

COVID-19: Gestione e Terapia

15 OTTOBRE 2020

Autori: Francesca Baroncelli^a

Enrico Boero^a

Alice Cavallo^a

^a S.C. Anestesia e Rianimazione 2 - Direttore Dr. S.Livigni

 Ospedale San Giovanni Bosco - ASL Città di Torino

Indice

Gestione ospedaliera	3
Pazienti ospedalizzati – dal Pronto Soccorso al reparto	4
Pazienti critici non intubati	6
Pazienti critici intubati	8
Trattamenti Specifici	10
Pazienti non ospedalizzati o ospedalizzati senza necessità di ossigeno	11
Pazienti ospedalizzati con necessità di ossigeno supplementare	11
Pazienti ospedalizzati con necessità di HFNC o CPAP/NIV	13
Pazienti ospedalizzati con necessità di MV o ECMO	15
Terapie adiuvanti	16

Elenco delle Abbreviazioni

AHRF	Acute Hypoxemic Respiratory Failure	NIV	Non Invasive Ventilation
ACE-I	ACE-inibitori	NSAIDs	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs
ACS	Acute Coronary Syndrome	PCT	Procalcitonina
ARBs	Angiotensin Receptor Blockers	PEEP	Positive End Expiratory Pressure
AKI	Acute Kidney Injury	Ps	Pressure Support
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	POCUS	Point of Care Ultrasound
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	RR	Respiratory Rate
CRRT	Continous Renal Replacement Therapy	SCM	Sternocleidomastoid muscle
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation	SAT	Spontaneous awakening trial
HFNC	High Flow Nasal Cannulas	SBT	Spontaneous breathing trial
LMWH	Low-Molecular-Weight Heparin	UFH	Unfractionated heparin
LUS	Lung Ultrasound Score	Vte	Volume tidale espirato
MV	Mechanical Ventilation	VTE	Venous Tromboembolism

Disclaimer

Questo documento nasce come riassunto ad uso degli Autori. Si configura principalmente come raccolta ipertestuale di articoli scientifici, documenti e risorse multimediali [FOAM](#) prodotti da istituzioni, società scientifiche e gruppi di ricerca. A questi si associano file e documenti di pertinenza della sede di lavoro degli Autori. Non costituisce una raccolta né una revisione sistematica dei dati di letteratura; non rappresenta una linea guida né un protocollo aziendale, né vuole influenzare la pratica clinica di terzi. I contenuti delle singole risorse potrebbero cambiare rispetto alla data di questo documento, in relazione alla rapida evoluzione delle conoscenze sull'argomento. Questi cambiamenti potrebbero contraddire o modificare alcune delle informazioni attualmente contenute nel testo del documento. Si raccomanda di fare sempre riferimento alle versioni più aggiornate delle risorse prodotte da fonti scientifiche autorevoli in materia.

Gestione ospedaliera

Percorsi di cura per severità di malattia

- [PulmCrit: approach to ED patients getting admitted to the hospital](#)
[Last update September 2020]
- [BWH Quick Reference Guide: COVID-19 Inpatient Management](#)
[Last update September 2020]
- [UpToDate COVID-19: Management in hospitalized adults](#)
[Last update 9th October 2020]


- [PulmCrit: approach to inpatient management of non-intubated patient](#)
[Last update September 2020]
- [BWH Quick Reference Guide: COVID-19 Respiratory Management](#)
[Last update September 2020]
- [UpToDate COVID-19: Respiratory care of the nonintubated patient](#)
[Last update 1st October 2020]

- [PulmCrit: approach to intubated ICU patient](#)
[Last update September 2020]
- [BWH Quick Reference Guide: COVID-19 ICU Management](#)
[Last update September 2020]
- [UpToDate COVID-19: Critical care and airway management issues](#)
[Last update 9th October 2020]
- [NIH: Care of Critically Ill Patients With COVID-19](#)
[Last update 9th October 2020]

Pazienti ospedalizzati – dal Pronto Soccorso al reparto

[PulmCrit](#), [BWH](#), [UpToDate](#)

