tali risultati l'uso di Remdesivir, laddove disponibile, è consigliato (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza alta)**
- **In uno studio controllato in cui remdesivir era utilizzato per due differenti durate di terapia (5 giorni e 10 giorni), non si sono osservate differenze di efficacia clinica. Per tale motivo, la durata del trattamento con remdesivir è raccomandato di 5 giorni (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza alta)**
- **Lopinavir/ritonavir, in uno studio randomizzato controllato contro SOC in pazienti con COVID-19 severa non ha mostrato un beneficio significativo sul tempo di guarigione e di clearance virologica. Pertanto, il suo utilizzo clinico nel COVID-19 è generalmente non raccomandato (raccomandazione forte/qualità dell'evidenza moderata)**
- **Nello stesso studio, lopinavir/ritonavir ha mostrato un beneficio clinico marginale e un miglioramento non significativo della sopravvivenza in una analisi post-hoc limitatamente ai casi con inizio precoce di terapia. Per tale motivo, lopinavir/ritonavir andrebbe utilizzato esclusivamente nei casi con COVID-19 che iniziano la terapia entro 12 giorni dall'esordio clinico, (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **Non esistono dati sull'utilizzo di darunavir/ritonavir o darunavir/cobicistat nel trattamento del COVID-19. L'impiego di tale farmaco può essere considerato solo in alternativa a lopinavir/ritonavir in caso di intolleranza o indisponibilità di tale farmaco (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza molto bassa)**
- **Favipiravir ha dimostrato una scarsa attività antivirale in vitro, e non sono ancora disponibili risultati da studi clinici da raccomandarne l'utilizzo al di fuori di studi controllati (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza molto bassa)**
- **Gli interferoni di tipo 1 (α e β) hanno dimostrato un'attività antivirale in vitro, e non sono disponibili risultati da studi clinici da raccomandarne l'utilizzo al di fuori di studi controllati (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa).**

Ad oggi non esiste terapia con efficacia comprovata per Covid-19 [1-2], ma la rapida espansione delle conoscenze soprattutto in ambito virologico riguardo Sars-Cov-2 ha fornito un numero considerevole di potenziali farmaci, in particolare in ambito virologico.

La carica virale di SARS-CoV-2 su tamponi oro-faringei è più elevata nella prima settimana dall'esordio dei sintomi, per poi declinare successivamente, come dimostra uno studio di Hong Kong condotto su pazienti ospedalizzati con infezione da Covid-19 accertata [3], in cui sono state valutate in maniera seriata le cariche virali su campioni prelevati da diversi siti corporei e analizzati mediante PCR quantitativa. Pertanto, sebbene non ci siano per ora evidenze chiare di un'efficacia degli antivirali sulla clearance virale, la terapia antivirale troverebbe la sua collocazione più idonea nelle fasi inziali della COVID-19,

Il remdesivir, farmaco antivirale ad ampio spettro, ha attività in vitro verso numerosi virus a RNA tra cui Ebola, Marburg, MERS-CoV, virus respiratorio sinciziale, Nipah, Hendra e SARS-CoV-2 ed agisce determinando la prematura interruzione del trascritto di RNA virologica [4-6]. Il farmaco non è al momento approvato da FDA e pertanto è possibile sono l'utilizzo all'interno di usi compassionevoli o trial clinici. Una *case series* recente di 53 pazienti con polmonite severa da Covid-19, di cui il 64% in ventilazione invasiva, che hanno ricevuto remdesivir all'interno di un programma di uso compassionevole, ha mostrato un miglioramento clinico nel 68% dei pazienti, dopo un follow up mediano di 18 giorni e una mortalità del 13% (18% in pazienti sottoposti a ventilazione invasiva e 5% in pazienti con supporto di ossigeno non invasivo). Remdesivir ha mostrato un buon profilo di sicurezza, gli eventi avversi più comuni sono stati aumento degli enzimi epatici, diarrea, rash, alterazione della funzionalità renale ed ipotensione. Solo l'8% dei pazienti ha interrotto il farmaco prematuramente [7].

Sono al momento disponibili i risultati preliminari di tre studi controllati con remdesivir nel COVID-19 [8-9,11]. Nel primo studio promosso del'NIH (ACTT), 440 pazienti con COVID-19 di differente gravità, sono stati randomizzati a ricevere ramdesivir, 200 mg ev il primo giorno, seguito da 100 mg ev/die per un totale di 10 giorni (n=220) o placebo (n=220). I dati preliminari hanno dimostrato, nei pazienti trattati con remdesivir, una probabilità di guarigione superiore del 31% rispetto al placebo (P<0.001), con un tempo mediano di guarigione di 11 giorni in remdesivir rispetto a 15 giorni nel gruppo placebo [8]. Nello stesso studio la mortalità a 28 giorni è risultata pari all'8% nel gruppo remdesivir e 11.6% nel gruppo placebo (P=0.059) [8]. In un altro studio condotto in Cina, remdesivir è stato confrontato, in un disegno randomizzato placebo-controllato (2:1). Lo studio prevedeva l'arruolamento di 453 pazienti con COVID-19 severa, ma alla fine dello studio, per limiti di reclutamento legati alla riduzione dei casi in Cina, i soggetti arruolati erano solo 237 (158 assegnati al gruppo remdesivir e 79 al placebo). Il tempo al miglioramento clinico risultava del non significativamente diverso tra remdesivir e placebo (HR 1.23; 9%%CI 0.87-1.75), e non si osservava nessuna differenza nel tempo di clearance virologica tra i due bracci di studio [9]. Il disegno di studio originario avrebbe consentito di evidenziare un HR di 1.40, traducibile in una differenza nelle mediane di miglioramento clinico tra 15 giorni (remdesivir) e 21 giorni (placebo) [10]. Il numero di arruolati inferiore rispetto al numero atteso, ha condizionato un'insufficiente potenza di studio (stimata al 58% contro l'80% della potenza prevista), che rende di difficile valutazione i risultati dello studio [10]. Remdesivir è stato utilizzato in un ulteriore studio randomizzato in cui 397 pazienti con COVID-19 severa erano randomizzati a ricevere il farmaco per due

differenti periodi di trattamento (5 giorni vs 10 giorni). Lo studio ha dimostrato che i pazienti che avevano ricevuto il farmaco per una durata di 10 giorni avevano un miglioramento clinico simile a quelli che avevano ricevuto il farmaco per 5 giorni (OR 0.75 [95% CI 0.51 – 1.12] al giorno 14) [11].
Lopinavir/ritonavir ha dimostrato un'attività antivirale in vitro contro i beta-coronavirus come SARS-CoV-1 e MERS-CoV, inibendo la 3-chymotrypsin-like proteasi [12-13]. I primi dati pubblicati dell'impiego di Lopinavir/ritonavir per Covid-19 in vivo sono studi osservazionali retrospettivi e non controllati, da cui è pertanto difficile dedurre informazioni certe sull'efficacia, ma numerosi trial clinici randomizzati sono in corso. Un trial randomizzato condotto in pazienti ospedalizzati con infezione da Covid-19 lieve o moderata non ha mostrato differenze nel confronto tra lopinavir/ritonavir, arbidol e lo *standard of care*, ma lo studio presenta dei limiti molto rilevanti in relazione al piccolo campione e alla bassa potenza statistica [14]. Un altro trial invece, pubblicato recentemente da Cao et al. e condotto in Cina, ha randomizzato 199 pazienti ospedalizzati con malattia da Covid-19 severa a trattamento con lopinavir/ritonavir in aggiunta allo *standard of care* o a trattamento unicamente *standard of care* per una durata di 14 giorni. Il tempo al miglioramento clinico, definito come decremento di due punti in una scala ordinale di 7 categorie o dimissione dall'ospedale, è risultato essere simile nei due gruppi (16 giorni [IQR 13-17] vs 16 giorni [IQR, 15-17]; hazard ratio, 1.31 [95% CI, 0.95-1.85]; P = 0.09). Inoltre, non sono state osservate differenze significative in termini di clearance virale (ad esempio, a 14 giorni il 55.2% vs 57.1% dei campioni di tratto respiratorio risultava ancora positivo per SARS-COV-2) né in termini di mortalità a 28 giorni (19.2% vs 25.0%; differenza −5.8% [95% IC, −17.3%; 5.7%]) [15]. Tuttavia, in una analisi post hoc includente solo i pazienti trattati entro 12 giorni dall'esordio dei sintomi, si è osservato un recupero clinico più rapido (16 giorni vs 17) ed una ridotta mortalità (19 % vs 27) [15]. Il 14% dei pazienti ha interrotto la terapia con LPV/r per eventi avversi, soprattutto gastrointestinali. Come è noto infatti dall'impiego di tale farmaco in HIV, è da considerare il rischio di danno epatico, pancreatite, eruzioni cutanee anche severe, prolungamento dell'intervallo QT e le potenziali multiple interazioni dovute all'inibizione di CYP3A [16]. In ogni caso, lo studio randomizzato di lopinavir/ritonavir [15] all'analisi di qualità secondo GRADE ha mostrato un rischio di bias serio, ed elevata imprecisione e incertezza dei risultati [1]. Le NIH Guidelines ritengono che la farmacodinamica di lopinavir/ritonavir non ne supporti l'utilizzo clinico nel COVID-19 e, sulla base dei dati negativi degli studi clinici, ne sconsigliano l'uso [17]. Tuttavia, nello stesso studio randomizzato, in un'analisi post hoc che includeva solo i pazienti trattati entro 12 giorni dall'esordio dei sintomi, si è osservato un recupero clinico più rapido (16 giorni vs 17) ed una ridotta mortalità (19 % vs 27) nei soggetti con COVID-19 severa che assumevano lopinavir/ritonavir [15]. Per tale motivi, questo Gruppo di lavoro ritiene che allo stato attuale l'utilizzo di lopinavr/ritonavir non debba essere raccomandato in tutti i pazienti con COVID-19, e ne consiglia l'uso, con un grado di raccomandazione debole, solo nei casi in cui la terapia sia iniziata <12 giorni dall'esordio clinico.
In merito a darunavir/ritonavir o darunavir/cobicistat, dati in vitro hanno mostrato un'attività enzimatica contro il virus SARS-COV-2, ma mancano dati clinici in vivo e studi controllati sono in corso; pertanto l'utilizzo di darunavir con booster può essere considerato in alternativa a lopinavir/ritonavir in caso di intolleranza o indisponibilità di tale farmaco.

Il favipiravir, farmaco antivirale orale ad ampio spettro che si trasforma nel profarmaco favipiravir nucleoside trifosfato (favipiravir-RTP, M6), inibisce competitivamente la RNA virale RNA dipendente del virus [18]. Al momento i dati preclinici e clinici su Covid-19 sono scarsi. In uno studio randomizzato dove favipiravir è stato posto a confronto con arbidol, è stata osservata una differenza statisticamente significativa in termini di recupero clinico solo nei pazienti con infezione da Covid-19 moderata (71.4% favipiravir vs 55.9% arbidol, P = 0.019), ma non in coloro con infezione severa e nell'intera popolazione di studio [19]. In uno studio non randomizzato in cui favipiravir è stato comparato a lopinavir/ritonavir, entrambi combinati a IFN-α per aerosol nel COVID-19, una clearance virologica più breve è stata osservata nel gruppo trattato con favipiravir rispetto al gruppo di controllo (mediana (IQR), 4 (2.5–9) giorni verso 11 (8–13) giorni). I pazienti nel gruppo con favipiravir mostravano anche un miglioramento significativo alla TC del torace (tasso di miglioramento 91.43% verso 62.22%) e tale significatività si manteneva anche dopo controllo nell'analisi multivariata [20]. Gli interferoni di tipo 1 (α e β) hanno dimostrato un'attività antivirale in vitro e sono al momento in valutazione in un trial clinico per il trattamento di Mers-CoV [21]. I dati in vitro suggeriscono che Sars-CoV-2 potrebbe essere ancor più sensibile al trattamento con interferoni di tipo 1 rispetto agli altri coronavirus, ma al momento non sono disponibili risultati da studi clinici da raccomandarne l'utilizzo al di fuori di studi controllati.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Bhimraj A, Morgan R L, Hirsch Shumaker A. et a. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published online April 13, 2020. Available at: www.idsociety.org/COVID19guidelines. Last access April 14, 2020.
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019
3. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1. [Epub ahead of print]
4. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271.
5. Choy KT, Yin-Lam Wong A, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res. 2020 Apr 3:104786. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786. [Epub ahead of print]
6. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 6:105933. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933. [Epub ahead of print].
7. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 April 10. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016 [Epub ahead of print]
8. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19
9. 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; April 29, 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
10. Norrie JD. Remdesivir for COVID-19: challenges of underpowered studies. Lancet 2020; April 29, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31023-0.
11. Results From Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients With Severe COVID-19. https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19

12. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol. 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25729. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32104907.

13. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2018 Jan 30;19(1):81. doi: 10.1186/s13063-017-2427-0.

14. Li Y, Xie Z, Lin W et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). oi: https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984

15. Cao B, Wang Y, Wen D,et al. Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32187464; PubMed Central PMCID: PMC7121492.

16. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. Int J Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30132-6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.013. [Epub ahead of print]

17. Gulick RM, Clifford Lane H, Masur H, et al. National Institute of Health (NIH) COVID-19 Guidelines (April, 2020). https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/

18. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012

19. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. MedXriv pre-print doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432.

20. Q. Cai, M. Yang, D. Liu et al., Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study, Engineering, https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007

21. Sallard E, Lescure F, Yazdanpanah Y e tal. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. Antiviral Research. Volume 178, June 2020, 104791.

TERAPIA CON FARMACI AD ATTIVITÀ ANTIVIRALE – QUESITI INFORMALI

- Sono raccomandati altri farmaci ad attività antivirale (clorochina o idrossiclorochina, azitromicina, ivermectina) nel COVID-19?
- Le associazioni di antivirali e farmaci ad attività antivirale sono raccomandate nel COVID-19 ?
- Qual è il timing più appropriato dell'inizio della terapia con altri farmaci ad attività antivirale nel COVID-19?

5.5. TERAPIA CON ALTRI FARMACI AD ATTIVITÀ ANTIVIRALE - STATEMENT

- **Non sono disponibili al momento risultati da studi controllati sugli altri farmaci ad attività antivirale (clorochina, idrossiclorochina, azitromicina, ivermectina) che ne confermino l'efficacia nel trattamento nel COVID-19. Per tale motivo, l'impiego di questi farmaci dovrebbe essere riservato prioritariamente all'interno di studi controllati che ne comprovino l'efficacia (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)**
- **In analogia agli antivirali, gli altri farmaci ad attività antivirale dovrebbero essere impiegati nella fase più precoce di malattia (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**

- **Idrossiclorochina ha dimostrato attività in vitro contro SARS-CoV-2, ma è stata utilizzata nel COVID-19 prevalentemente in studi non controllati o in studi randomizzati di bassa qualità. Il suo impiego nel COVID-19 andrebbe quindi riservato prioritariamente all'interno di studi clinici controllati. In caso di non disponibilità di studi clinici e nei pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione degli studi, idrossiclorochina, sulla base del possibile beneficio clinico evidenziato, può essere consigliata per l'uso clinico, prioritariamente in pazienti in fase precoce di malattia (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **In alternativa alla idrossiclorochina, ma con minori dati clinici a supporto, può essere utilizzata la clorochina solfato, alla dose massima giornaliera di 500 mg (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza molto bassa). L'utilizzo di clorochina solfato a dosi più elevate è sconsigliato a causa di tossicità cardiaca (allungamento del QT all'elettrocardiogramma e rischio di aritmie ventricolari) (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)**
- **La combinazione di idrossiclorochina e inibitori delle proteasi anti-HIV non è stata utilizzata all'interno di studi clinici controllati. Viste le potenziali interazioni e il rischio di tossicità cardiaca (allungamento del QT all'elettrocardiogramma e rischio di aritmie ventricolari), tale combinazione andrebbe utilizzata solo all'interno di studi clinici controllati ed è sconsigliata per l'uso clinico corrente (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa)**
- **Azitromicina non ha dimostrato efficacia clinica nel COVID-19 se utilizzata in monoterapia e non deve quindi essere impiegata nel COVID-19 come singolo farmaco (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa).**
- **La combinazione di idrossiclorochina o clorochina solfato e azitromicina è stata utilizzata nel trattamento del COVID-19 in studi clinici non controllati in un numero limitato di pazienti, con un beneficio sulla clearance virologica rispetto alla idrossiclorochina in monoterapia non sufficientemente dimostrato. Anche in considerazione del rischio di tossicità cardiaca (allungamento del QT all'elettrocardiogramma e rischio di aritmie ventricolari) tale combinazione andrebbe utilizzata nel COVID-19 solo all'interno di studi clinici controllati ed è sconsigliata per l'uso clinico corrente (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)**
- **Ivermectina ha dimostrato un'attività in vitro contro SARS-CoV-2. Tuttavia non vi sono al momento studi clinici con tale farmaco nel COVID-19 e l'impiego della stessa andrebbe riservato unicamente all'interno di studi clinici controllati ed è sconsigliato per l'uso clinico corrente (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa)**

RAZIONALE E SINTESI DELLE EVIDENZE

Clorochina (CQ) e idrossiclorochina (HCQ) sono farmaci utilizzati per il trattamento della malaria, della amebiasi e di alcune malattie infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che CQ e HCQ hanno anche un effetto antivirale contro un ampio spettro di virus (HIV, Dengue, HCV, Chikungunya, Ebola, SARS-CoV e MERS-CoV) e sono in grado di bloccare l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule attraverso la glicosilazione dei recettori dell'ospite, la proteolisi e l'aumento del pH endosomiale [1]. CQ e HCQ hanno inoltre un effetto immunomodulante, riducendo la produzione citochinica e inibendo l'autofagia e l'attività lisosomiale nella cellula ospite [1]. Una maggiore efficacia *in vitro* di HCQ su SARS-CoV-2, con una potenza antivirale tre volte maggiore rispetto a CQ [2], e la minore tossicità rispetto a CQ, ha condotto alla scelta prevalente di HCQ per il trattamento dei pazienti con COVID-19.

Tuttavia, il beneficio clinico del trattamento con HCQ nella infezione da SARS-CoV-2 resta ancora da definire. In alcuni studi HCQ è associata a un beneficio clinico (tempo di sfebbramento, tempo di miglioramento radiologico, progressione di malattia), ma tali dati non sono confermati in tutti gli studi. Inoltre, gli studi osservazionali o randomizzati disponibili, riportano dati contrastanti circa l'associazione tra HCQ e clearance virologica. Più in generale, l'analisi secondo GRADE della letteratura attuale sull'uso di HCQ nel COVID-19 mostra gravi rischi di bias, grave imprecisione, ed elevata incertezza [3]. In tal senso, le piccole dimensioni e il serio rischio di bias legato ai limiti metodologici degli studi, non permettono di trarre conclusioni definitive. Inoltre importanti outcome clinici, quali la mortalità, il rischio di progressione verso l'ARDS o la necessità di ventilazione meccanica, non sono generalmente disponibili [3].

Alcuni studi, solo in parte controllati, documentano un effetto di HCQ sugli outcome clinici [4-6]. In uno studio randomizzato condotto su 62 pazienti ospedalizzati, i pazienti in terapia con HCQ 400 mg al giorno per 5 giorni sfebbravano più precocemente rispetto ai controlli (2.2 giorni versus 3.2 giorni, rispettivamente) e raggiungevano un "miglioramento" radiologico a 6 giorni in una maggiore percentuale di casi rispetto ai controlli (80.6% versus 54.8%, rispettivamente). Inoltre nessun paziente trattato con HCQ, a fronte del 13% nei controlli, andava incontro a una progressione clinica di malattia. Tutti i pazienti in studio avevano ricevuto farmaci antivirali non specificati e immunoglobuline come terapia standard [4]. In un altro studio randomizzato condotto su un più ampio numero di pazienti ospedalizzati, l'aggiunta di HCQ alla terapia standard alla dose di 1200 mg per 3 giorni, seguita da una dose di mantenimento di 800 mg al giorno (per una durata totale del trattamento di 2 settimane nei pazienti con malattia lieve/moderata e di 3 settimane nei pazienti con malattia grave) è stata associata a un significativo miglioramento della sintomatologia clinica, ma solo in una post-hoc analisi nel sottogruppo di pazienti in trattamento con HCQ che non assumevano altra terapia antivirale, sebbene con ampi limiti di confidenza (HR 8.83, 95%CI 1.09-71.3) [5]. D'altra parte, in un ulteriore studio randomizzato condotto su 30 pazienti con COVID-19, pubblicato su una rivista cinese, nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di miglioramento dei sintomi clinici nei pazienti in terapia con HCQ alla dose di 400 mg al giorno per 5 giorni rispetto ai controlli (86.7% versus 93.3%, rispettivamente, $p>0.05$) [6]. In una recente revisione sistematica che includeva 7 studi su HCQ nel COVID-19, per un totale di 1.358 pazienti analizzati, solo due studi mostravano un beneficio clinico associato alla HCQ. Il trattamento con HCQ risultava in un minor numero di casi con una progressione radiologica del quadro polmonare (OR 0.31, 0.11-0.9), anche se nessuna differenza veniva osservata per parametri clinici hard come la morte o il peggioramento clinico della malattia (OR 1.37, 1.37-21.97),

quando HCQ veniva comparata al trattamento standard [7]. Infine, in un recente studio osservazionale sulla mortalità acuta in Cina su pazienti critici con COVID-19 (ARDS severa, con PaO_2/FiO_2 <300 e necessità di ventilazione meccanica), condotto su 48 pazienti trattati con HCQ e 520 controlli, sono stati osservati 9/48 (19%) decessi tra i pazienti trattati con HCQ, e 238/520 (46%) decessi tra i controlli che non ricevevano HCQ, con un ridotto rischio di morte nei pazienti trattati con HCQ (RR 0.32;95%CI 0.16-0.62). Lo studio tuttavia, sia per il carattere osservazionale, che per il forte sbilanciamento tra casi e controlli e per il mancato controllo dei fattori di confondimento, risulta gravato da gravi rischi di bias [8].

Dati ancora più limitati e non conclusivi sono disponibili per la associazione di CQ o HCQ con azitromicina. In un'analisi retrospettiva condotta negli USA nell'ambito della coorte dei veterani su 368 pazienti maschi ospedalizzati per COVID-19, è stata valutata l'efficacia di HCQ, in associazione o meno all'azitromicina, sul rischio di mortalità e di necessità di ventilazione meccanica. Lo studio non ha dimostrato un vantaggio in termini di necessità di ventilazione meccanica nei pazienti trattati con HCQ con o senza azitromicina rispetto al gruppo di controllo ma, al contrario, ha riscontrato un maggior rischio di mortalità nei pazienti trattati con la sola HCQ rispetto ai pazienti trattati con la terapia standard di supporto. L' associazione tra il maggior rischio di mortalità e il trattamento con la sola HCQ persisteva anche dopo aggiustamento al *propensity score* che tiene conto della maggiore propensione del clinico al trattamento con HCQ nei casi considerati clinicamente più gravi [9].

A fronte dei limitati e non conclusivi dati di efficacia clinica, HCQ non ha mostrato effetti significativi e conclusivi sulla clearance virale, sia da sola che in combinazione con azitromicina. In uno studio non randomizzato condotto in Francia su 36 pazienti ospedalizzati, la somministrazione di HCQ al dosaggio di 600 mg al giorno per 10 giorni è stata associata ad un aumento significativo della clearance virologica rispetto ai pazienti non trattati. Il 70% (14/20) dei pazienti trattati presentava infatti negatività del tampone nasofaringeo al 6 giorno di trattamento rispetto al 12.5% (2/16) dei pazienti non trattati (p=0.001). Inoltre i pazienti in cui HCQ è stata co-somministrata con azitromicina, alla dose di 500 mg il primo giorno e quindi 250 mg al giorno per i quattro giorni successivi, hanno presentato una clearance virologica maggiore rispetto ai pazienti in terapia con la sola HCQ o non trattati (100% nei pazienti in terapia con HCQ e azitromicina, 57.5% nei pazienti in terapia con la sola HCQ, 12.5% nei pazienti non trattati, p<0.001) [10]. Viceversa, in un altro studio francese condotto su 11 pazienti ospedalizzati sottoposti a terapia con HCQ 600 mg al giorno per 10 giorni in associazione con azitromicina (500 mg il primo giorno e quindi 250 mg al giorno per 5 giorni complessivi di terapia), non è stata osservata alcuna differenza nella clearance virologica rispetto ai pazienti non trattati [11]. Inoltre, in uno studio randomizzato tra due differenti dosaggi di clorochina solfato, in cui in tutti i pazienti assumevano in combinazione azitromicina, è stata osservata la negativizzazione del tampone respiratorio dopo 4 giorni solo nel 22% dei pazienti trattati [12].

Anche da altri studi clinici condotti in Cina in pazienti con COVID-19, non emergono evidenti benefici sulla clearance virologica associati alla somministrazione di HCQ. In uno studio randomizzato l'aggiunta di HCQ alla terapia standard non è stata associata ad una maggior tasso di negativizzazione virologica né a 28 giorni (*outcome* primario) né ad intervalli temporali minori (*outcome* secondario) [5]. In un altro studio randomizzato, nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di negatività dei

tamponi faringei a 7 giorni nei pazienti trattati con HCQ rispetto ai controlli (86.7% versus 93.3%, rispettivamente, p>0.05) [6]. Nella stessa revisione sistematica che includeva 7 studi su HCQ nel COVID-19, per un totale di 1.358 pazienti, non è stato osservato nessun beneficio sulla clearance virale (OR 2.37, 0.13-44.53) quando HCQ era confrontata allo standard of care di controllo [7].

In merito ai dati di safety, in una revisione sistematica, una valutazione favorevole di safety veniva osservata in 5 studi con HCQ, senza differenze significative rispetto ai controlli, anche quando HCQ era associata ad azitromicina [7]. Tuttavia, due diversi studi osservazionali riportano un significativo incremento del QT nel 10% circa dei pazienti con COVID 19 trattati con HCQ, sottolineando il potenziale rischio di aritmia associato al trattamento [11-13]. Il rischio di allungamento dell'intervallo QT risulta più elevato quanto CQ o HCQ vengono combinate con azitromicina. A tale proposito, in uno studio randomizzato tra due differenti dosi di CQ (bassa dose=450 mg/die; alta dose=1200 mg), in cui tutti i pazienti ricevevano azitromicina in associazione alla CQ, è stato osservato un allungamento significativo dell'intervallo QT nei casi trattati con alta dose di clorochina solfato, senza nessun evidente beneficio sulla clearance virologica. La letalità acuta è risultata più di due volte superiore nel gruppo trattato con alta dose [12]. Sulla base delle evidenze disponibili, le linee guida IDSA raccomandano che HCQ venga utilizzata soltanto nel contesto di studi clinici, considerata l'incertezza circa i rischi/benefici sull'uso del farmaco [14]. Raccomandano inoltre che anche l'associazione HCQ/azitromicina venga utilizzata solo nel contesto di studi clinici, visto il potenziale effetto tossico cumulativo sulla conduzione cardiaca di tale combinazione [14].

Tra gli altri farmaci con attività antivirale, ivermectina ha dimostrato un'attività *in vitro* contro SARS-CoV-2, con una riduzione di circa 5000 volte la concentrazione del virus a 48 ore dall'esposizione al farmaco nelle colture cellulari [15]. Tuttavia non ci sono al momento studi clinici in cui il farmaco sia stato impiegato per il trattamento di pazienti con COVID-19.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019
2. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. in vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxycholoroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 /SARS-CoV-2). Clin Infect Dis.Published online March 9, 2020. Doi: 10.1093/cid/ciaa237
3. Bhimraj A, Morgan R L, Hirsch Shumaker A. et a. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published online April 13, 2020. Available at: www.idsociety.org/COVID19guidelines. Last access April 14, 2020.
4. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxycholoroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758.
5. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. medRxiv 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558.
6. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
7. Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al. Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Med Virol. 2020 Apr 16. doi: 10.1002/jmv.25898. [Epub ahead of print]
8. Yu B, Wang DW, Li C, et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 medRxiv 2020.04.27.20073379 [PMID:]

9. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxycholoroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. medRxiv 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920
10. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]
11. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Med Mal Infect. 2020 Mar 30. pii: S0399-077X (20)30085-8. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006. [Epub ahead of print] French.
12. Silva Borba MG, Fonseca Almeida F, Souza Sampaio V, et al. Effect of High vs LowDoses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020;3(4.23):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.885.
13. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with SARS-COV-2 infection treated with hydroxycholoroquine/azithromycin. medRxiv 2020 doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050.
14. Gulick RM, Clifford Lane H, Masur H, et al. National Institute of Health (NIH) COVID-19 Guidelines (April, 2020). https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/
15. Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020 Apr 3:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. [Epub ahead of print]

TERAPIA IMMUNOLOGICA E DELL'IPER-INFIAMMAZIONE – QUESITI INFORMALI

- I farmaci bloccanti il recettore dell'IL-6 (tocilizumab, sarilumab) sono da considerare raccomandati nel COVID-19?
- Sono raccomandati altri farmaci inibitori della iper-infiammazione (anakinra, canakinumab, baricitinib, ruxolitinib) nel COVID-19?
- Qual è il timing più appropriato dell'inizio della terapia antagonista dell'iper-infiammazione nel COVID-19?
- I corticosteroidi sono da considerare raccomandati nel COVID-19?

5.6. TERAPIA IMMUNOLOGICA E DELL'IPER-INFIAMMAZIONE - STATEMENT

- **Nei soggetti con COVID-19 si osserva un profilo citochinico simile a quello osservato nella linfoistiocitosi emofagocitica (HLH), caratterizzato da una sindrome iper-infiammatoria e da una iper-citochinemia fulminante a carattere fatale, che si associa in genere alla severità della malattia.**
- **Alla luce di tale base patogenetica, l'utilizzo di farmaci modulatori della risposta citochinica e infiammatoria nel COVID-19 andrebbe preferenzialmente destinato ai pazienti con evidenza di risposta iper-infiammatoria (un marcatore o più tra linfocitopenia, livelli elevati di D-dimero, ferritina, PCR e LDH) (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **Non sono disponibili al momento risultati da studi controllati sull'immunoterapia (anti-IL-6, anti-IL-1, JAK inhibitors) che confermino l'efficacia della stessa nel trattamento del**

COVID-19. Per tale motivo, l'impiego di questi farmaci dovrebbe essere riservato prioritariamente all'interno di studi controllati che ne comprovino l'efficacia (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)

- **In caso di non disponibilità di studi clinici e nei pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione degli studi, laddove sussista evidenza di iper-infiammazione, l'utilizzo di un farmaco antagonista del recettore di IL-6, quali tocilizumab o sarilumab per via endovenosa, o anti-IL-1β, quale canakinumab o antagonista del recettore di IL-1, quale anakinra, può essere consigliato in associazione alla terapia antivirale (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **Nei pazienti in cui un anti-IL-6 sia controindicato o inefficace, in presenza di una sindrome iper-infiammatoria da COVID-19, un JAK-inibitore, quale baricitinib o ruxolitinib per via orale, può essere consigliato (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **Alla luce della limitata evidenza a supporto dell'impiego di farmaci modulatori della risposta citochinica e infiammatoria nel COVID-19, non è altresì nota la finestra ottimale di impiego di tali farmaci. I risultati di apparente efficacia dell'immunoterapia di diversi casi aneddotici in fase avanzata, in concomitanza con il peggioramento della iper-infiammazione, fanno ritenere al momento più appropriato un timing di inizio in concomitanza con il deterioramento dei parametri respiratori, come si osserva nella polmonite severa/ARDS lieve (SpO_2 <93%; PaO_2/FiO_2 <300) (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa).**
- **L'utilizzo di tocilizumb e sarilumab per via sottocutanea, non ha al momento sufficienti dati a supporto nel trattamento della sindrome iper-infiammatoria in corso di COVID-19 e dovrebbe essere riservato alle forme polmonari non severe e prioritariamente all'interno di studi controllati (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **L'utilizzo di corticosteroidi nel COVID-19 rimane al momento argomento controverso, e l'uso di steroidi non dovrebbe essere applicato routinariamente ma può essere consigliato nelle forme di ARDS da lieve a severa (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza moderata)**
- **Nei pazienti con polmonite severa (ARDS lieve), in caso di controindicazioni all'immunoterapia, può essere consigliato l'impiego di terapia steroidea con dosaggio pari a metilprednisolone 0.5 mg/kg/die ev per 3-5 giorni e successivo *descalation* (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **In presenza di un quadro polmonare con *imaging* in rapido deterioramento (ARDS moderata o severa), una terapia steroidea con dosaggio pari a metilprednisolone 1.0 mg/kg/die ev per 3-5 giorni e successivo *descalation* può essere consigliata (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **Va comunque evidenziato che l'impiego di steroidi nelle fasi precoci non è supportato da sufficiente esperienza clinica e dovrebbe essere considerato prioritariamente all'interno di studi controllati (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**

RAZIONALE E SINTESI DELLE EVIDENZE

Un numero crescente di evidenze suggerisce che alla base delle forme severe e critiche di COVID-19 ci sia un'aberrante risposta immunitaria dell'ospite con un'eccessiva produzione di citochine pro-infiammatorie, il cosiddetto "storm citochinico", responsabile dell'infiammazione e dell'esteso e duraturo danno a carico del parenchima polmonare e degli altri organi [1]. Recenti studi hanno infatti dimostrato come livelli più elevati di citochine pro-infiammatorie quali interleuchina (IL)-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-10, fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF), interferone gamma (IFN-gamma), proteina inducibile (IP10), proteina chemoattrattante i monociti (MCP1), proteina infiammatoria 1a dei macrofagi (MIP1A) e fattore di necrosi tumorale α (TNFα) siano associati a quadri più severi di infezione da SARS-CoV2 [2,3]. Un profilo citochinico analogo, già riscontrato anche nelle infezioni severe da SARS-CoV e MERS [4,5], si ritrova nella linfoistiocitosi emofagocitica secondaria (sHLH), sindrome iperinfiammatoria con ipercitochinemia, spesso indotta da un trigger virale e caratterizzata da febbre, citopenia, iperferritinemia , coinvolgimento polmonare (ARDS) e a prognosi infausta [6]. A sostegno dell'ipotesi che la sindrome iperinfiammatoria sia alla base delle forme severe di COVID-19, diversi lavori hanno mostrato come elevati livelli dei principali marcatori di infiammazione e ipercoagulabilità quali PCR, ferritina, Ddimero, LDH, IL-6 siano associati alla severità e alla mortalità di COVID-19 [7,8]. Un altro parametro che risulta essere associato alle forme più severe di malattia è la marcata linfocitopenia con riduzione dei linfociti T helper, soppressori e regolatori e delle cellule NK [3].

Alla luce di tale base patogenetica, nei pazienti con malattia severa da COVID-19, è stato ipotizzato che l'utilizzo dei farmaci modulatori della risposta citochinica e infiammatoria, in associazione alla terapia antivirale, possa avere un importante ruolo terapeutico attraverso l'inibizione della risposta infiammatoria dell'ospite, responsabile delle più gravi complicanze polmonari (ARDS) e sistemiche (sindrome da risposta infiammatoria sistemica e/o insufficienza multiorgano) [9]. Tutti i pazienti con forme gravi da COVID-19 andrebbero pertanto screenati per gli indici di infiammazione in modo da selezionare il sottogruppo di pazienti con quadro di risposta iperinfiammatoria (ad esempio linfocitopenia, elevati livelli di Ddimero, ferritina, LDH, PCR) che potrebbero beneficiare maggiormente della terapia con farmaci immunomodulatori e che ne rappresentano quindi i candidati ideali [6].

La finestra ottimale di impiego per l'utilizzo dell'iimunoterapia non è chiara. Secondo la stadiazione della malattia ipotizzata da Siddiqi e Mehra la sindrome iperinfiammatoria sistemica interverrebbe, in una minoranza dei pazienti, in una fase avanzata della malattia (terzo stadio, severo) a distanza di diversi giorni dalla comparsa dei sintomi e sarebbe caratterizzata da un quadro clinico severo con insufficienza respiratoria e coinvolgimento sistemico multiorgano associato ad elevati indici infiammatori [10]. Inoltre, i casi aneddotici sull'utilizzo efficace dell'immunoterapia riportati in letteratura fanno riferimento all'utilizzo di tali farmaci in pazienti in fase avanzata di malattia con peggioramento del quadro respiratorio [11,12].

Il primo farmaco ad azione anticitochinica utilizzato in real-life nei pazienti con COVID-19 è stato l'anticorpo monoclonale anti-IL-6, tocilizumab. L'IL-6 sembrerebbe, infatti, giocare un ruolo chiave nella sindrome ipercitochinica ed è stato pertanto ipotizzato che la sua inibizione possa bloccare il processo infiammatorio sia a livello polmonare che sistemico migliorando la prognosi dei pazienti [9].