Test diagnostici all'ingresso

- **Rx Torace**
- **Lung Ultrasound**
 -  [Lung Ultrasound Score \(LUS\) Terapia Intensiva San Giovanni Bosco](#)
- **TC torace: non indicata di routine**, in assenza di altre indicazioni o sospetti clinici
 - Da considerare se la sua esecuzione può cambiare la gestione del paziente
 - In caso di esame TC in altri distretti, valutare l'opportunità di imaging del torace
- **Esami di laboratorio**
 - Emocromo
 - Coagulazione (INR, aPTT, fibrinogeno)
 - Funzione epatica, funzione renale, elettroliti, CK
 - Indicatori prognostici: PCR, PCT, LDH, D-dimero, Ferritina, IL-6
 - Test di gravidanza per le donne in età fertile
 - [Troponina](#)
 - Come dato baseline (per confronto in pazienti che sviluppano manifestazioni di danno miocardico COVID-19 correlato)
 - In caso di fattori di rischio specifici o sospetta sindrome coronarica acuta (ACS)
 - ⚠ Un rialzo di troponina non indica necessariamente la presenza di ACS in assenza di segni, sintomi o reperti ECG suggestivi
- **ECG**
- **Tampone naso-faringeo per SARS-CoV-2 e altri virus respiratori**
- **Emocolture (2 set):** in particolare se febbre elevata, o sospetta sovra-infezione batterica
- **Sierologia HBV, Anticorpi HCV, Test HIV:** da considerare se non recentemente eseguito
 - L'epatite cronica virale può influenzare l'interpretazione di rialzi di transaminasi ed esacerbare l'epatotossicità di alcune terapie
 - L'infezione da HIV non trattata può condizionare il rischio di peggioramento e richiede l'avvio di terapia antivirale

Test diagnostici durante il ricovero

- **Esami di laboratorio giornalieri** (almeno inizialmente):
 - Emocromo, con focus sul trend della conta linfocitaria totale
 - Funzione epatica, funzione renale, elettroliti, CK
 - PCR, ferritina
- **Esami di laboratorio a giorni alterni** (almeno inizialmente):
 - INR, aPTT, fibrinogeno, D-dimero
- **Esami di laboratorio di controllo**, se baseline elevato o peggioramento clinico:
 - LDH, Troponina, PCT

Supporto respiratorio

- **SpO₂ target ≥ 94% inizialmente, ≥ 90% durante la fase di mantenimento**
 - Idealmente SpO₂ 90-96% (88-94% in pazienti con COPD)
 - Utilizzare la FiO₂ più bassa possibile per il raggiungimento del target
 - **Cannule nasali 1-6 L/min** + mascherina chirurgica
 - **Maschera Venturi 40-60%, 8-15 L/min O₂** + mascherina chirurgica
- **Awake proning**, particolarmente nei pazienti che richiedono ossigenoterapia supplementare
 - Idealmente 12-18 h giorno con monitoraggio SpO₂ e FiO₂ in rapporto alla posizione
 - Se non possibile posizione prona, alternare decubito destro e sinistro
 - Miglioramenti di solito apprezzabili nelle prime ore
- **Evitare nebulizzazioni di broncodilatatore durante respiro spontaneo**
 - Utilizzare Metered-Dose-Inhalers (MDI) con spaziatore: 4-8 puff equivalenti a dosi standard
- **Attenzione a “ipossiemia silente”**: pazienti gravemente ipossiemicici possono riferire un discreto benessere soggettivo. Il primo segno di deterioramento spesso non è la dispnea ma la necessità di incrementare la FiO₂ per mantenere una SpO₂ accettabile.
- **Precoce condivisione MET/Area Critica/ICU per valutazione percorso di cura.**

Supporto cardiovascolare

- **Gestione dei fluidi conservativa** (evitare somministrazioni di cristalloide ingiustificate).
- **Titolare la somministrazione di fluidi in presenza di segni diretti e indiretti di ipovolemia** (diarrea profusa, febbre persistente).

Supporto renale

- **Attenzione al rischio di AKI**. Evitare **farmaci nefrotossici** (in particolare NSAIDs).