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro il recettore di membrana e solubile dell'IL-6 attualmente approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide e per la sindrome da rilascio di citochine (CIRS) indotta dai linfociti CAR-T (chimeric antigen receptor t cell) [13-15]. Tocilizumab è stato valutato, con una posologia simile a quella indicata per la CIRS, nel trattamento di pazienti con quadro severo o critico di COVID-19 in piccoli studi clinici prospettici o osservazionali e in casi aneddotici mostrando risultati promettenti [11,12,16]. In particolare, nello studio pilota condotto da Xu et al su un gruppo di 21 pazienti con COVID-19 severo, l'utilizzo di tocilizumab (400 mg in singola somministrazione endovenosa con eventuale seconda dose in caso di mancata risposta clinica), si è associato in tutti i pazienti alla risoluzione della febbre e al miglioramento della sintomatologia clinica e nella maggior parte di essi alla riduzione del supplemento di ossigeno (75%), al miglioramento del quadro radiologico (90.5%) e dei parametri laboratoristici (linfopenia 85% e PCR 84%) e alla riduzione dei tempi di degenza (90.5% dimesso dopo una mediana di 13.5 giorni) [11]. Nonostante tali promettenti risultati e l'introduzione del tocilizumab come opzione terapeutica per le forme severe e critiche nelle linee guida nazionali cinesi per la diagnosi e il trattamento di COVID-19 [17], la limitata numerosità e le caratteristiche degli studi clinici sinora disponibili non permette di trarre conclusioni definitive sull'utilizzo del farmaco. I trials clinici randomizzati (RCTs) attualmente in corso sul tocilizumab nel corso dell'infezione da SARS-COV-2 aiuteranno a chiarire l'efficacia e la sicurezza del farmaco, anche alla luce della limitata esperienza sull'uso di tocilizumab in corso di infezioni virali [18] e del potenziale aumento di rischio di infezioni associati all'utilizzo di farmaci anti IL-6 [19].

Sarilumab è un altro anticorpo monoclonale umano rincombinante diretto verso il recettore solubile e legato alla membrana di IL-6. È attualmente approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide moderata o severa. Sebbene ci siano solo limitate evidenze dirette dell'efficacia di sarilumab per il trattamento della polmonite da COVID-19 [20], la sua azione di inibizione del signalling IL-6-mediato, analoga a tocilizumab, fa ipotizzare un possibile ruolo del farmaco nella terapia del COVID-19 severo. Sono attualmente in corso RCTs volti a valutare l'efficacia di sarilumab, somministrato per via endovenosa, in corso di COVID-19. Dallo studio di fase II, che confrontava due diversi dosaggi per via endovenosa, 200 mg vs 400 mg in unica dose, è emersa una risposta superiore nei casi trattati con la dose più elevata (400 mg ev) che rappresenta quindi al momento lo standard del dosaggio [21].

Sebbene la formulazione sottocutanea di tocilizuamb e sarilumab sia quella più comunemente utilizzata nell'ambito delle malattie reumatologiche e rappresenti per sarilumab l'unica approvata in scheda tecnica, non sono al momento disponibili dati a supporto di questa formulazione per il trattamento della sindrome iper-infiammatoria da COVID-19. Pertanto, nell'attesa di maggiori evidenze dagli RCTs in corso, la formulazione sottocutanea andrebbe riservata per le forme non severe, prioritariamente all'interno di studi controllati. Tra gli altri farmaci modulatori della risposta citochinica e infiammatoria in corso di valutazione per il trattamento di COVID-19 sono presenti i farmaci anti IL-1 e JAK-inibitori. Per quanto riguarda i primi, il razionale del loro utilizzo si basa sul ruolo chiave che l'IL-1, insieme all'IL-6, sembra rivestire nell'attivazione della cascata infiammatoria sistemica e polmonare durante l'infezione da SARS-CoV2 [22]. Anakinra è un antagonista del recettore dell'IL-1 approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre gravi patologie infiammatorie quali la malattia di Still

dell'adulto e le sindromi periodiche associate alla criopirina ed è stato utilizzato con risultati promettenti per via endovenosa in pazienti critici con sepsi e sindrome da attivazione macrofagica [23]. Il farmaco è attualmente in studio in un RCT multicentrico confrontato con epalinumab o terapia standard nei pazienti con forma severa e quadro iperinfiammatorio da COVID-19. Canakinumab è un anticorpo monoclonale anti-IL1β approvato per la terapia delle sindromi della febbre periodica autoinfiammatoria e di malattie autoimmuni quali morbo di Still e artrite gottosa ed è attualmente disponibile in Italia per uso compassionevole per polmonite da COVID-19.

I farmaci inibitori delle Janus chinasi (JAK) agiscono attraverso l'inibizione selettiva del pathway JAK-STAT mediato e della conseguente attivazione pro-infiammatoria. Tale meccanismo è alla base della loro azione antinfiammatoria e del loro potenziale ruolo terapeutico nel trattamento del COVID-19. Stebbing et al. hanno confrontato le caratteristiche di tre farmaci JAK-inibitori approvati per il trattamento dell'artrite reumatoide (baricitinib) e della mielofibrosi (fedratinib e ruxolitinib) suggerendo un'efficacia sovrapponibile nell'inibizione dello storm citochinico in corso di COVID-19 [24]. Tuttavia, baricitinib avrebbe il vantaggio, rispetto agli altri due farmaci, di agire nei confronti dell'infezione da SARS-CoV2 con un ulteriore meccanismo d'azione mediato dall'inibizione diretta dell'ingresso del virus nella cellula attraverso il legame ad alta affinità ai recettori AAK-1. Infatti, un recente studio clinico, attraverso l'utilizzo di una tecnologia di ricerca basata sull' intelligenza artificiale, ha individuato come potenziali target teraupeutici i membri della famiglia NAK (numb-associated kinase), tra cui AAK1 e GAK coinvolti nell'endocitiosi virale [25]. Attualmente sono in corso diversi trial clinici volti a valutare l'efficacia di baricitinib e ruxolitinib in associazione alla terapia antivirale in corso di COVID-19. Ruxolitinib è inoltre attualmente disponibile e autorizzato da AIFA in Italia per uso compassionevole per polmonite da COVID-19.

Tuttavia, nonostante la suggestione fornita dal modello patogenetico, il livello di evidenza da studi clinici a supporto dell'immunoterapia nel COVID-19 risulta ancora basso. L'analisi GRADE della letteratura a supporto, disponibile al momento solo per tocilizumab, presenta seri rischi di bias, elevata imprecisione e incertezza [26].

Il ruolo dei corticosteroidi come terapia di supporto nella gestione dei pazienti con infezione da SARS-CoV2 è attualmente controverso. Sebbene i dati diretti nell'ambito del COVID-19 siano limitati, Russell et al. hanno raccolto le evidenze disponibili da studi osservazionali e metanalisi di studi osservazionali sull'utilizzo dei corticosteroidi in corso di infezioni severe virali dimostrando un rapporto rischio/beneficio sfavorevole [27]. L'analisi di tali studi ha dimostrato, infatti, l'associazione della terapia steroidea con un aumentato rischio di mortalità e di infezioni secondarie in corso di influenza e con un prolungato shedding virale e un aumentato rischio di complicanze in assenza di vantaggi in termini di mortalità in corso di SARS e MERS [27]. Alla luce di tali dati gli autori concludono non raccomandando l'utilizzo routinario di corticosteroidi nella polmonite severa e shock in corso di infezione da SARS-CoV2 [27]. La stessa posizione viene riportata dalle linee guida dell'OMS sulla gestione clinica di infezione respiratoria acuta severa da COVID-19 [28]. Tuttavia, accanto a queste evidenze sfavorevoli, dati derivati da altri studi supportano invece l'utilizzo della terapia steroidea in corso di forme severe da COVID-19. Infatti, in studi osservazionali condotti su pazienti affetti da quadri respiratori severi da SARS e influenza A l'utilizzo di dosi basse-moderate di corticosteroidi si è associato

ad una riduzione della mortalità [29-30]. Inoltre, in pazienti con quadro di ARDS moderato-severo a varia eziologia, l'utilizzo di steroidi a basso dosaggio e per un periodo limitato di tempo (10 giorni) ha mostrato una riduzione significativa della mortalità [31]. Infine in un'analisi retrospettiva su una coorte di 201 pazienti con polmonite da COVID-19, l'utilizzo di metilprednisolone si è associato ad una riduzione della mortalità nei pazienti con ARDS conclamato [32]. Sulla base dei dati disponibili, alcuni autori, in accordo con la posizione della consensus di esperti della Società toracica cinese, raccomanda l'utilizzo della terapia steroidea a dosaggi bassi-moderati e per brevi cicli in pazienti critici con polmonite da COVID-19 [33-34]. Anche le linee guida sulla gestione dei pazienti critici con COVID 19 della Surviving Sepsis Campaign suggeriscono l'uso degli steroidi in pazienti meccanicamente ventilati con ARDS [35]. Dall'analisi GRADE della letteratura a supporto dell'utilizzo di steroidi nel COVID-19, risulta un rischio di bias grave, con elevata imprecisione e incertezza [26]. In base a tali considerazioni, l'uso di steroidi in tale malattia dovrebbe essere riservato all'interno di trial clinici.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Zhang W, Zhao Y, Zhang F et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clinical Immunology 214 (2020) 108393.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020.
3. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. J Clin Invest. 2020 Mar 27. pii: 137244. doi: 10.1172/JCI137244. [Epub ahead of print]
4. Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol 2004; 136(1): 95-103.
5. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. Cytokine 2018 104: 8-13
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034.98. F.
7. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3
8. Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song, Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020 Mar 3. pii: 10.1007/s00134-020-05991-x
9. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. . Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019
10. H.K. Siddiqi, M.R. Mehra, COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, J. Heart. Lung. Transplant. (2020), DOI: 10.1016 / j. healu n. 2020. 03.012
11. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Unpublished study. 2020 [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf].
12. Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. Ann Oncol. 2020 Apr 2. pii:S0923-7534(20)36387-0. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300. [Epub ahead of print]
13. Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2019 Aug;15(8):813-822.
14. Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. Ther Clin Risk Manag. 2019 Feb 28;15:323-335.

15. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 29:105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. [Epub ahead of print]
16. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol. 2020 Apr 6. doi: 10.1002/jmv.25801. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32253759.
17. National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. Available at: https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/Who-translation.pdf. Last access 24th April 2020.
18. Kawada J, Kitagawa Y, Iwata N, Ito Y. Clinical characteristics of influenza virus infection in juvenile idiopathic arthritis patients treated with tocilizumab. Mod Rheumatol 2013;23:972–6.
19. Geng Z, Yu Y, Hu S, et al. Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Clinical and experimental rheumatology. 2019;37(2):318-23
20. Jacobs JP, Stammers AH, St Louis J et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Severe Pulmonary and Cardiac Compromise in COVID-19: Experience with 32 patients. ASAIO J. 2020 Apr 17. doi: 10.1097/MAT.0000000000001185. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32317557.
21. Update on U.S. Phase 2/3 adaptive- designed trial of sarilumab in hospitalized COVID-19 patients. https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/media-room/press-releases/2020/2020-04-27-12-58-00-2022288-en.pdf.
22. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: antiinflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 14;34(2).
23. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. Crit Care Med. 2016 Feb;44(2):275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402. PubMed PMID: 26584195; PubMed Central PMCID: PMC5378312.
24. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. Lancet Infect Dis 2020; 20: 400–02.
25. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31.
26. Bhimraj A, Morgan R L, Hirsch Shumaker A. et a. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published online April 13, 2020. Available at: www.idsociety.org/COVID19guidelines. Last access April 14, 2020.
27. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473-475.
28. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2
29. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience. Chest 2006; 129: 1441–52.
30. Li H, Yang SG, Gu L, et al. Effect of low-tomoderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1)pdm09 viral pneumonia.Influenza Other Respir Viruses 2017; 11: 345–54
31. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al.; Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020 Feb 7.
32. Wu C, Chen X, Cai Y et al Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020;doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
33. Shang L, Zhao J, Hu Y et al On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):683-684. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5. Epub 2020 Feb 12. PubMed PMID: 32122468; PubMed Central PMCID: PMC7159292.
34. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia (in Chinese). Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020; 43: E007.

35. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med. 2020 Mar 27. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32224769; PubMed Central PMCID: PMC7176264.

ALTRE TERAPIE: OSSIGENOTERAPIA E SUPPORTO VENTILATORIO – QUESITI INFORMALI

- Quali sono i principi di gestione del supporto ventilatorio raccomandati nel COVID-19?
- Quando è indicato nel COVID-19 l'inizio dell'ossigenoterapia supplementare?
- Qual'è il target ottimale di ossigenazione da mantenere nell'insufficienza respiratoria in corso di COVID-19?
- Qual è il possibile utilizzo della ventilazione non-invasiva nel COVID-19 e come la stessa va monitorata?

5.7. ALTRE TERAPIA: OSSIGENOTERAPIA E SUPPORTO VENTILATORIO - STATEMENT

- **In pazienti adulti con COVID-19 un'ossigenoterapia supplementare è raccomandata se la SpO_2 è <93% e/o FR ≥30 atti respiratori/minuto (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata).**
- **In pazienti adulti con insufficienza respiratoria ipossiemica dopo ossigenoterapia supplementare convenzionale (Venturi) è raccomandato mantenere un target di SpO_2 tra 92% e 96% (88%-92% nel soggetto con BPCO) (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata).**
- **Laddove disponibile, è indicato tentativo con ossigenoterapia ad alto flusso (HFNC) (FiO_2 almeno 60%; flusso almeno 50 lt/min) (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa).**
- **In pazienti adulti con insufficiente risposta alla ossigenoterapia supplementare convenzionale (SpO_2 ≤92%), è consigliato un unico trial di ventilazione non-invasiva (CPAP in casco o NIV in maschera, al massimo per 1 ora per non ritardare l'IOT precoce; CPAP: 10 cmH_2O, FiO_2 40-60%; NIV in PSV: PS 10-12 cmH_2O, PEEP 10 cmH_2O, FiO_2 fino al 60%) (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza moderata).**
- **In pazienti adulti con COVID-19 che ricevono HFNC o NIPPV (CPAP o NIV) è raccomandato uno stretto monitoraggio dello stato respiratorio, con IOT precoce in caso di peggioramento (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata).**
- **Questo documento non entra nel merito dei criteri di gestione e terapia del paziente con IOT meccanicamente ventilato. Si rimanda per tale condizione ai documenti delle società scientifiche di settore.**

RAZIONALE E SINTESI DELLE EVIDENZE

Circa il 15% dei pazienti affetti da COVID-19 sviluppa un'insufficienza respiratoria da moderata a severa (che richiede supporto di ossigeno) e circa il 5% viene ricoverato in Terapia Intensiva (1,2) pur essendo

questo dato dipendente dall'età dei pazienti (3): l'ipossia in tali pazienti è dannosa e si associa ad un peggiore outcome (4). Non esistono studi randomizzati sull'utilizzo di ossigeno terapia per i pazienti con COVID-19. E' raccomandato iniziare ossigeno terapia nei pazienti con insufficienza respiratoria che hanno una SpO2 minore di 93% (1,6). Una revisione sistematica con metanalisi su 25 studi clinici randomizzati ha mostrato una correlazione tra rischio di morte e target di SpO2 troppo alti (5). Sia per questo motivo che per garantire un monitoraggio accurato delle variazioni di SpO2 è raccomandato mantenere la SpO2 non superiore al 96% (7-8).

Non esistono studi clinici sull'uso di cannule nasali ad alto flusso (HFNC) nel paziente affetto da COVID 19. In una revisione sistematica con meta-analisi in pazienti con ipossiemia acuta, l'HFNC si associa ad un minor tasso di intubazione (9-11), benchè i dati non siano stati confermati in uno studio randomizzato (12). In una situazione epidemica con ridotta capacità di posti letto in terapia intensiva, la ventilazione con HFNC, laddove disponibile, è da preferirsi all'ossigeno terapia convenzionale. Da precedenti studi, l'utilizzo dell'HFNC non sembra conferire un aumentato rischio di trasmissione di SARS (13-15). I pazienti riferiscono un comfort con l'uso di HFNC maggiore o almeno comparabile rispetto alla ossigenoterapia convenzionale (11-12).

L'uso della ventilazione non invasiva a pressione positiva NIPPV non è supportata da evidenze dirette nei pazienti affetti COVID-19. Alcune meta-analisi e studi clinici randomizzati dimostrano un ruolo della NIPPV nella riduzione dell'intubazione e della mortalità in settings diversi da pandemie e in pazienti con cause per lo più non infettive di insufficienza respiratoria ipossiemica (es. insufficienza respiratoria ipercapnica o dovuta ad edema cardiogenico acuto) (16-17). Nelle precedenti pandemie da MERS e SARS o H1N1 (8,18), i dati hanno dimostrato differenti tassi di fallimento della NIPPV (dal 10% al 90%). Nonostante il bilancio tra rischi e benefici della NIPPV (19) durante l'epidemia da COVID-19 non sia chiaro, un tentativo di NIPPV con stretto monitoraggio può essere applicato nei pazienti con insufficienza respiratoria ipossiemica non rispondente alla ossigenoterapia convenzionale con l'obiettivo di supportare i muscoli respiratori e il reclutamento alveolare (5, 20). I rischi connessi alla ventilazione a pressione positiva sono una maggiore contaminazione dell'ambiente (la NIPPV è una procedura che genera aerosol, pertanto è preferibile l'utilizzo del casco alla maschera), il possibile ritardo dell'intubazione orotracheale (che se effettuata tardivamente ed in pazienti più compromessi, risulta più difficoltosa e a maggior rischio di contagio per l'operatore) e il barotrauma (21) (anche causato dalla possibile manomissione della valvola da parte del paziente).

I pazienti affetti da COVID-19 che presentano ipossia devono essere monitorati strettamente [22]. Ai pazienti con saturazione di O2 <90% e lieve tachipnea va somministrata ossigenoterapia fino a raggiungere una saturazione di O2>90%. Per coloro con peggioramento dell'ipossia o l'impossibilità di mantenere una saturazione di O2 >90% può essere somministrato ossigeno con HFCN oppure trial di NIPPV, rivalutando il paziente ogni 30 minuti per la prima ora e poi ogni ora per 4 ore. Va tenuto conto che i pazienti affetti da COVID-19, in particolare i più anziani, possono presentare una "ipossiemia silente", cioè un progressivo deterioramento clinico in assenza di segni di distress respiratorio (23-24).

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 2020, March, 13
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2010; doi: 10.1001/jama.2020.2648
3. Ferguson N, Laydon D, Nedjati Gilani G, et al. Report 9: Impact of non-pharmaceuticalinterventions(NPIs)toreduceCOVID19mortalityand healthcare demand. Imperial College London 16 March 2020. https:// doi.org/10.25561/77482
4. Van den Boom W, Hoy M, Sankaran J,et al. The Search for Optimal Oxygen Saturation Targets in Critically Ill Patients: Observational Data From Large ICU Databases. Chest 2020;157: 566-57
5. Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, et al. on behalf of The Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) Airway Research Group, and The European Airway Management Society The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice Anaesthesia 2020 doi:10.1111/anae.15049
6. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. Lancet 2018; 391: 1693-1705
7. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. BMJ 2018;363:k4169
8. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med. 2020 Mar 27. doi:10.1097/CCM.0000000000004363. [Epub ahead of print]
9. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, et al. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med 2018; 36: 226-233
10. Ou X, Hua Y, Liu J, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 2017;189: E260-E267
11. Rochwerg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2019;45: 563-572
12. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med 2015;372: 2185-2196
13. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. PLoS One 2010;5: e10717
14. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. J Hosp Infect 2019;101: 84-87
15. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, et al. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. Lancet Respir Med 2020;doi: 10.1016/S2213-2600(20)30084- 9
16. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M, et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Intensive Care Med 2019: 885066619844713
17. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, et al. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med 2017;45: e727-e733
18. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. Influenza Other Respir Viruses 2019;13: 382-390
19. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017; doi: 10.1183/13993003.02426-2016
20. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315: 2435-2441
21. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med 2013;369: 2126-2136

22. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al. Position Paper for the State of the Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19 - German Respiratory Society. Pneumologie. 2020 Apr 22. doi: 10.1055/a-1157-9976. [Epub ahead of print] Article in German. PubMed PMID: 32323287.

23. Whittle, JS, Pavlov, I, Sacchetti, eal. Respiratory support for adult patients with COVID-19. JACEP Open. 2020; 1– 7. https://doi.org/10.1002/emp2.12071

24. https://irishthoracicsociety.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-Respiratory-Management-Guideline 09.04.20.pdf/COVID-19 guidance for Homeless and other vulnerable group settings.

ALTRE TERAPIE: FARMACI ANTI-IPERTENSIVI (ACE-I E ARB) – QUESITI INFORMALI

- Esistono farmaci anti-ipertensivi raccomandati o controindicati nel COVID-19?

5.8. ALTRE TERAPIE: FARMACI ANTI-IPERTENSIVI (ACE-I E ARB) - STATEMENT

- **Al momento non vi è evidenza da raccomandare o controindicare una specifica terapia anti-ipertensiva nei soggetti affetti da COVID-19. Questo vale in particolare per gli ACE-inibitori (ACE-I) e per i farmaci bloccanti il recettore dell'angiotensina II (ARB) (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa).**
- **Nei pazienti che assumono ACE-I e ARB che risultino affetti da COVID-19, non vi è nessuna indicazione alla modifica della terapia anti-ipertensiva in corso (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa)**

RAZIONALE E SINTESI DELLE EVIDENZE

Gli inibitori dell'enzima convertente l angiotensina (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE-I) e i bloccanti i recettori dell'angiotensina II (angiotensin II receptor blockers, ARB) sono agenti inibitori del sistema renina-angiotensina- aldosterone (renin–angiotensin-aldosteronsystem,RAAS) responsabile di una cascata di peptidi vasoattivi che orchestra alcuni fondamentali processi della fisiologia umana [1]. Evidenze recenti supportano l'ipotesi secondo cui la sindrome respiratoria da coronavirus 1 (SARS-CoV-1) e SARS-CoV-2, responsabili rispettivamente dell'epidemia SARS nel 2002-2004 e della recente pandemia di COVID-19, si interfacciano con RAAS attraverso l' enzima convertente l'angiotensina 2 (ACE2)[1-5],enzima che degrada e converte l'angiotensina II in angiotensina 1-7, attenuandone gli effetti di vasocostrizione, pro-infiammatori e profibrotici [1,3,6,9].Tale enzima funge, insieme alla serin-proteasi cellulare TMPRSS2, da recettore per l' *entry* virale di entrambi i patogeni [2,3,5]; i due virus tuttavia, differiscono in alcune sequenze aminoacidiche che rendono il SARS-CoV-2 in grado di legarsi con una più elevata affinità al co-recettore umano ACE2 [1,2]. ACE2 è ampiamente espresso su cuore e reni, intestino, sistema nervoso centrale e tessuto adiposo, oltre che sulle cellule epiteliali alveolari del polmone, principale target e sito dominante di danno d'organo di SARS-COV-2 [7,8]. SARS-CoV-2 , oltre all'utilizzo di ACE2 come recettore per l' entry virale, sembra indurre una *downregulation* dell' espressione di ACE2 rendendolo inattivo nell'espletare i suoi effetti benefici su alcuni organi, risultando in un'eccessiva attivazione del RAAS ed esacerbando la progressione del danno polmonare [10]; dati preclinici hanno ipotizzato che l'aumentata espressione di ACE2 può attenuare il danno polmonare

indotto dal virus [11] e la somministrazione di ACE-I/ARB potrebbe bloccare la *downregulation* di ACE2 e l' iperattivazione di RAAS, prevenendo il rischio di ARDS [12]. Un recente studio ha riscontrato che pazienti con COVID-19 avevano livelli plasmatici di angiotensina II più elevati rispetto a soggetti sani, correlati alla carica virale e al grado di danno polmonare [13]. Sulla base di ciò, è stato postulato che SARS-CoV-2 legandosi ad ACE2, ne attenua l'attività residua controbilanciando il sistema a favore dell'angiotensina II e ai suoi effetti di vasocostrizione polmonare, danno infiammatorio e ossidativo d'organo, aumentando di fatto il danno polmonare acuto e lo sviluppo di ARDS [14]. E' stato inoltre supposto che elevati livelli di ACE2 solubile plasmatico potrebbero competere nel legame recettoriale di SARS-CoV-2 rallentando l'ingresso virale e il danno polmonare [15]. Pertanto, la modulazione del RAAS mediante ACE-I/ARB o la somministrazione di ACE2 ricombinante potrebbe mitigare alcuni di questi effetti, ma attualmente vi è scarsa evidenza proveniente da studi clinici randomizzati; sono ancora in corso tre studi clinici randomizzati con l' obiettivo di valutare la sicurezza e l' efficacia dei modulatori di RAAS, inclusi la forma ricombinante di ACE2 e degli inibitori sartanici come losartan in pazienti ospedalizzati e non [clinicaltrial.gov:NCT04287686; NCT04312009;NCT04311177]. Comorbidità pre-esistenti come ipertensione, diabete, patologie polmonari pregresse appaiono più comuni tra i casi gravi di COVID-19 rispetto alle manifestazioni lievi/moderate di malattia [1,6,7] e questo potrebbe essere dovuto ad un'alterazione del sistema RAAS preesistente in queste particolari condizioni [1,8,14]. Il coinvolgimento cardiovascolare in corso di infezione da SARS-CoV-2 è noto e dimostrato dalle alterazioni espressione di danno cardiaco come l'incremento di troponina HS e alterazioni elettro/ecocardiografiche, aritmie, miocardite virale, scompenso cardiaco con versamento pleurico bilaterale oltre che le note alterazioni biochimiche come incremento del D-dimero, proBNP [6,16-18]. ACE-I e ARB sono diffusamente prescritti in pazienti cardiopatici ed ipertesi e la sospensione di tali farmaci potrebbe determinare un incremento di eventi avversi acuti come crisi ipertensive, stroke, instabilità clinica con scompenso cardiaco e, oltre a questo potenziale rischio individuale, anche un aumento dei tassi di ospedalizzazione con un' ulteriore pressione sui sistemi sanitari [8,9,19-22].Gli effetti benefici di ACE-I e ARB sul sistema cardiovascolare sono stati ampiamente dimostrati in pazienti cardiopatici, rendendoli strumenti necessari per la gestione di tale patologia e non facilmente sostituibili. Le principali società scientifiche di cardiologia e gli enti regolatori supportano la raccomandazione di non sospendere tali farmaci al di fuori del controllo medico, mentre l'eventuale sospensione in pazienti con COVID-19 e sintomi gravi quali la sepsi è da valutare caso per caso [20-24]. Un'analisi retrospettiva di Zhang et al, su una casisitica di 3430 pazienti ospedalizzati con diagnosi di COVID-19, di cui 1128 ipertesi in trattamento, conferisce ulteriore supporto a tali raccomandazioni. Tra i pazienti ipertesi (188 in trattamento con ACE-/ARB e 940 in trattamento con altri farmaci) è stato dimostrato che il rischio di mortalità a 28 giorni era significativamente più basso tra i pazienti che assumevano ACE-I/ARB vs i pazienti che assumevano altri antipertensivi (3.7% vs. 9.8%; p= 0.01] e anche dopo aggiustamento per i principali fattori confondenti quali età, genere, comorbidità e farmaci assunti durante la degenza (antivirali e statine) si osservava un rischio di mortalità per qualsiasi causa significativamente più basso rispetto ai pazienti non trattati con ACE-I/ARB (aHR, 0.42;95% CI, 0.19-0.92; P = 0.03). Parimenti, l'utilizzo di ACE-I/ARB durante la degenza tra i pazienti non notoriamente ipertesi si associava ad un più basso di rischio di mortalità (aHR, 0.29; 95%CI, 0.12-0.69; P = 0.005). E'

stata inoltre osservata un'incidenza minore di shock settico e/o CID tra i pazienti che assumevano ACE-I/ARB prima di essere ospedalizzati (aHR, 0.36; 95% CI, 0.16-0.84; P = 0.01) o durante la degenza (aHR, 0.24 [95%CI, 0.10-0.63; P = 0.003) [25]. Infine, uno studio retrospettivo su 1.178 pazienti ospedalizzati per COVID-19, ha documentato come la somministrazione di ACE-I/ARB non sia associato ad un aumentato rischio di severità e mortalità della malattia [26].

Di recente, uno studio caso-controllo condotto in Lombardia con un totale di 6272 pazienti con infezione severa da SARS-CoV-2 e 30759 controlli, di età mediana di 68 anni (DS ±13) e per il 37% di sesso femminile, ha documentato un uso molto comune di antipertensivi ACE-I/ARB tra i pazienti con gravi manifestazioni di COVID-19, senza tuttavia dimostrare una significativa associazione con il rischio di COVID-19 sia overall [aOR 0.95 (95% CI, 0.86 - 1.05) per ARB e 0.96 (95% CI, 0.87-1.07) per ACE-I] che con il decorso grave o fatale di malattia [0.83 (95% CI, 0.63-1.10) e 0.91 (95% CI, 0.69-1.21) per ARB e ACE-I, rispettivamente). Inoltre, non è stata identificata alcuna associazione tra l'uso di antipertensivi in generale e il rischio di COVID-19. Questo studio evidenzia, il dato oramai noto, della più elevata prevalenza di patologie cardiovascolari tra i pazienti con COVID-19, la cui gestione è spesso caratterizzata dall' utilizzo di questi farmaci [27]. Un altro studio osservazionale non ha dimostrato alcuna associazione tra l'utilizzo di diversi antipertensivi, tra cui ACE-I/ARB, e la probabilità di test per SARS-CoV-2 positivo e di manifestazioni gravi di COVID-19 [28]. Infine, uno studio multicentrico condotto su 8910 pazienti ospedalizzati con diagnosi di COVID-19, ha identificato come fattori di rischio di morte intra-ospedaliera l'età >65 anni, l'abitudine tabagica le patologie cardiovascolari e respiratorie preesistenti, ma non l'utilizzo di ACE-I/ARB [OR, 0.33 (95% CI, 0.20- 0.54) e 1.23(95% CI, 0.87-1.74) rispettivamente], dato inoltre confermato da un'analisi secondaria effettuata considerando solo i pazienti ipertesi [29]

L'insieme di questi studi non fornisce evidenza a supporto dell'ipotesi secondo cui ACE-I/ARB siano associati ad un aumentato rischio di infezione da SARS-CoV-2 o di gravi manifestazioni di malattia o morte e anche se si tratta di dati osservazionali, l'insieme dei dati converge sulla raccomandazione di non interrompere questi farmaci in pazienti con COVID-19.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. Circ Res. 2020 Apr 8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015. [Epub ahead of print]
2. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. doi:10.1038/nature02145
3. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
4. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. BMJ. 2020 Apr 2;369:m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313. PubMed PMID: 32241880.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S (2020) The novel coronavirus 2019 (COVID-19) uses the SARS-1 coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. bioRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.01.31.92904 2
6. Guo J, Huang Z, Lin L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and

Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. J Am Heart Assoc. 2020 Apr 7;9(7):e016219.

7. Li G, Hu R, Zhang X. Antihypertensive treatment with ACEI/ARB of patients with COVID-19 complicated by hypertension. Hypertens Res. 2020 Mar 30. doi: 10.1038/s41440-020-0433-1. [Epub ahead of print]
8. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMsr2005760. [Epub ahead of print]
9. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, et al. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. Nat Rev Nephrol. 2020 Apr 3. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4. [Epub ahead of print]
10. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med 2005; 11: 875-9.
11. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? JAMA. 2020 Mar 24. doi: 10.1001/jama.2020.4812. [Epub ahead of print]
12. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect?. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e016509. doi:10.1161/JAHA.120.016509
13. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci 2020; 63: 364-74.
14. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1282. [Epub ahead of print]
15. Batlle D,Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potentialapproach for coronavirus infection therapy? Clin Sci (Lond). 2020;134(5):543-545. doi:10.1042/ CS20200163
16. Inciardi RM LL, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (covid-19). JAMA Cardiol. Mar 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096. [epub ahead of print]
17. Shi S QM, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with covid-19 in wuhan, china. JAMA Cardiol. Mar 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950. [epub ahead of print]
18. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. Coronavirus disease 2019 (covid-19) and cardiovascular disease. Circulation. Mar 21, 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941. [epub ahead of print]
19. Iaccarino G, Borghi C, Cicero AFG, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Cardiovascular Patients at the Time of COVID19: Much Ado for Nothing? A Statement of Activity from the Directors of the Board and the Scientific Directors of the Italian Society of Hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Apr 7. doi: 10.1007/s40292-020-00380-3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32266708.
20. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/
21. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang
22. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin Angiotensin System blockers and COVID-19. https://www.eshonline.org/spotlights/esh-stabtement-on-covid-19-2/
23. https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-aifa-su-malattia-da-coronavirus-covid-19-ed-utilizzo-di-ace-inibitori-e-sartani.
24. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic
25. Zhang P, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134Circulation Research.
26. Li J, Wang X, Chen J, et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020 Apr 23. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624. [Epub ahead of print]

27. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2006923. doi:10.1056/NEJMoa2006923.
28. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2008975. doi:10.1056/NEJMoa2008975
29. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2007621. doi:10.1056/NEJMoa2007621

ALTRE TERAPIE: PROFILASSI E TERAPIA ANTI-TROMBOTICA – QUESITI INFORMALI

- E' raccomandata la profilassi anti-trombotica e la terapia anti-trombotica nel COVID-19?
- E' raccomandato un dosaggio di EBPM superiore al normale dosaggio profilattico nei pazienti con COVID-19?
- E' raccomandato un dosaggio differente di EBPM in profilassi sulla base della severità del quadro clinico?
- Per quanto tempo è raccomandato proseguire la profilassi anti-trombotica dopo la risoluzione della fase acuta di COVID-19?
- E' raccomandato modificare la profilassi antitrombotica al momento della diagnosi di COVID-19 per pazienti che assumono cronicamente anticoagulanti orali?

5.9. ALTRE TERAPIE: PROFILASSI E TERAPIA ANTITROMBOTICA - STATEMENT

- **In pazienti adulti con polmonite da COVID-19 ricoverati in reparti ad intermedia/alta intensità di cura, è suggerito l'utilizzo di EBPM a dosaggi intermedi (100 UI/Kg/die s.c.) [1], in assenza di controindicazioni note, per tutta la durata della degenza (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa).**
- **In pazienti adulti con polmonite da con COVID-19 ricoverati in reparti di terapia intensiva, l'utilizzo di EBPM a dosaggi terapeutici (100 UI/Kg/ ogni 12 ore s.c.) può essere considerato per tutta la durata della degenza in UTI (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa).**
- **Gli esami di laboratorio raccomandati per la valutazione emocoagulativa (rischio trombotico/emorragico) sono conta piastrinica, INR, aPTT, fibrinogeno, D-dimero, antitrombina. La TC torace con m.d.c. è raccomandata in caso di peggioramento improvviso della funzionalità respiratoria, apparentemente non giustificata dall'andamento del decorso clinico (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)**
- **In pazienti adulti con polmonite da COVID-19 ricoverati in reparti ad intermedia/alta intensità di cura con D-dimero elevato (>= 6 ULN) o peggioramento dell'insufficienza respiratoria, è suggerito iniziare EBPM a dosaggi terapeutici (100 UI/kg x 2/die s.c.), in assenza di controindicazioni, richiedendo in urgenza una TC del torace per embolia per**

confermare/escludere la stessa. In caso di esclusione si tornerà al dosaggio profilattico laddove ancora ve ne sia indicazione. (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa).

- **Data l'elevata incidenza di TEP (20%), in soggetti con COVID-19 con Padua score >4 in trattamento con EBPM a dosaggi profilattici, anche in assenza di D-dimero elevato, può essere considerata la somministrazione di dosi di EBPM più elevate delle dosi profilattiche standard (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa) (vedi Tabella 2)**
- **In pazienti adulti con polmonite da COVID-19, dopo la dimissione è suggerito l'utilizzo di EBPM a dosaggi profilattici per 2 settimane (Padua score =<4) o 4 settimane (Padua score>4) (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**
- **In pazienti che già assumano trattamenti anticoagulanti orali di varia natura è raccomandato il passaggio a EBPM a dosaggi terapeutici (100 U/kg x 2) dopo valutazione dei parametri emocoagulativi, e del rischio emorragico o dove non ci siano altre controindicazioni (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa).**
- **In pazienti che già assumano trattamenti antiaggreganti di varia natura, è opportuna una valutazione dello specialista ematologo/angiologo/cardiologo a seconda delle indicazioni al proseguimento di tale trattamento in concomitanza con EBPM (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa).**

RAZIONALE E SINTESI DELLE EVIDENZE

I fattori di rischio per una trombosi venosa profonda nella popolazione generale ospedalizzata sono principalmente scarsa mobilità, età, obesità, fumo, precedente trombosi venosa profonda, malattia in fase acuta, uso del catetere venoso centrale, intervento chirurgico, terapia estrogenica, neoplasia o terapia per la neoplasia stessa, condizioni infiammatorie, processi infettivi acuti ,cardiopatie, malattie polmonari croniche, ictus, vene varicose. I pazienti affetti da COVID-19, in particolare i pazienti ospedalizzati, presentano di per sé già due fattori di rischio (iper-infiammazione, infezione acuta): inoltre pazienti ricoverati in strutture a media/alta intensità di cura necessitano spesso di O2 terapia aggiungendo un ulteriore fattore di rischio (scarsa mobilità). Sulla base di tali considerazioni cliniche note in letteratura, si potrebbe già affermare che un paziente ricoverato per COVID-19, presenti le caratteristiche per iniziare una profilassi con EBPM.

In più, nei pazienti affetti da COVID-19, elevati livelli di D-dimero sono stati associati ad un aumentato rischio di mortalità e di ARDS [2-8]. In uno studio retrospettivo su pazienti con D-dimero > 3000 ng/mL (v.n. < 500 ng/mL l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosi profilattiche (enoxaparina 4000-6000 U) è risultata associata a una riduzione di mortalità del 20% [9].