Terapia antibiotica

- **La somministrazione di antibioticoterapia empirica non è raccomandata di routine in pazienti con malattia COVID-19**, in assenza di segni e sintomi suggestivi per sovra-infezione batterica (ad es., ricomparsa di febbre dopo periodo di defervescenza con un nuovo consolidamento all’imaging del torace). In caso di sospetto clinico-laboratoristico:
 - **Terapia antibiotica secondo linee guida per CAP o HAP/VAP** .
 - **Diagnosi microbiologica** (esame batterioscopico e colturale su escreato-aspirato)
 - **Rivalutazione giornaliera della necessità di antibiotico – dosaggio procalcitonina**

Terapia specifica

- Vedi **Pazienti ospedalizzati senza necessità di ossigeno supplementare**
- Vedi **Pazienti ospedalizzati con necessità di ossigeno supplementare**

Terapia antitrombotica

- Vedi **Terapia antitrombotica in pazienti ospedalizzati**

Terapia adiuvante

- Vedi **Vitamina D**, **Vitamina C**, **Zinco**

Pazienti critici non intubati

[PulmCrit](#), [BWH](#), [UpToDate](#)

Test diagnostici all'ingresso

- [Test diagnostici all'ingresso in pazienti ospedalizzati](#) +
- Antigeni urinari per Legionella e Pneumococco
- Esame batterioscopico e colturale su escreato (procedura a rischio)

Test diagnostici durante il ricovero

- **Esami di laboratorio giornalieri** (almeno inizialmente):
 - Emocromo, con focus su trend della conta linfocitaria totale
 - Funzione epatica, funzione renale, elettroliti, Mg⁺⁺, fosfato, CK
 - INR, aPTT, fibrinogeno, D-dimero
 - PCR, ferritina
- **Esami di laboratorio di controllo**, se baseline elevato o peggioramento clinico:
 - LDH, Troponina, PCT

Esame obiettivo giornaliero

- Evitare l'uso del fonendoscopio che potrebbe esporre al rischio di contagio
- Lung Ultrasound - POCUS



[Lung Ultrasound Score \(LUS\) Terapia Intensiva San Giovanni Bosco](#)

Sedazione – analgesia

- Paracetamolo 1 g q6h a scopo analgesico e antipiretico
- Melatonina 5 mg la sera per riposo notturno
- Evitare NSAIDs per nefrotossicità
 - Il loro utilizzo è comunque consentito se clinicamente indicato ([EMA](#), [WHO](#))

Terapia antibiotica

- Vedi [Terapia antibiotica in pazienti ospedalizzati](#)

Terapia specifica

- Vedi [Pazienti ospedalizzati con necessità di ossigeno supplementare](#)
- Vedi [Pazienti ospedalizzati con necessità di HFNC o CPAP/NIV](#)

Terapia antitrombotica

- Vedi [Terapia antitrombotica in pazienti ospedalizzati](#) e [Controversie nei pazienti critici](#)

Terapia adiuvante

- Vedi [Vitamina D](#), [Vitamina C](#), [Zinco](#)

Supporto respiratorio



- **SpO₂ target ≥ 94% inizialmente, ≥ 90% durante la fase di mantenimento**

- Idealmente SpO₂ 92-96% (88-94% in pazienti con COPD) [[SCCM](#)]
- Utilizzare la FiO₂ più bassa possibile per il raggiungimento del target


- **Supporto ventilatorio incrementale**

- **Ossigenoterapia convenzionale**
 - Cannule nasali 1-6 L/min + mascherina chirurgica
 - Maschera Venturi 40-60%, 8-15 L/min O₂ + mascherina chirurgica

Se dispnea o peggioramento di SpO₂ nonostante aumento di FiO₂:

- Considera precocemente **HFNC** o **CPAP/NIV ± awake proning** + allerta **MET**
- Considera **embolia polmonare** se improvvisa necessità di aumentata FiO₂
- **HFNC** 
 - **Setting iniziale:** flusso elevato (50-60 L/min), FiO₂ 100% [[Raof et al.](#)]
 - **Mantenimento:** titolazione di FiO₂ al minimo necessario per SpO₂ target
 - **Svezzamento:** riduzione di FiO₂ (<50%), riduzione del flusso (40 → 20 L/min)
 - Se persistente necessità di elevata FiO₂ (70-80%): awake proning o trial CPAP
 - **Modalità preferita in pazienti con AHRF da polmonite** [[FLORALI trial](#), [SCCM](#), [NIH](#)]
 - **Non significativo aumento di contaminazione ambientale** rispetto a [NIV/Venturi](#) [[UpToDate](#), [WHO](#), [SCCM](#)].
- **CPAP/NIV** 
 - **Setting iniziale:** PEEP 10 cmH₂O ± Ps 5-10 cmH₂O, FiO₂ 100% [[Raof et al.](#)]
 - **Mantenimento:** titolazione FiO₂ al minimo necessario per SpO₂ target; titolazione Ps e PEEP in base a monitoraggio Vte ed RR (<20/min); monitoraggio ventilazione minuto e perdite
 - **Modalità preferita in pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica (COPD), edema polmonare cardiogeno o fallimento HFNC** [[UpToDate](#), [Raof et al.](#), [PulmCrit](#)]
 - **CPAP/NIV con casco come interfaccia preferenziale**

Se non controindicato: considera awake proning in associazione a HFNC o CPAP/NIV

- **Awake proning** 
 - Cuscini su punti di pressione e pelvi; minimizzare infusioni, adeguata lunghezza dei tubi
 - Se beneficio, di solito evidente nelle prime 2-3 ore; adeguato monitoraggio e personale
 - **Più probabilmente efficace in pazienti con opacità polmonari diffuse**
 - **Può essere provata con cautela in pazienti con PaO₂/FiO₂ < 150** [[Raof et al.](#)]
 - **Fattibile al di fuori della Terapia Intensiva in contesto appropriato**
 - **Controindicazioni:** tubi toracostomici anteriori, emottisi, aritmie, gravidanza, fratture instabili di bacino o pelvi, sindrome compartimentale addominale, stato mentale alterato, dispnea significativa o ipercapnia, disfunzione multi-organo.

Supporto cardiovascolare

- **Mantenere bilancio idrico in pareggio** (a meno di evidente stato di ipovolemia), evitando quanto possibile boli e infusioni di cristalloidi di mantenimento.
- **Considerare l'interruzione della terapia antipertensiva domiciliare** (ipotensione o AKI)
 - [Ace-inibitori](#) e [sartani](#) possono essere proseguiti in assenza di indicazioni a sospensione
- La terapia con **statine** dovrebbe essere proseguita.

Pazienti critici intubati

[PulmCrit](#), [BWH](#), [UpToDate](#), [NIH](#)

Test diagnostici all'ingresso

- [Test diagnostici all'ingresso in pazienti ospedalizzati](#) +
- Antigeni urinari per Legionella e Pneumococco
- Esame batterioscopico e colturale su aspirato tracheale o broncoaspirato

Test diagnostici durante il ricovero

- **Esami di laboratorio giornalieri** (almeno inizialmente):
 - Emocromo, con focus su trend della conta linfocitaria totale
 - Funzione epatica, funzione renale, elettroliti, Mg⁺⁺, fosfato, CK
 - INR, aPTT, fibrinogeno, D-dimero
 - PCR, ferritina, LDH
- **Esami di laboratorio a giorni alterni:**
 - Troponina (da considerare per monitoraggio di possibile miocardite, non per ACS)
 - Trigliceridi (in pazienti sedati con propofol per rischio PRIS)

Esame obiettivo giornaliero

- **Profondità di sedazione, possibilità di riduzione del piano sedativo**, [SAT](#)
- **Ventilatore:**
 - Posizionamento tubo endotracheale (pervietà, profondità) e connessioni del circuito
 - Modalità di ventilazione, livello di supporto, parametri ventilatori
 - Misure statiche e dinamiche, dissincronie paziente-ventilatore
 - [Weaning](#), [SBT](#), [possibilità di estubazione](#), [supporto ventilatorio post-estubazione](#)
- **Lung Ultrasound – POCUS**

 [Lung Ultrasound Score \(LUS\) Terapia Intensiva San Giovanni Bosco](#)