E' stata descritta un'incidenza di tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti affetti da COVID 19 con Padua score > 4 in trattamento con EBPM a dosi profilattiche pari al 20% nei pazienti critici e 14.2% nei pazienti non critici [10]. In pazienti critici ricoverati in terapia intensive il tasso di TEV è stato riportato 25% in assenza di profilassi antitrombotica [11] e 27% in presenza di profilassi antitrombotica [12], nettamente superiore al tasso atteso di TEV in pazienti non critici ospedalizzati (2.7%) in trattamento

con EBPM a dosi profilattiche [13]. Tale alta incidenza di TEV pone il problema se tali pazienti debbano ricevere profilassi con EBPM a dosaggi più elevati di quelli comunemente usati. Un panel di esperti dell'American Society of Hematology (https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation, last updated 27 March 2020) si è espresso contro questa ipotesi, consigliando per la prevenzione TEV l'impiego di EBPM a dosi profilattiche. Tuttavia questa opinione non è condivisa da esperti che operano in alcuni siti che a oggi sono stati più colpiti dalla pandemia. In particolare il gruppo del Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences raccomanda EBPM a dosaggi terapeutici (100 U/kg x2) nelle prime fasi dell'infezione [14]; nel Policlinico Ospedale Maggiore di Milano si è deciso di incrementare empiricamente i dosaggi di EBPM in profilassi a livelli terapeutici (100 U/kg x2) nei reparti di terapia intensiva e a livelli subterapeutici (70 U/kg x2) nei reparti ad intermedia/alta intensità di cura [15]; il GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire) e il GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose) (in cui è inserito l'Ospedale di Cremona) raccomanda per pazienti senza ossigeno-terapia non obesi profilassi con EBPM 4000 U x 1 e per pazienti con ossigeno-terapia e/o obesi schemi di EBPM x 2 a dosaggi crescenti in base a presenza di fattori di rischio o condizioni cliniche (4000 U x 2, 6000 U x 2, 100 U/kg x 2) [16]. Dal 4 aprile u.s. l'Erasmus University Medical Center (Rotterdam) ha intensificato il regime profilattico in ICU da nadroparina 5700 U x 1 a nadroparina 5700 U x 2 [12]. Va sottolineato inoltre che è stata dimostrata una attività antinfiammatoria diretta da parte dell'eparina stessa: ciò potrebbe quindi ridurre e/o modulare di per sé, al di là della attività anticoagulante, l'iperinfiammazione riducendo quindi le complicazioni della fase 2 dei pazienti affetti da Covid-19. [17]

L'11 aprile 2020 l'AIFA ha prodotto su EBPM un documento [18] in cui si sottolinea che in considerazione dell'entrata sempre più rilevante nella pratica clinica dell'uso terapeutico delle EBPM sulla base di evidenze incomplete e con importanti incertezze anche in merito alla sicurezza, vi è l'urgente necessità di studi randomizzati che ne valutino efficacia clinica e sicurezza. Nello stesso documento l'AIFA rimarca che "nei pazienti Europei la dose [di EBPM in profilassi] potrebbe avvicinarsi a quelle utilizzate a scopo terapeutico (80-100 mg al giorno corrispondenti a 8.000-10.000 UI/die)".

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Eck RJ, Bult W, Wetterslev J, et al. Intermediate Dose Low-Molecular-Weight Heparin for Thrombosis Prophylaxis: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. Semin Thromb Hemost. 2019 Nov;45(8):810-824. doi: 10.1055/s-0039-1696965.
2. Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection– a review of immune changes in patients with viral pneumonia, Emerging Microbes & Infections, 9:1, 727-732, 2020
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.N Engl J Med. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [Epub ahead of print]
6. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. [Epub ahead of print]

7. Tang N, Li D, Wang X,et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Feb 19 doi: 10.1111/jth.14768. [Epub ahead of print]
8. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. Thromb Haemost. 2020 Apr 3. doi: 10.1055/s-0040-1709650. [Epub ahead of print]
9. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print]
10. Xu J, Wang L, Zhao L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients, Submitted. doi: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1
11. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830.
12. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020 Apr 10. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013 [Epub ahead of print]
13. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation. 2004 Aug 17;110(7):874-9.
14. Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection– a review of immune changes in patients with viral pneumonia, Emerging Microbes & Infections, 9:1, 727-732, 2020
15. Ida Martinelli, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, comunicazione personale 7 aprile 2020.
16. Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Traitement anticoagulant pour la prévention drisque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase Propositions du GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire) et le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose). https://urgence serveur.fr/traitementanticoagulant- pour-la-prevention-du-risque-thrombotique.html?lang=fr
17. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, et al. Anti-inflammatory effects of heparinand its derivatives: a systematic review. Adv Pharmacol Sci. 2015;2015:507151
18. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Eparine+Basso+Peso+Molecolare_11.04.2020.p df/31ad4388-05aa-956b-c1a3-10cbd5354fc3

ALTRE TERAPIE: PLASMA DA SOGGETTI CONVALESCENTI – QUESITI INFORMALI

- E' raccomandata l'infusione di plasma da soggetti convalescenti nel COVID-19?

5.10. ALTRE TERAPIE: PLASMA DA SOGGETTI CONVALESCENTI - STATEMENT

- **L'impiego di plasma da convalescenti nel COVID-19 non è raccomandato al di fuori di studi clinici controllati (raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa)**

RAZIONALE E SINTESI DELLE EVIDENZE

Sulla base delle precedenti esperienze in corso di SARS, MERS e Influenza H_1N_1 [1-2], l'impiego di plasma da soggetti convalescenti e immunoglobuline iperimmuni è stato suggerito nel trattamento del COVID-19 [3]. Su un piano teorico, il beneficio di tale terapia è legato al trasferimento di uno stato di immunizzazione passiva, e dovrebbe riguardare i primi 7-10 giorni dall'infezione, in corrispondenza del picco di carica virale di SARS-CoV-2 e in assenza di una risposta immune primaria naturale. Al momento un simile approccio terapeutico è supportato unicamente dal razionale biologico, da evidenze indirette e da casi aneddotici. In particolare, nel caso di COVID-19, l'uso di plasma convalescente è segnalato con

risultati positivi in un totale di 19 pazienti. Tutti erano in ventilazione meccanica o in ECMO e il plasma convalescente era somministrato a dosaggi variabili da 200 a 2400 ml, in aggiunta o successivamente a varie altre linee di terapie (i casi sono riportati in 3 studi pubblicati e in 1 disponibile online come manoscritto in revisione) [3-6]. Il titolo degli anticorpi neutralizzanti nel plasma infuso variava da 1:80 to 1:640.

Al momento non ci sono chiare evidenze su quale sia il titolo anticorpale minimo necessario per la definizione di plasma "iperimmune", né se ci sia correlazione tra il titolo anticorpale determinato attraverso la metodica ELISA e quello determinato funzionalmente attraverso i test di neutralizzazione virale, né quale sia il timing ottimale della somministrazione. La donazione di plasma convalescente è promossa dalle società scientifiche di settore perché esso possa essere avviato alla produzione di immunoglobuline specifiche. La efficacia clinica del plasma convalescente in generale, e nel COVID-19 in particolare, è suggerita solo da studi retrospettivi, per larga parte case report [7]. Dall'analisi GRADE della letteratura a supporto dell'utilizzo di plasma da convalescenti nel COVID-19, risulta un rischio di bias grave, con elevata imprecisione e incertezza [8]. In base a tali considerazioni, tale strategia dovrebbe essere riservata all'interno di trial clinici.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clin Infect Dis. 2011;52(4):447-456. doi:10.1093/cid/ciq106
2. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al; Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratorymeta-analysis. J Infect Dis. 2015;211(1):80-90. doi:10.1093/infdis/jiu396
3. Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):398-400. doi:10.1016/S1473-3099(20)30141-9
4. Soo YO, Cheng Y,Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10(7):676-678. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x
5. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. Springerplus. 2015;4:709. doi:10.1186/s40064-015-1490-9
6. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;202004168. doi:10.1073/pnas.2004168117
7. US Food and Drug Administration. Investigational COVID-19 Convalescent plasma: emergency INDs. Updated April 3, 2020. Accessed March 26, 2020. https://www.fda.gov/vaccinesblood-biologics/investigational-new-drug-ind-ordevice-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasmaemergency-inds
8. Bhimraj A, Morgan R L, Hirsch Shumaker A. et a. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published online April 13, 2020. Available at: www.idsociety.org/COVID19guidelines. Last access April 14, 2020.

GESTIONE CLINICA E TERAPIA DOMICILIARE – QUESITI INFORMALI

- Quali sono le raccomandazioni relative alla gestione domiciliare dei pazienti con COVID-19?

5.11. GESTIONE CLINICA E TERAPIA DOMICILIARE - STATEMENT

- **Per la gestione clinica delle forme paucisintomatiche di COVID-19, è raccomandato il trattamento a domicilio organizzato da parte dei medici di medicina generale (MMG), o mediante attivazione dell'USCAR, basato sull'isolamento domiciliare fiduciario e sulla terapia di supporto e il monitoraggio clinico e strumentale (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa).**
- **La terapia antivirale delle forme paucisintomatiche dovrebbe essere iniziata precocemente, seguendo i principi generali di terapia antivirale del COVID-19, e somministrata a domicilio, attraverso programmi territoriali gestiti dai MMG o dalle USCAR. Anche in questa condizione, si conferma il principio di privilegiare l'accesso a protocolli di studio controllati (raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza bassa)**

RAZIONALE E SINTESI DELLE EVIDENZE

Il ruolo del medico di medicina generale è centrale come supporto soprattutto nelle forme da COVID-19 paucisintomatiche o lievi. In tal senso è fondamentale l'accertamento da parte del MMG della fattibilità dell'isolamento domiciliare fiduciario, verificando la presenza di una stanza dedicata e, ove possibile, di un bagno personale e l'assenza di conviventi con fragilità o ad alto rischio. Il MMG dovrà specificare al paziente tutte le norme di igiene e di sicurezza da mantenere e monitorare il rispetto dell'isolamento [1]. Nelle forme paucisintomatiche e lievi il MMG dovrà contattare giornalmente il paziente, telefonicamente o attraverso l'app LAZIODoctorCOVID (2), per rilevare i parametri clinici.

Da parte del MMG, dovranno essere rilevati i seguenti parametri vitali, verificati due volte al giorno dal paziente: temperatura corporea, pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Qualora sia disponibile, è necessario monitorare la saturazione dell'ossigeno. L'attivazione dell'USCAR (Unità Speciale di Continuità Assistenziale Regionale), potrà consentire, in caso di necessità, esami ematici, visita clinica e tamponi a domicilio [2].

Nei pazienti che non presentino controindicazioni deve essere eseguito il test del cammino, valutando la saturimetria, qualora sia possibile, o attraverso un breve questionario per valutare il grado di dispnea. In caso di peggioramento delle condizioni cliniche il MMG consiglia di avvertire il 118 per l'ospedalizzazione del paziente. Nelle forme paucisintomatiche con esordio inferiore alle 48-72 ore in assenza di fattori di rischio, la gestione è quella di mantenere l'isolamento domiciliare, il monitoraggio clinico ogni 24 ore ed eseguire terapia unicamente di supporto. In tale ambito è da preferire l'utilizzo di paracetamolo (500 mg-1 g due o tre volte al giorno) o celecoxib 200 mg al giorno (3) piuttosto che altri FANS, e idratazione per via orale. Resta da valutare la possibilità di iniziare un trattamento precoce

anche per i pazienti paucisintomatici o con sintomatologia lieve, comunque nell'ambito di studi clinici controllati. L'idrossiclorochina ha dimostrato in vitro la capacità di inibire SARS-CoV-2. Uno studio osservazionale retrospettivo non controllato (4-5) , eseguito dal gruppo di Marsiglia, ha confermato una riduzione della carica virale ed un aumento della guarigione virologica nei pazienti trattati con idrossiclorichina, soprattutto se associati ad azitromicina.

In tal senso, nei pazienti con sintomatologia lieve, ma prolungata, o in presenza di fattori di rischio (età> 60 anni, presenza di comorbilità, gravidanza o immunodepressione) si consiglia di aggiungere alla terapia di supporto idrossiclorochina, previa valutazione delle controindicazioni e delle interazioni farmacologiche. L'utilizzo di farmaci antivirali deve essere eseguito nell'ambito di protocolli di studio controllati; in Italia è stata autorizzata da AIFA la sperimentazione per l'uso precoce nei pazienti sintomatici non ospedalizzati (studio ARCO).

Nei pazienti che presentano sintomatologia prolungata > 4 giorni, o con comorbilità si consiglia l'inizio di una terapia antibiotica con azitromicina o, qualora ci siano controindicazioni, con amoxicillina, ceftriaxone, cefixima (6), o trimetroprim/sulfametossazolo in caso di controindicazioni ad azitromicina ed allergia alle cefalosporine.

L'associazione di idrossiclorochina e azitromicina ha dimostrato un ulteriore incremento dei tempi di clearance virale, ed è quindi controindicata per l'aumentato rischio di allungamento del QT e di aritmie cardiache. In tal senso si raccomanda massima attenzione alle possibili interazioni farmacologiche (in caso di necessità consultare http://www.covid19-druginteractions.org/).

Inoltre, per i pazienti con immobilizzazione prolungata, anche con sintomatologia lieve, in assenza di controindicazioni, si consiglia di eseguire enoxaparina 4000 UI sottocute al giorno sino a risoluzione della sintomatologia e della ripresa di attività fisica, in associazione ad inibitori della pompa protonica.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-1-2020.pdf
2. Regione Lazio. determina N. G04569 del 20/04/2020 Proposta n. 6125 del 20/04/2020. Approvazione del regolamento di funzionamento USCAR LAZIO.
3. http://www.regione.lazio.it/rl/coronavirus/scarica-app/
4. Protocollo dipartimentale gestione COVID-19 vers.2 del 01/04/2020. Ospedale Niguarda. Milano. Regione Lombardia
5. Gautret P et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Med Infect Dis. 2020 Apr 11
6. Gautret P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20.
7. Guida clinico-pratica COVID-19 – FADOI – Società Scientifica di Medicina Interna. 2020.

Tabella 1. Gestione clinica dei pazienti con COVID-19 secondo gravità clinica

*** N.B. In base alla qualità dell'evidenza scientifica generalmente bassa al momento disponibile, tutte le raccomandazioni espresse in materia di terapia antivirale/immunoterapia sono al massimo raccomandazioni condizionali (deboli). Nessun farmaco è da considerare fortemente raccomandato al momento per il trattamento del COVID-19**

GRAVITA' CLINICA	QUADRO CLINICO E SETTING ASSISTENZIALE	TERAPIA ANTIVIRALE/IMMUNOMODULANTE*	TERAPIA DI SUPPORTO	VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE/MONITORAGGIO
<u>1. CASI LIEVI:</u> **Sintomi respiratori senza polmonite**	**Paziente clinicamente stabile con:** - Febbre (>37.5°C), sintomi delle vie aree superiori (faringodinia, congestione nasale) e costituzionali (malessere, mialgia, cefalea) - no dispnea, disidratazione o sepsi **-Gestione domiciliare. Considerare ricovero se comorbilità e >70 anni**	**Non indicata terapia specifica. Considerare terapia antivirale nei pazienti con comorbilità** (cardiopatia, DM, BPCO) **e/o età > 70 anni.** ***In tali casi, considerare in primo luogo l'inclusione del paziente in studi clinici controllati sui farmaci antivirali.*** ***Se non disponibili studi clinici* o il *paziente sia fuori dai criteri di inclusione*, può essere consigliata terapia antivirale con:** **Idrossiclorochina**[c] 400 mg os ogni 12 ore come dose carico, seguita da 200 mg ogni 12 ore o **Clorochina** 250 mg os ogni 12 ore per 10 giorni *Nei casi in cui idrossiclorochina (o clorochina) non siano utilizzabili*[b] **Lopinavir/r** 200/50 mg 2 cp ogni 12 ore o	Terapia sintomatica	**Nei pazienti ricoverati:** - Esami ematochimici di routine all'ingresso[d] (tempistica di monitoraggio da valutare su base clinica) - Esami microbiologici: TNF e TOF con RT-PCR per SARS-CoV2 all'ingresso e da ripetere ogni 7 giorni sino a 2 tamponi negativi entro 24-72 ore. - EGA arteriosa all'ingresso e monitoraggio sulla base delle condizioni cliniche - ECG (indicato se inizio terapia antivirale; frequenza monitoraggio sulla base delle caratteristiche del paziente/QTc basale [Figura 1]) - Esami radiologici: - Non strettamente indicati. Consigliata Rx torace o HRCT (più sensibile nella diagnosi precoce). -HRCT raccomandata se: o Sintomi indicativi di coinvolgimento polmonare (es. tosse) o Gradiente alveolo-arterioso all'EGA: - > 20 nei pazienti under 70 - > 25 nei pazienti over 70

		Darunavir+Ritonavir 800+100 mg 1+1 cp ogni 24 ore o **Darunavir/Cobicistat** 800/150 mg 1 cp al giorno per 14 giorni[a] Ove possibile, sulla base delle condizioni cliniche e del setting assistenziale del paziente, è da **prediligere la gestione domiciliare della terapia antivirale** con monitoraggio quotidiano da parte di operatore sanitario addestrato, **preferibilmente all'interno di studi clinici controllati**		- Monitoraggio clinico: PA, FC, FR, SO2 e TC x 2 volte al giorno
GRAVITA' CLINICA	**QUADRO CLINICO E SETTING ASSISTENZIALE**	**TERAPIA ANTIVIRALE/IMMUNOMODULANTE***	**TERAPIA DI SUPPORTO**	**VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE/MONITORAGGIO**
<u>2. CASI MODERATI:</u> **Polmonite lieve secondo OMS[1]** **(MEWS 1-2)**	**Paziente clinicamente stabile con** - Segni clinici di coinvolgimento polmonare (febbre>38°C e/o tosse insistente) e/o evidenza radiologica di polmonite - assenza di segni di polmonite severa - SO2≥94% in aria ambiente PaO2/FiO2 > 300 **Ricovero in reparto ordinario**	***Considerare in primo luogo l'inclusione del paziente in studi clinici controllati sui farmaci antivirali.*** ***Nell'ambito di studi clinici, è consigliato:*** **Remdesivir** 200 mg/ev, dose carico, il primo giorno seguito da una dose di mantenimento di 100 mg/ev/die da giorno 2 a giorno 5[e] ***Se non disponibili studi clinici* o il *paziente sia fuori dai criteri di inclusione*, può essere consigliata terapia antivirale con:**	- Terapia sintomatica - Reidratazione - Considerare uso di terapia antibiotica ad ampio spettro o mirata in base ai risultati degli esami microbiologici[f] - Eventuale ossigenoterapia (cannule nasali o maschera di Venturi)	- Esami ematochimici di routine all'ingresso[d] (tempistica di monitoraggio da valutare su base clinica, possibilmente almeno ogni 72h)+ in pazienti con insufficienza respiratoria lieve: ferritina, trigliceridi, proBNP, ATIII, ricerca Ab anti-fosfolipidi (quest'ultimo al basale e dopo 14 giorni) -Esami microbiologici[g]: ○ TNF e TOF con RT-PCR per SARS-CoV2 all'ingresso e da ripetere ogni 7 giorni sino a 2 tamponi negativi entro 24-72 ore ○ Ag urinari per Legionella/Pneumococco