Sedazione e analgesia

 [Protocollo sedazione, analgesia e delirium Ospedale San Giovanni Bosco](#)

- [Sedazione multimodale nel paziente intubato](#)

Terapia antibiotica

- Vedi [Terapia antibiotica in pazienti ospedalizzati](#)

Terapia specifica

- Vedi [Pazienti ospedalizzati con necessità di MV o ECMO](#)

Terapia antitrombotica

- Vedi [Terapia antitrombotica in pazienti ospedalizzati](#) e [Controversie nei pazienti critici](#)

Terapia adiuvante

- Vedi [Vitamina D](#), [Vitamina C](#), [Zinco](#)

Supporto respiratorio

- [Timing per intubazione](#)
 - **Non disponibili evidenze da trial clinici sul migliore timing di intubazione.** Bilanciamento tra:
 - Peggioramento degli esiti da ritardata intubazione (P-SILI)
 - Intubazioni non necessarie, con rischi per il paziente e carico sulle Terapie Intensive
 - **Strategia ragionevole:**
 - Monitoraggio frequente (1-3h) in pazienti con crescenti necessità di ossigeno e supporto non invasivo; precoce condivisione con [MET](#) e [ICU](#) per valutazione percorso di cura
 - **Giudizio clinico basato su tre fattori principali:**
 - **Ossigenazione:**
 - Mancato aumento di PaO₂ nonostante aumento di FiO₂ ([shunt](#))
 - Ipossiemia refrattaria nonostante massimo supporto non invasivo (+ awake proning)
N.B: Non cut-off assoluti di SpO₂ e PaO₂/FiO₂ per intubazione, al di là degli estremi (incapacità a mantenere SpO₂ >80%), in assenza di altri fattori
 - **Distress respiratorio e lavoro respiratorio**
 - Uso dei muscoli accessori, diaforesi, [contrazione fasica alla palpazione di SCM](#)
 - Ipercapnia ingravescente, alterato stato mentale
N.B. La tachipnea (RR 25-35 atti/min) [non è indicazione ad intubazione](#) in assenza di altri segni di distress respiratorio
 - **Traiettoria di malattia**
 - Peggioramento rapido, in poche ore. Considera tromboembolia polmonare.
 - Sostenuto deterioramento nel tempo nonostante massimo supporto non invasivo.
N.B. Considera di proseguire osservazione con traiettoria di malattia relativamente stabile o in miglioramento.
- [Procedura di intubazione](#) 
- **Modalità di ventilazione**
 - [Low-tidal volume ventilation](#) 
 - [APRV](#) 
 [Presentazione APRV Ospedale San Giovanni Bosco](#)
- **Rescue oxygenation strategies**
 - [Pronazione](#) 
 - [ECMO](#) 

Supporto cardiovascolare

- [Titolare i fluidi sulla base della valutazione clinica.](#)

Inizialmente il paziente può presentarsi ipovolemico (scarso input idrico, diarrea, febbre).
Consentito un bilancio idrico in lieve positivo per le prime 48 h in ICU.
- **Dopo le prime 48 ore, evitare [boli di cristalloide](#) e [fluidi di mantenimento](#).**

Prediligere basse dosi di vasopressore per mantenere adeguate pressioni di perfusione.
Seguire il bilancio idrico cumulativo, con l'obiettivo di mantenere un bilancio idrico in pareggio.
Considerare l'avvio di [terapia diuretica](#) in presenza di sovraccarico idrico.

Supporto nutrizionale

- [Nutrizione enterale](#) e inibitori di pompa protonica per profilassi ulcere da stress.