		Idrossiclorochina[c] 400 mg os ogni 12 ore come dose carico, seguita da 200 mg ogni 12 ore o **Clorochina** 250 mg os ogni 12 ore per 10 giorni *Nei casi in cui idrossiclorochina (o clorochina) non siano utilizzabili*[b] **Lopinavir/r** 200/50 mg 2 cp ogni 12 ore o **Darunavir+Ritonavir** 800+100 mg 1+1 cp ogni 24 ore o **Darunavir/Cobicistat** 800/150 mg 1 cp al giorno per 14 giorni[a] (La terapia con inibitori delle proteasi anti-HIV può essere consigliata **solo per un inizio precoce, entro 12 giorni dall'esordio**) ***Se marcatori infiammatori elevati[h] si può considerare anche in questa fase un'immunoterapia, in primo luogo con antagonisti recettore IL-6, in base al razionale di un blocco precoce della disregolazione citochinica.***	- Considerare profilassi o terapia anticoagulante (vedi Tabella 2)	○ Ab anti-Mycoplasma pneumoniae ○ Emocolture g. comuni se TC> 38°C ○ Markers HBV (HBsAg, HBcAb; HBV-DNA se HBsAg+ o HBcAb+), antiHCV, Quantiferon TB (nei pazienti candidati a inizio immunoterapia), anti-HIV. - EGA arteriosa all'ingresso e frequenza monitoraggio basata sulle condizioni cliniche - ECG (frequenza monitoraggio sulla base delle caratteristiche del paziente/QTc basale [Figura 1]) - Esami radiologici: Rx torace in pronto soccorso per diagnosi differenziale con altre patologie HRTC all'ingresso in reparto COVID Ripetizione imaging di controllo (TC torace o RX torace a letto del paziente) a: ○ 48-72 h se peggioramento clinico (valutare indicazione a TC torace con mdc/angioTC torace) ○ 7-14 giorni in caso di evoluzione clinica favorevole (miglioramento parametri clinici-EGA) - Monitoraggio clinico: PA, FC, SO2, FR e TC x 2 volte al giorno

		Anche per l'immunoterapia vale il principio di privilegiare l'inclusione del paziente in studi clinici controllati ***Se non disponibili studi clinici* o il *paziente sia fuori dai criteri di inclusione*, può essere consigliata immunoterapia con:** **Tocilizumab** 162 mg s.c. 2 fiale s.c. in sedi diverse in singola somministrazione *oppure* **Sarilumab** 200 mg s.c. 2 fiale s.c. in sedi diverse in singola somministrazione. In caso di controindicazioni a terapia con anti-IL-6, considerare: **Baricitinib** 4 mg/die per 7-14 giorni o **Ruxolitinib** 5 mg due volte al giorno per 7 giorni		
GRAVITA' CLINICA	**QUADRO CLINICO E SETTING ASSISTENZIALE**	**TERAPIA ANTIVIRALE/IMMUNOMODULANTE***	**TERAPIA DI SUPPORTO**	**VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE/MONITORAGGIO**
<u>3. CASI SEVERI:</u> **Polmonite severa secondo OMS[1] o ARDS lieve** [2, 3] **(MEWS 3-4)**	**Paziente clinicamente instabile ma ancora non critico con:** - Segni clinici di coinvolgimento polmonare (febbre>38°C e/o tosse insistente) e/o evidenza radiologica di polmonite con segni clinico/laboratoristici di peggioramento degli scambi	***Considerare in primo luogo l'inclusione del paziente in studi clinici controllati sui farmaci antivirali.*** ***Nell'ambito di studi clinici, è consigliato:*** **Remdesivir** 200 mg/ev, dose carico, il primo giorno seguito da una dose di mantenimento di 100 mg/ev/die da giorno 2 a giorno 5[e]	-Terapia sintomatica - Reidratazione EV - Terapia antibiotica ad ampio spettro o mirata in base ai risultati degli esami microbiologici[f] (da sospendere se non segni di sovrainfezione)	- Esami ematochimici di routine all'ingresso[d] (monitoraggio ogni 48-72 ore) + ferritina, trigliceridi, proBNP, ATIII, ricerca Ab antiFosfolipidi (quest'ultimo al basale e dopo 14 giorni) - Esami microbiologici[g]: ○ TNF e TOF con RT-PCR per SARS-CoV2 all'ingresso e da ripetere ogni 72-96 h sino a 2 tamponi negativi entro 24-72 ore ○ Ag urinari per Legionella/Pneumococco

	respiratori definiti da almeno una tra: FR≥30 arm in aria ambiente a riposo SO2 in aa ≤ 93% PaO2/FiO2 ratio ≤300 ma >200 oppure, se EGA non disponibile, SaO2/FiO2 SpO2/FiO2 ≤ 315 ma > 235 in PEEP o cPAP>5cmH2O o non ventilati[K] **Ricovero in reparto ordinario/subintensiva**	***Se non disponibili studi clinici* o il *paziente sia fuori dai criteri di inclusione*, può essere consigliata terapia antivirale con:** **Idrossiclorochina**[c] 400 mg os ogni 12 ore come dose carico, seguita da 200 mg ogni 12 ore o **Clorochina** 250 mg os ogni 12 ore per 10 giorni *Nei casi in cui idrossiclorochina (o clorochina) non siano utilizzabili*[b] **Lopinavir/r**[l] 200/50 mg 2 cp ogni 12 ore o **Darunavir+Ritonavir** 800/100 mg 1+1 cp ogni 24 ore o **Darunavir/Cobicistat** 800/150 mg 1 cp al giorno per 14 giorni[a] (La terapia con inibitori delle proteasi anti-HIV può essere consigliata **solo per un inizio precoce, entro 12 giorni dall'esordio**) ***Consigliata in questa fase l'aggiunta di immunoterapia[i] sulla base del razionale di un intervento per bloccare o ridurre la disregolazione citochinica in atto.***	- Ossigenoterapia (maschera di Venturi, ossigenoterapia ad alti flussi (HFNC) o ventilazione non invasiva con CPAP o NIV) - Considerare manovre di pronazione/semipronazione - Profilassi o terapia anticoagulante (Tabella 2) In caso di non disponibilità o di controindicazioni alla immunoterapia, considerare **terapia steroidea** al seguente dosaggio: - **Metilprednisolone** 0.5 mg/Kg per 3-5 giorni poi descalation	○ Ab anti-Mycoplasma pneumoniae ○ Emocolture g. comuni se TC> 38°C ○ Markers HBV (HBsAg, HBcAb; HBV-DNA se HBsAg+ o HBcAb+), antiHCV, Quantiferon TB (nei pazienti candidati a inizio immunoterapia), anti-HIV. - EGA arteriosa all'ingresso e monitoraggio giornaliera - ECG (frequenza monitoraggio sulla base delle caratteristiche del paziente/QTc basale [Figura 1]) - Esami radiologici: Rx torace in pronto soccorso per diagnosi differenziale con altre patologie HRTC all'ingresso in reparto COVID. Ripetizione imaging di controllo (TC torace o Rx torace a letto del paziente) a: ○ 48-72 h se peggioramento clinico (valutare indicazione a TC torace con mdc/angioTC torace) ○ 7 giorni in caso di evoluzione clinica favorevole (miglioramento parametri clinici-EGA) - Valutazione Ecocardiogramma TT[J] - Monitoraggio clinico: PA, FC, FR, SO2 e TC > 3 volte al giorno - Valutazione rianimatoria all'ingresso per indicazione a ventilazione non invasiva e monitoraggio durante la degenza con frequenza variabile a seconda della risposta clinica. Pronta rivalutazione in caso di comparsa di criteri di peggioramento clinico.

		Anche per l'immunoterapia vale il principio di privilegiare l'inclusione del paziente in studi clinici controllati ***Se non disponibili studi clinici* o il *paziente sia fuori dai criteri di inclusione*, può essere consigliata immunoterapia con:** **Tocilizumab** 8 mg/kg ev in singola somministrazione con possibile ripetizione della dose a 12 h se assenza/scarso miglioramento clinico *oppure* **Sarilumab** 400 mg ev in singola somministrazione con possibile ripetizione della dose a 12 h se assenza /scarso miglioramento clinico *oppure* **Canakinumab** 600 mg ev (nei soggetti con >60 kg) o 450 mg ev (nei soggetti con <60 kg) in singola somministrazione Considerare in alternativa, **in particolare nei pazienti con controindicazioni o non responder a farmaci anti-IL-6**: **Baricitinib** 4 mg/die per 7-14 giorni o **Ruxolitinib** 5 mg due volte al giorno per 7 giorni (estensibile fino a 28 giorni)		

GRAVITA' CLINICA	QUADRO CLINICO E SETTING ASSISTENZIALE	TERAPIA ANTIVIRALE/IMMUNOTERAPIA*	TERAPIA DI SUPPORTO	VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE/MONITORAGGIO
4. CASI CRITICI: ARDS (in particolare moderato o severo)[2,3] o altra compromissione severa di funzioni vitali **(MEWS >4)**	**Paziente clinicamente instabile in condizioni critiche con:** - sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con: PaO2/FiO2 ratio ≤200 ma >100 in PEEP o CPAP >5cmH2O o non ventilati[K] (**ARDS moderata**) oppure PaO2/FiO2 ratio ≤100 in PEEP o CPAP >5cmH2O o non ventilati[K.] (**ARDS severa**) - - Scompenso emodinamico - Insufficienza multiorgano (MOF) **Paziente generalmente ricoverato in rianimazione o, nei casi meno compromessi, in reparto sub-intensivo**	**La regola generale di privilegiare l'inclusione dei pazienti in studi clinici controllati non è in larga misura applicabile in questo stadio di malattia, vista la scarsità di studi randomizzati, e in base a considerazioni etiche.** **In tal senso va consigliata terapia antivirale** (mediante *uso compassionevole*) con: **Remdesivir** 200 mg/ev, dose carico, il primo giorno seguito da una dose di mantenimento di 100 mg/ev/die da giorno 2 a giorno 10[e] **più** **Immunoterapia[i] con:** **Tocilizumab** 8 mg/kg in singola somministrazione con possibile ripetizione della dose a 12 h se assenza/scarso miglioramento clinico *oppure* **Sarilumab** 400 mg ev in singola somministrazione con possibile ripetizione della dose a 12 h se assenza /scarso miglioramento clinico *Oppure* **Canakinumab** 600 mg ev (nei soggetti con >60 kg) o 450 mg ev (nei soggetti con <60 kg) in singola somministrazione	- Il gold standard è la ventilazione meccanica precoce protettiva con ventilazione non invasiva o invasiva. - Pronazione/semipronazione - Terapia antibiotica ad ampio spettro o mirata in base ai risultati degli esami microbiologici - Profilassi o terapia anticoagulante (Tabella 2) Indicata **terapia steroidea** al seguente dosaggio: - **Metilprednisolone** 1 mg/Kg per 5 giorni poi descalation	**- Valutazione rianimatoria all'ingresso per IOT/ventilazione non invasiva. Monitoraggio rianimatorio quotidiano per pazienti non ricoverati in rianimazione** - Esami ematochimici di routine all'ingresso[d] (monitoraggio quotidiano) + ferritina, trigliceridi, proBNP, ATIII, ricerca Ab antiFosfolipidi (quest'ultimo al basale e dopo 14 giorni) - Esami microbiologici: ○ TNF e TOF con RT-PCR per SARS-CoV2 all'ingresso e da ripetere ogni 72 ore sino a 2 tamponi negativi entro 24-72 ore ○ Ag urinari per Legionella/Pneumococco ○ Emocolture g. comuni se TC> 38°C ○ Markers HBV e antiHCV/Quantiferon TB (nei pazienti candidati a inizio immunoterapia) - EGA arteriosa all'ingresso e monitoraggio ≥1/die - ECG (frequenza monitoraggio sulla base delle caratteristiche del paziente/QTc basale [Figura 1]) - Esami radiologici: All'ingresso HRTC in tutti – Valutare indicazione a TC torace con mdc/angioTC torace. Ripetizione imaging di controllo (TC torace o Rx torace a letto del paziente) a:

		Considerare in alternativa, in particolare nei pazienti con controindicazioni o non responder a farmaci anti-IL-6: **Baricitinib** 4 mg/die per 7-14 giorni o **Ruxolitinib** 5 mg due volte al giorno per 7 giorni		○ 48-72 se non miglioramento clinico (valutare indicazione a TAC torace con mdc/ angioTC torace se non precedentemente eseguita) ○ 7giorni in caso di evoluzione clinica favorevole (miglioramento parametri clinici-EGA) - Valutazione Ecocardiogramma TT[J] - Monitoraggio clinico: PA, FC, FR, SO2 e TC 4-6 volte al giorno

a) Previa attenta valutazione delle interazioni farmacologiche con terapie concomitanti. A tal fine, vedi anche https://www.covid19-druginteractions.org.
b) L'utilizzo concomitante di inibitori delle proteasi di HIV (Lopinavir/ritonavir e darunavir+ritonavir o darunavir/cobicistat) e di idrossiclorochina o clorochina non è stato studiato dal punto di vista farmacocinetico. Lopinavir+ritonavir e darunavir/ritonavir potrebbero potenzialmente aumentare i livelli plasmatici di IDQ o clorochina, anche se non vi è indicazione a modifiche del dosaggio di IDQ in caso di uso concomitante (www.hiv-druginteractions.org). Tuttavia, in considerazione del potenziale rischio aggiuntivo di tossicità cardiologica (allungamento dell'intervallo QT e aritmie ventricolari), l'utilizzo concomitante andrebbe evitato o comunque considerato solo nell'ambito di studi controllati. In assenza di dati di efficacia consolidati, la scelta tra inibitori delle proteasi o idrossiclorochina/clorochina nel regime terapeutico, al di fuori di trial controllati, dovrà essere effettuata caso per caso.
c) Nei pazienti senza deficit di G6PDH o senza dato anamnestico di favismo. Previa valutazione intervallo QTc-
d) Esami ematochimici di routine: emocromo con formula, indici di funzionalità epatica e renale, CPK, LDH, elettroliti (K, Mg, Na, Ca), glicemia, coagulazione + d-dimero, PCR, fibrinogeno, PCT, albumina.
e) Nei centri dove sono attivi trial su Remdesivir (GS-US-540-5773 e GS-US-540-5774): possibilità di utilizzo Remdesivir come terapia antivirale al dosaggio di 200 mg (dose carico) seguito da 100 al giorno di mantenimento. Nei pazienti in IOT possibile richiederlo in uso compassionevole.
f) Terapia antibiotica empirica nella polmonite del paziente COVID ospedalizzato, al di fuori dei pazienti ventilati (in cui subentra il rischio di VAP) va riservata solo ai pazienti con quadri radiologici e segni laboratoristici suggestivi di sovrainfezione batterica, in particolare rialzo della PCT (non sembra aumentare nei casi COVID (vs. proteina C reattiva)). La scelta della terapia antimicrobica andrà valutata caso per caso sulla base della presenza di fattori di rischio per *P. aeruginosa*, MRSA, MDR/XDR o infezioni fungine. In assenza di sovra-infezioni batteriche sospendere antibiotici eventualmente iniziati dopo le prime 48 ore. Si consiglia di evitare l'uso contemporaneo di fluorochinoloni per il rischio di tossicità cumulativa con idrossiclorochina sull'intervallo QT. Mentre per quanto riguarda azitromicina, in considerazione del potenziale effetto antivirale dimostrato in studi preliminari, e della potenziale tossicità di sommazione con idrossiclorochina sull'intervallo QT, il suo utilizzo dovrà essere considerato in un rapporto costo beneficio caso per caso ed evitato in caso di somministrazione concomitante di clorochina/idrossiclorochina, al di fuori di trials clinici controllati.
g) Esami microbiologici aggiuntivi (esame dell'espettorato, multiplex virus pneumotropi su tampone nasofaringeo, sierologia Mycoplasma; Chlamydia etc) andranno valutati a seconda delle caratteristiche cliniche del paziente e della stagionalità.
h) Indici di iper-infiammazione: d-dimero > 1000 ng/mL, ferritina > 500 ng/mL, LDH > 300 UI/L, linfocitopenia (<1000/mm3)
i) Somministrazione di Immunoterapia EV dovrebbe essere guidata dai seguenti criteri di selezione: a) PaO2/Fi02 ratio <300 mmHg; b) peggioramento scambi respiratorio con o senza disponibilità di ventilazione non invasiva d) presenza di uno o più indici di iper-infiammazione. Per le controindicazioni ai singoli farmaci immunomodulatori far riferimento alla Tabella 8.
j) Se si sospetta che lo scompenso cardiaco possa contribuire all'insufficienza respiratoria
k) Per NON ventilati si intendono anche pazienti in ossigenoterapia ad alto flusso o tramite maschera Venturi
l) La terapia antivirale con Lopinavir/r non ha mostrato benefici clinici in pazienti con >12 giorni dall'esordio clinico (Cao B, et al. N Engl J Med 2020;March 18, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282)

BIBLIOGRAFIA:

[1] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance, 28 February 2020. Available at https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf.

[2] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012;307:2526-33.

[3] Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:52-9.

Tabella 2. Profilassi e terapia antitrombotica in pazienti con polmonite da COVID-19^

Dosaggi di EBPM in corso di ospedalizzazione
Pazienti con polmonite ricoverati in *reparti di terapia intensiva**: EBPM 100 U/Kg x 2 fino ad un massimo di 10000 U x2
Pazienti con polmonite ricoverati in *reparti ad intermedia/alta intensità di cura in presenza di* **D-dimero elevato (>= 6 ULN) e/o peggioramento dell'insufficienza respiratoria e/o Padua score >4, e/o ESC 2019 ≥3, fino a esclusione di TEP mediante TC torace con mdc*** BW < 50 kg: EBPM dose standard (4000 U x1) BW 50-65 kg: EBPM 4000 U x 2 BW > 65 kg: EBPM 6000 U x 2
Pazienti con polmonite ricoverati in *reparti ad intermedia/alta intensità di cura in presenza di* **D-dimero < 6 ULN) e/o Padua Score =<4 e/o ESC 2019 <3 e/o dopo esclusione di TEP mediante TC torace con mdc** EBPM 100 UI/kg/die

Dosaggi profilattici di EBPM dopo la dimissione
Pazienti senza diagnosi di TEV o TEP durante il ricovero BW <50 kg: EBPM 2000 U x1 BW 50-65 kg: EBPM 4000 U x 1 BW > 65 kg: EBPM 6000 U x 1 Per 2 settimane se Padua score <4 e/o ESC 2019 <3 o per 4 settimane se Padua score ≥ 4 e/o ESC 2019 ≥3, dal momento della dimissione

Dosaggi profilattici di EBPM in pazienti con polmonite lieve, non ospedalizzati
BW <50 kg: EBPM 2000 U x1 BW 50-65 kg: EBPM 4000 U x 1 BW > 65 kg: EBPM 6000 U x 1 Per 2 settimane se Padua score <4 e/0 ESC 2019 <3 o per 4 settimane se Padua score ≥ 4 e/o ESC 2019 ≥3, dal momento della diagnosi

Dosaggi terapeutici di EBPM in pazienti con diagnosi di TEV
EBPM 100 U/kg x2 per almeno 15 giorni dalla diagnosi o fino a sospensione di eventuale terapia con inibitori delle proteasi, con successivo passaggio a farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (DOACs) per 3 mesi. Prolungamento del trattamento con DOACs per ulteriori 3 mesi in caso di residuo trombotico nelle arterie polmonari (valutazione tramite TC con mdc) e/o presenza di ipertensione polmonare (Ecocardiogramma con PAPS)

^Le raccomandazioni riportate recepiscono la nota GR/39/21 del 16.04.2020 da parte della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria – Area Farmaci e Dispositivi, sulla terapia eparinica dei pazienti con COVID-19.
*Valutare eventuale mantenimento degli stessi dosaggi (almeno 60 UI/kg) anche una volta esclusa diagnosi di TEV per il persistente aumentato rischio in pazienti COVID 19.

Parametri di monitoraggio:
- TAC torace con mdc (da effettuare in tutti i pazienti in caso di peggioramento improvviso della funzionalita respiratoria apparentemente non giustificato dall'andamento del decorso clinico o in caso di incremento del D-dimero non saprei che cut off dare. Forse 3000 è un po alto;
- Se possibile Esame ecodoppler venoso (alla diagnosi e a 14 giorni o subito prima della dimissione);
- Emocromo, INR, aPTT, Fibrinogeno, D-dimero, antitrombina a giorni alterni durante il periodo del ricovero.

Controindicazioni alla somministrazione di EBPM:
- Ipersensibilità al principio attivo, eparina e suoi derivati
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti contro le piastrine
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera g-i, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirugica cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali
- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso sia stata impiegata enoxaparina nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico.

Note:
- In caso di PLT <75000/mmc o coagulopatia plasmatica (INR >1.5, aPTT ratio >1.4, Fibrinogeno< 150 mg si raccomanda impiego di EBPM a dosaggi di 4000 UI.
- In caso di clearance della creatinina <30 ml/min si raccomanda di sostituire EBPM con calciparina partendo da 0.3 ml (7500 U) x 2 con incremento dose fino al raggiungimento di un target di aPTT ratio di 2.
- In caso di pazienti in trattamento con mono-anti-aggregazione per profilassi primaria, sospendere antiaggregante (eccetto che pazienti con malattie mieloproliferative) e aggiungere EBPM come per pazienti ospedalizzati.
- In caso di pazienti in trattamento con mono-anti-aggregazione per profilassi secondaria dopo eventi arteriosi, proseguire antiaggregante e aggiungere EBPM come per pazienti ospedalizzati.
- In caso di pazienti con duplice anti-aggregazione, aggiungere EBPM come per pazienti non ospedalizzati.

Tabella 3. Modified Early Warning Score (MEWS)

PARAMETRI VITALI (indicare solo un valore per ogni fattore)							
	3	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**
Frequenza respiratoria (arm)		< 9		9-14	15-20	21-29	≥ 30
Frequenza cardiaca (bpm)		≤ 40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥ 130
Pressione arteriosa sistemica (mmHg)	< 70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Temperatura (°C)		≤ 35 °C		35.1-38.4		≥ 38.4°C	
Segni neurologici				Sveglio	Responsivo alla voce	Responsivo al dolore	Non responsivo (GCS < 9)

PUNTEGGIO TOTALE |__|__|

Legenda MEWS: 0-2 stablle, 3-4 instabile, ≥ 5 critico

SpO_2 ___ in aria ambiente |__| durante supplemento di ossigeno |__| _____ Lt/min

PaO_2/FiO_2 ratio _____

Tabella 4. Criteri di Berlino 2012[1]+ modifica di Kigali per setting basse risorse[2]

Inizio:	Nuova comparsa o peggioramento di sintomi respiratori **entro una settimana** da una condizione clinica nota	
Imaging del torace: (Rx torace, ecografia torace o TC torace)	Opacità bilaterali, non completamente spiegate da versamento, atelettasia lobare o polmonare o noduli	
Origine dell'edema:	Insufficienza respiratoria non correlabile ad insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. Necessario eseguire ecocardiogramma per escludere causa cardiogena dell'edema, se non sono presenti fattori di rischio.	
Ossigenazione (adulti):	**ARDS lieve**	200 mmHg < PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg con PEEP o CPAP ≥5 cmH2O o non ventilati)
	ARDS moderata	100 mmHg < PaO2/FiO2 ≤200 mmHg con PEEP o CPAP ≥5 cmH2O, o non-ventilati
	ARDS severa	PaO2/FiO2 ≤ 100 mmHg con PEEP o CPAP ≥5 cmH2O, o non-ventilati

BIBLIOGRAFIA

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
2. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, Novack V, Mutumwinka M, Talmor DS, Fowler RA. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jan 1;193(1):52-9. doi: 10.1164/rccm.201503-0584OC.

Tabella 5. Tisdale score per il rischio di allungamento del QT

Risk Factors	Points
Age ≥68 y	1
Female sex	1
Loop diuretic	1
Serum K+ ≤3.5 mEq/L	2
Admission QTc ≥450 ms	2
Acute MI	2
≥2 QTc-prolonging drugs	3
sepsis	3
Heart failure	3
One QTc-prolonging drug	3
Maximum Risk Score	21
K+ indicates potassium; and MI, myocardial infarction.	

Low risk = ≤6 points
Moderate risk = 7-10 points
High-risk = ≥11 points

Tabella 6. Padua Score per rischio tromboembolico

PADUA PREDICTION SCORE	
FATTORE DI RISCHIO	PUNTEGGIO
Cancro attivo *	3
TEV precedente **	3
Ipomobilità ***	3
trombofilia nota****	3
Trauma e/o chirurgia recente (< 1 mese)	2
ETA' ³ 70 anni	1
Insuff. cardiaca e/o respiratoria	1
IMA o Stroke	1
Infez. acuta e/o Pat. reumatica	1
Obesità (BMI ³ 30)	1
Trattamento ormonale in atto	1
SCORE TOTALE	
< 4 BASSO RISCHIO DI TEV	*≥ 4ALTO RISCHIO DI TEV*

* metastasi locali o distanti e/o CT o RT effettuata negli ultimi 6 mesi

** escluse le trombosi venose superficiali

*** allettamento o possibilità di accedere solo al bagno (sia per le limitazioni dovute alla patologia che per ordine medico) per almeno 3 giorni

**** difetti di AT, Proteina C o S, FV Leiden, Variante protrombinica 20210, LAC/APA

Tabella 7. Parametri predittivi di EP in COVID-19 (modificato da ESC 2019) [1]

Parametri	**Punti**
Pregressa EP o TVP	1
FC 75-94/min' >94/min'	1 2
Chirurgia o fratture nell'ultimo mese	1
Emottisi	1
Neoplasia in atto	1
Dolore spontaneo arto inferiore	1
Dolore alla palpazione del circolo venoso profondo arto inferiore o edema unilaterale	1
Età> 65 anni	1
D-dimero >3000 ng/ml [2,3]	1
Decremento del PaO_2/FiO_2 di almeno il 25% rispetto EAB all'ingresso [4]	1

Probabilità clinica di EP

EP probabile	≥ 3
EP improbabile	< 3

Legenda: EP=Embolia polmonare; TVP=Trombosi venosa profonda; EAB=Emogasanalisi arteriosa; EBPM=Eparina a basso peso molecolare; Mdc=mezzo di contrasto

1. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. European Heart Journal, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603.
2. Tang N et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817.
3. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020. DOI: 10.1111/jth.14768
4. Wang Y. The predictive value of PaO2/FIO2 and additional parameters for in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism: an 8-year prospective observational single-center cohort study. BMC Pulm Med 2019 Dec 10;19(1):242. doi: 10.1186/s12890-019-1005-5.

Tabella 8. Caratteristiche dei principali farmaci antivirali e immunoterapici utilizzati nel COVID-19

Farmaco	Posologia	Controindicazioni	Effetti indesiderati	Precauzioni di impiego	Modifiche di dosaggio	Interazioni
Remdesivir	200 mg/die ev il primo giorno; poi 100 mg/die ev fino a 10 giorni	Ipersensibilità al principio attivo ALT ≥5 UNL	Flebiti, stipsi, cefalea, ecchimosi, nausea, dolore estremità	Non completamente note. Esclusi da trials clinici pazienti con compromissione epatica e renale.	Pazienti pediatrici <40 Kg: 5 mg/kg/die ev il primo giorno; poi 2.5 mg/Kg/die dal secondo giorno	Sono possibili diverse interazioni con farmaci forti induttori di citocromi CYP 2C8, CYP3A4, CYP2D6 (vedi: http://www.hiv-druginteractions.org)
Lopinavir/ritonavir (Kaletra, Aluvia)	200/50 mg compresse, 2 compresse per os due volte al giorno	Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti Insufficienza epatica severa	Disturbi gastro-intestinali Aumento ALT, AST Iperlipidemia Nefrotossicità Allungamento intervallo PR e QT	Pazienti con compromissione epatica o pancreatica	IR: Nessuna modifica di dose	Lopinavir e ritonavir sono entrambi potenti inibitori del CYP3A4. Diverse possibili interazioni con farmaci substrati del CYP3A (vedi: http://www.hiv-druginteractions.org)
Darunavir+ritonavir (Prezista+Norvir)	800+100 mg compresse, 1+1 compressa/die per os una volta al giorno	Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti Pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh).	Rash cutaneo Aumento ALT, AST Iperlipidemia Disturbi gastro-intestinali	Pazienti con compromissione epatica o pancreatica	IR: Nessuna modifica di dose	Darunavir e Ritonavir sono entrambi potenti inibitori del CYP3A4. Diverse possibili interazioni con farmaci substrati del CYP3A (vedi: http://www.hiv-druginteractions.org)
Darunavir/cobicistat (Rezolsta)	800/150 mg compresse, 1 compressa per os una volta al dì	Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti Controindicato in gravidanza Non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 70 mL/min	Rash cutaneo Aumento ALT, AST Iperlipidemia	Pazienti con compromissione epatica o pancreatica	IR: Nessuna modifica di dose	Darunavir e Cobicistat sono entrambi potenti inibitori del CYP3A4. Diverse possibili interazioni con farmaci substrati del CYP3A (vedi: http://www.hiv-druginteractions.org)

		quando co-somministrato con uno o più medicinali che richiedono un aggiustamento della dose basato sulla clearance della creatinina				
Idrossiclorochina (Plaquenil)	200 mg compresse, 2 compresse due volte al dì il primo giorno; poi 1 compressa due volte al dì fino a 10 giorni	Ipersensibilità al principio attivo e verso i composti 4-aminochinolinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Alterazioni retiniche e del campo visivo attribuibili a composti 4-aminochinolinici. In caso di maculopatie preesistenti. Deficit G6PDH	Retinopatia (correlata alla dose) Ipoglicemia Prolungamento dell'intervallo QT Disturbi gastro-intestinali Cefalea Rash cutaneo Prurito Labilità affettiva	Pazienti con disturbi retinici Pazienti diabetici Pazienti con insufficienza renale Paziente anziani Pazienti con insufficienza epatica	IR: Nessuna modifica di dose	Da non somministrare con: Metamizolo Amiodarone Bepridil Flecainide Mexiletina Rifampicina Rifapentina Carbamazepina Fenobarbital Fenitoina Pirimidone
Tocilizumab (RoAtemra)	8 mg/kg ev in singola somministrazione, ripetibile dopo 8-12 ore in caso di mancata o incompleta risposta 162 mg sottocute, 2 fiale in unica somministrazione in due sedi diverse	Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti Infezioni attive, gravi Conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a 2 x 10^9/L Gravidanza	Infezioni delle vie aeree superiori Ipercolesterolemia Cellulite Polmonite Herpes simplex orale Herpes zoster Dolore addominale Ulcerazioni orali Gastrite Rash Prurito Orticaria Cefalea Vertigina Aumento ALT, AST	Infezioni ricorrenti o croniche Tubercolosi latente Diverticolite Diabete Insufficienza epatica	IR: Nessuna modifica di dose ANC 0.5-1 cell x10^9/L: sospendere ANC <0.5 cell x10^9/L: interrompere PLT 50-100 cell x10^3/µL: sospendere PLT <50 cell x10^3/µL: interrompere ALT >3 <5 x ULN: sospendere ALT >5 x ULN: interrompere	Nessuna. Attenzione nell'utilizzo concomitante con farmaci con azione mielosoppressiva.

			Leucopenia Neutropenia Reazioni da ipersensibilità Congiuntivite Perforazione gastro-intestinale			
Sarilumab (Kevzara)	400 mg ev in singola somministrazione, ripetibile dopo 8-12 ore in caso di mancata o incompleta risposta 200 mg sottocute, 2 fiale in unica somministrazione in due sedi diverse	Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti Infezioni attive, gravi Gravidanza	Infezioni delle vie aeree superiori, vie urinarie Herpes simplex orale Neutropenia Piastrinopenia Aumento ALT, AST Iperlipidemia Eritema e prurito nella sede di iniezione	Infezioni croniche Infezioni gravi opportunistiche Infezione da HIV Tubercolosi latente	IR: Nessuna modifica di dose ANC 0.5-1 cell $x10^9$/L: sospendere ANC <0.5 cell $x10^9$/L: interrompere PLT 50-100 cell $x10^3$/µL: sospendere PLT <50 cell $x10^3$/µL: interrompere ALT >3 <5 x ULN: sospendere ALT >5 x ULN: interrompere	Nessuna. Attenzione nell'ultilizzo concomitante con farmaci con azione mielosoppressiva
Canakinumab (Ilaris)	>60 kg: 600 mg ev in singola somminstrazione 40-60 kg: 450 mg ev in singola somministrazione	Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti Infezioni gravi in fase attiva Neutropenia Leucopenia	Infezioni delle vie respiratorie Infezione auricolare Cellulite Gastroenterite Infezione delle vie urinarie Vertigine Dolori addominali Artralgie Dolori muscolo scheletrici Riduzione della clearance renale Proteinuria Leucopenia Neutropenia	Tubercolosi latente		Può comportare una riduzione di concentrazione dei farmaci substrato del CYP450

Baricitinib (Olumiant)	4 mg/die per os (compresse) per 7-14 giorni. Può essere assunto indipendentemente dai pasti.	Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Tubercolosi attiva Gravidanza/allattamento	Infezioni apparato respiratorio, GI e GU Herpes zoster/simplex Piastrinosi Neutropenia Aumento trigliceridi e colesterolo Ipertrnsaminasemia (≥3ULN) Nausea Rash/orticaria/acne Embolia pomonare/TVP	Infezioni in fase attiva/cronica o ricorrente Tubercolosi latente (considerare inizio di profilassi) Neutropenia (ANC<1000/mm3) Leucopenia (ALC<500/mm3) Anemia (Hb<8g/dL) Epatiti virali Popolazione pediatrica/adolescente (0-18anni)	Riduzione dose a 2mg/die nella compromissione renale moderata con creatinina clearance 30-60 ml/min Non indicato in pazienti con severa compromissione epatica o renale (creatinina clearance < 30 ml/min) Interruzione temporanea della terapia se: 1. neutropenia (ANC<1000/mm3) 2. linfopenia (ALC<500/mm3) 3. HB<8 g/dL 4. Aumento ALT/AST Il trattamento può essere ripreso dopo normalizzazione dei parametri	Cosomministrazione con forti inibitori OAT3 (probenicid) -> riduzione della dose. Non somministrare con altri inibitori JAK,
Ruxolitinib (Jakavi)	5 mg BID per 7 giorni per os (compresse), indipendentemente dall'assunzione di cibo	Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Tubercolosi attiva Gravidanza/allattamento	Infezioni/infestazioni Anemia Trombocitopenia Neutropenia Sanguinamento Aumento trigliceridi e colesterolo Capogiri/cefalea Ipertransaminasemia	Mielosoppressione Infezioni in fase attiva/cronica o ricorrente Tubercolosi latente Epatiti virali	Riduzione di dose: 1. Età ≥6-<12 anni: 5 mg QD ≥12 anni: 5 mg BID 2. Neutropenia ANC <750-500: riduzione 50% dose 2. compromissione renale severa:	Modifica dosaggio (riduzione del 50%) se cosomministrazione con forti inibitori di CYP3A4 o inibitori CYP2C9 o CYP3A4 (es fluconazolo fino a 200 mg/die). Evitare se cosomminstrazione con

			Ipertensione arteriosa Flautulenza/stipsi Leucoencefalopatia multifocale progressiva		riduzione 50% dose se creat clearance <30ml/min 3. compromissione epatica di qualsiasi grado: riduzione del 50% dose poi stretto monitoraggio Interruzione: 1. Neutropenia: ANC<500 2. piastrinopenia: Plts<20.000/mm3 3. anemia Hb<8 g/dL Il trattamento può essere ripreso dopo normalizzazione dei parametri	dosaggio fluconazolo >200mg/die. Non somministrare con altri inibitori JAK, Acido acetil salicilico in dosi maggiori di 150 mg al giorno.

Tabella 9. Criteri di gestione clinica domiciliare del COVID-19 da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG)

Isolamento domiciliare fiduciario	Verifica telefonica delle condizioni abitative, presenza di conviventi con fragilità o ad alto rischio	• Stanza dedicata ben aerata con bagno riservato (ove possibile) • Mantenere sempre la distanza di almeno 1 metro tra i conviventi • Attenta igiene delle mani e la pulizia delle superfici dei locali e del bagno utilizzati dal paziente (con soluzioni a base di cloro attivo allo 0,5% o di alcool al 70%) • Il paziente non può ricevere visite, né uscire dal domicilio • Utilizzo della mascherina chirurgica negli spazi comuni • Verifica del rispetto dell'isolamento (ad es. telefono o videoconsulto)
Monitoraggio clinico	Contatto giornaliero (telefonico o attraverso l'app LAZIODoctorCOVID) con la persona per automonitoraggio dei parametri clinici. da parte dei MMG o attivazione dell'USCAR (Unità Speciale di Continuità Assistenziale Regionale).	Rilevazione due volte al giorno (con apparecchi ad uso esclusivo): • Temperatura corporea • Frequenza cardiaca • Pressione arteriosa • Saturazione dell'ossigeno Valutazione del test del cammino, in assenza di controindicazioni. Rilevazione di nuovi sintomi o l'eventuale peggioramento di sintomatologia pre-esistente. L'USCAR potrà eseguire, in caso di necessità, esami ematici, visita clinica e tamponi a domicilio*
Terapia	Terapia di supporto e/o antibiotica e/o antivirale a seconda della sintomatologia o dei fattori di rischio	Sintomi lievi con esordio < 4 giorni in assenza di fattori di rischio: • paracetamolo o celecoxib • idratazione preferibilmente per via orale Sintomi lievi con esordio < 4 giorni in presenza di fattori di rischio: • terapia di supporto • idrossiclorochina (nell'ambito di studi clinici controllati) • valutazione terapia antibiotica (cefexima o ceftriaxone, azitromicina, quest'ultima non in associazione con idrossiclorochina) Sintomi lievi con esordio > 4 giorni, se SpO_2> 95%: • terapia di supporto • idrossiclorochina (nell'ambito di studi clinici controllati) • terapia antibiotica Sintomi moderati (tosse e dispnea e spO2 <95% con febbre> 37.5°C o FC > 100 bpm o astenia marcata) o gravi (insufficienza respiratoria o scompenso emodinamico): • contatto immediato 118

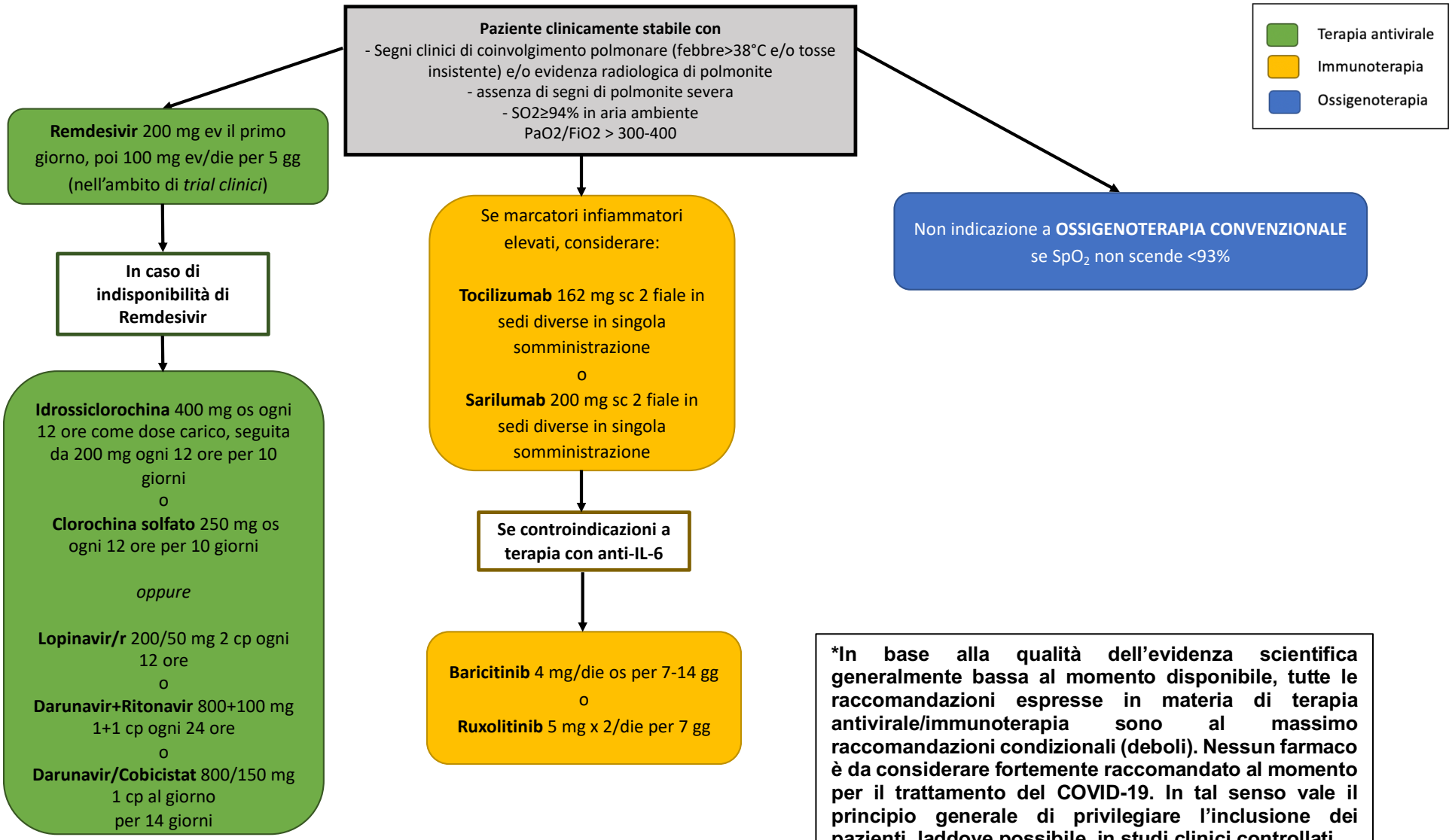
*come da determina N. G04569 del 20/04/2020 Proposta n. 6125 del 20/04/2020. Approvazione del regolamento di funzionamento USCAR LAZIO.

Tabella 10. Procedure di sanificazione di SARS-CoV-2 negli ambienti di radiologia e delle apparecchiature

Procedura	Intervento	Materiali	Tempi	Effettuazione
Sanificazione	Pulizia Disinfezione	Comuni detergenti Ipoclorito di sodio 0,1-0,5% (diluizione 1:100 da concentrazione iniziale 5%) Etanolo 62-71% Propanolo 70% Perossido di idrogeno 0.5%	Tempo di azione 1-5 minuti	Dopo aver effettuato l'esame ad un paziente con infezione trasmissibile per contatto (MDR, *Clostridium difficile*) incluso SARS-Co-2 Al termine o prima dell'inizio delle attività giornaliere Nei casi in cui i pazienti esaminati siano accertati COVID-19 (e non sospetti) in assenza di altra infezione trasmissibile per contatto non è necessaria la sanificazione dopo ogni singolo esame.
Aerazione			Sulla base dei ricambi d'aria disponibili nella sala (almeno 30 minuti)	Dopo aver effettuato l'esame ad un paziente in ventilazione assistita (procedura a rischio aerosol) o con infezione a trasmissione aerea (TB, Morbillo, Varicella)

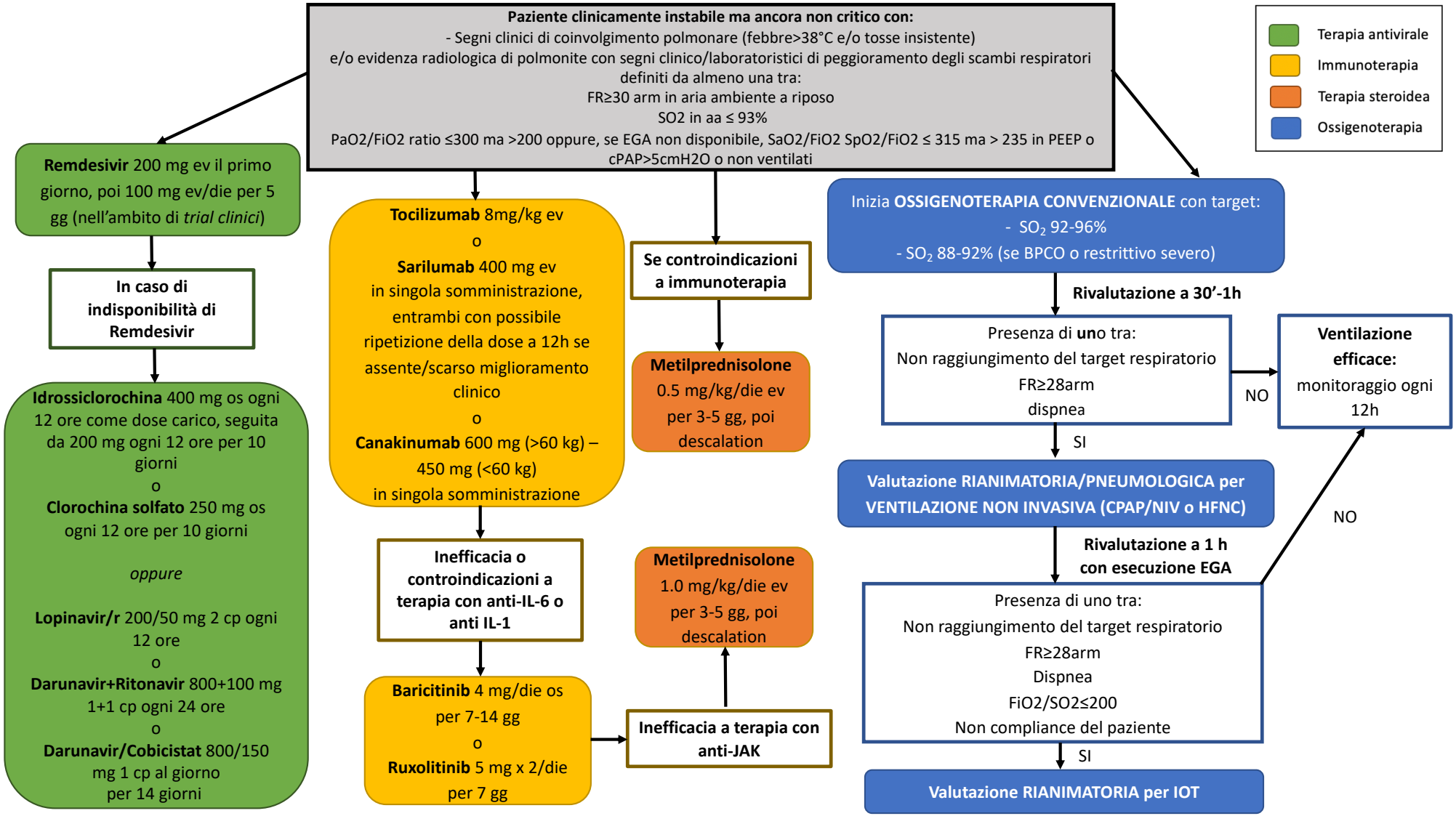
Fonte: *ECDC. Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2. March 2020*

Figura 1a – Algoritmo terapia* nel COVID-19 in base alla gravità clinica. Polmonite lieve secondo OMS (MEWS 1-2)



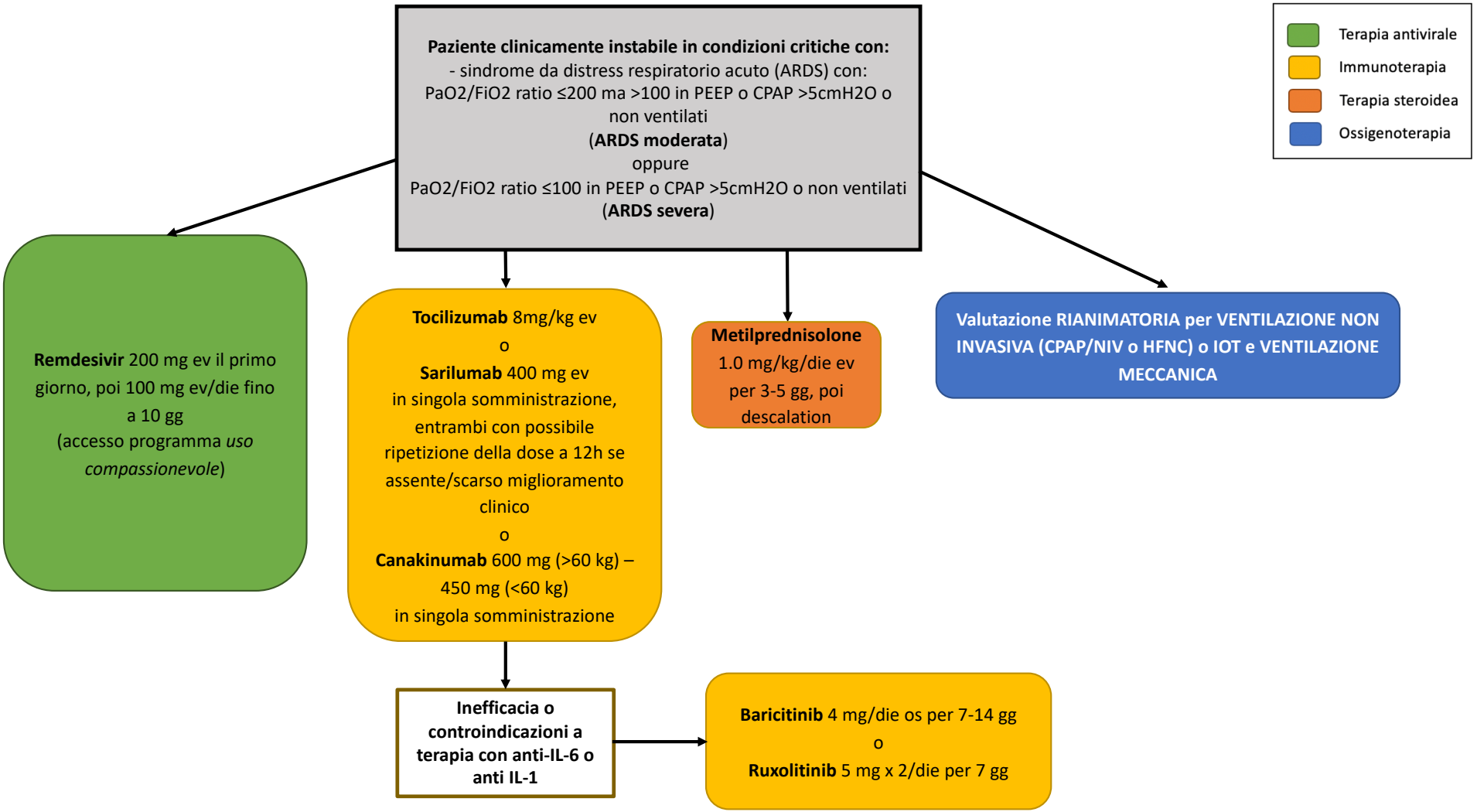
***In base alla qualità dell'evidenza scientifica generalmente bassa al momento disponibile, tutte le raccomandazioni espresse in materia di terapia antivirale/immunoterapia sono al massimo raccomandazioni condizionali (deboli). Nessun farmaco è da considerare fortemente raccomandato al momento per il trattamento del COVID-19. In tal senso vale il principio generale di privilegiare l'inclusione dei pazienti, laddove possibile, in studi clinici controllati.**

Figura 1b – Algoritmo terapia* nel COVID-19 in base alla gravità clinica. Polmonite severa secondo OMS o ARDS lieve (MEWS 3-4)



***In base alla qualità dell'evidenza scientifica generalmente bassa al momento disponibile, tutte le raccomandazioni espresse in materia di terapia antivirale/immunoterapia sono al massimo raccomandazioni condizionali (deboli). Nessun farmaco è da considerare fortemente raccomandato al momento per il trattamento del COVID-19. In tal senso vale il principio generale di privilegiare l'inclusione dei pazienti, laddove possibile, in studi clinici controllati.**

Figura 1c – Algoritmo terapia* nel COVID-19 in base alla gravità clinica. ARDS moderata o severa (MEWS >4)



***In base alla qualità dell'evidenza scientifica generalmente bassa al momento disponibile, tutte le raccomandazioni espresse in materia di terapia antivirale/immunoterapia sono al massimo raccomandazioni condizionali (deboli). Nessun farmaco è da considerare fortemente raccomandato al momento per il trattamento del COVID-19. La regola generale di privilegiare l'inclusione dei pazienti in studi clinici controllati non è in larga misura applicabile in questo stadio di malattia, vista la scarsità di studi randomizzati, e in base a considerazioni etiche.**

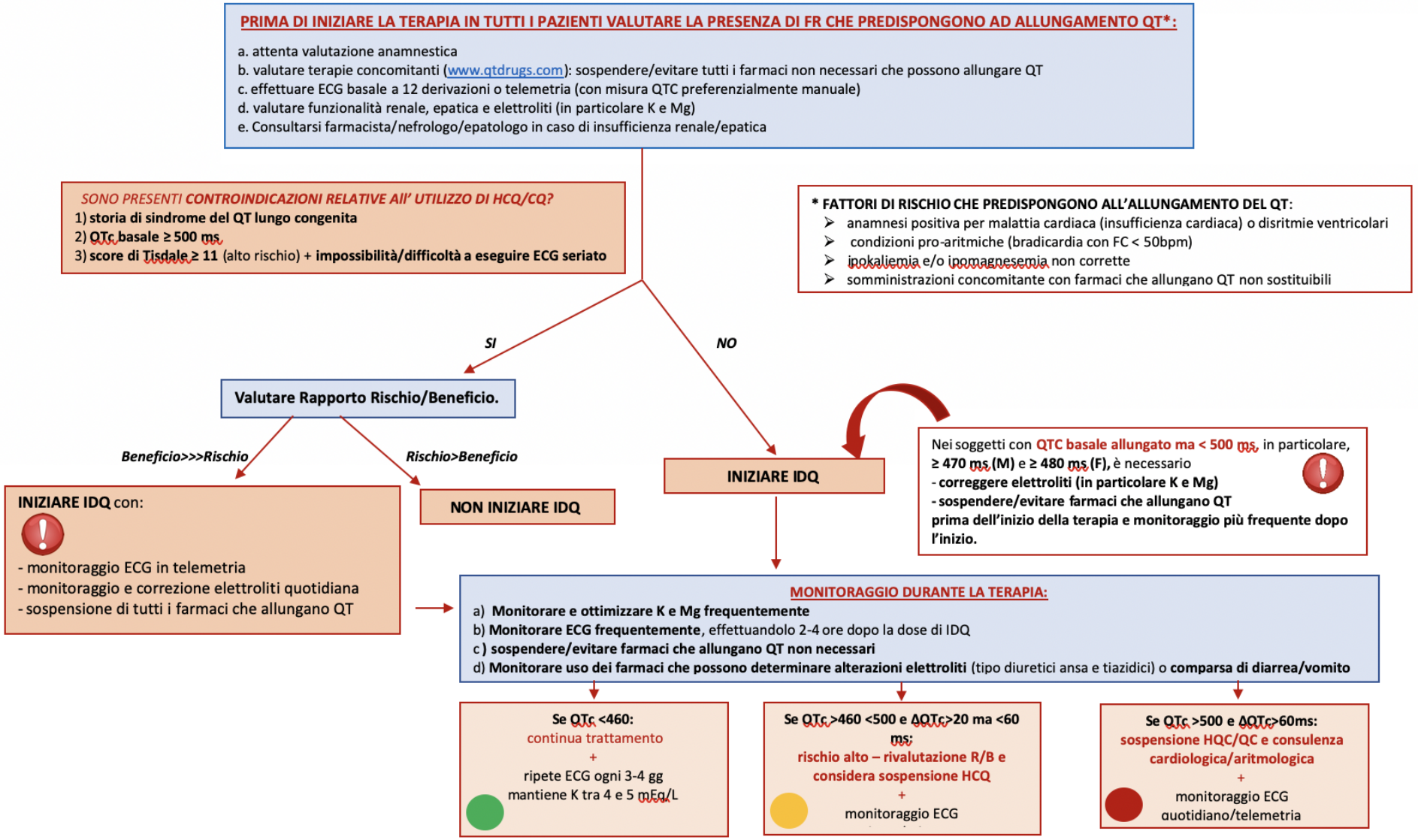



Figura 2. Valutazione del rischio allungamento del QT per inizio di/monitoraggio in corso di terapia con idrossiclorochina (HCQ)/clorochina (CQ)