Trattamenti Specifici

Riferimenti principali per severità di malattia

- [NIH Therapeutic Management of Patients with COVID-19](#)
[Last update 9th October 2020]
- [Brigham and Women's COVID-19 Protocols - Therapeutics](#)
[Last update 18th August 2020]
- [PulmCrit Treatment: Specific anti-viral & immunosuppressive therapies](#)
[Last update September 2020]

Monografie per singoli farmaci o classi di farmaci

- [Antiviral Drugs That Are Under Evaluation for the Treatment of COVID-19](#)
Raccomandati
 - [Remdesevir](#)Non raccomandati (al di fuori di trial clinici)
 - [Hydroxychloroquine \(with or without azithromycin\)](#)
 - [Lopinavir/Ritonavir](#)
- [Immunomodulators](#)
Raccomandati
 - [Corticosteroids](#)Non raccomandati (al di fuori di trial clinici)
 - [Interleukin-6 inhibitors](#)
 - [Kinase inhibitors](#)Dati insufficienti
 - [Interferons](#)
 - [Interleukin-1 inhibitors](#)
- [Blood-Derived Products Under Evaluation for the Treatment of COVID-19](#)
Dati insufficienti
 - [Convalescent Plasma](#)
 - [SARS-CoV-2 Specific Ig](#)Non raccomandati (al di fuori di trial clinici)
 - [Non-SARS-CoV-2 Specific IVIg](#)

Pazienti non ospedalizzati oppure Pazienti ospedalizzati senza necessità di ossigeno supplementare

[NIH Therapeutic Management of Patients with COVID-19, page # 52](#)

- **Nessuna terapia antivirale specifica o immunomodulante**
- **Desametasone (AI) o altri corticosteroidi (AIII) NON raccomandati** a meno che il paziente non abbia altre indicazioni cliniche per ricevere steroidi
 - [RECOVERY trial](#): nessun beneficio di sopravvivenza tra i pazienti che non richiedevano ossigeno supplementare al reclutamento
- **Dati insufficienti per raccomandazione a favore o contro l'uso del remdesevir**
 - [Adaptive COVID-19 Treatment Trial \(ACTT-1\)](#): nessun beneficio in pazienti con malattia da lieve a moderata (SpO2 > 94% in aria ambiente o frequenza respiratoria <24/min senza ossigeno supplementare)

Pazienti ospedalizzati con necessità di ossigeno supplementare senza necessità di HFNC, CPAP/NIV, MV o ECMO

[NIH Therapeutic Management of Patients with COVID-19, page # 53](#)

Le opzioni possibili sono elencate in ordine di preferenza, ma tutte sono accettabili.

- **Remdesevir** 200 mg IV per 1 giorno, seguito da remdesevir 100 mg IV per 4 giorni o fino alla dimissione ospedaliera, in base a ciò che si verifica prima (AI);
- **Remdesevir** (come sopra) + **desametasone 6 mg IV o per os** fino a 10 giorni o fino a dimissione ospedaliera, in base a ciò che si verifica prima (BIII);
- Se remdesevir non può essere utilizzato, **desametasone** può essere utilizzato in alternativa (BIII).

Considerazioni aggiuntive:

- La terapia con **remdesevir può essere estesa fino a 10 giorni** se non si nota un miglioramento clinico sostanziale al giorno 5;
- L'associazione **remdesevir + desametasone non è stata studiata in trial clinici**, ma è considerata accettabile su basi teoriche;
- Se il desametasone non è disponibile, può essere utilizzata una dose equivalente di altri corticosteroidi, come prednisone, metilprednisolone o idrocortisone (BIII). Vedi [Corticosteroids](#).
- L'aggiunta di desametasone a remdesevir è accettabile in pazienti che stanno già ricevendo remdesevir ma mostrano un deterioramento clinico.

Regolamentazione AIFA per accesso a Remdesevir

Aggiornata al 22/9/2020

Criteria di accesso:

- Età \geq 12 anni e peso \geq 40 kg
- Malattia COVID-19 con polmonite che richiede O₂ supplementare
- Diagnosi di polmonite documentata radiologicamente
- Esordio dei sintomi da meno di 10 giorni
- Necessità di O₂ terapia supplementare
- NON necessità di ventilazione meccanica non invasiva o O₂ terapia ad alti flussi
- NON necessità di ventilazione meccanica invasiva o ECMO
- eGFR > 30 mL/min
- ALT normale o <5 volte il limite superiore della norma al basale, senza incremento di bilirubina coniugata, fostatasi alcalina o INR

 [Modulo AIFA di richiesta accesso a Remdesevir](#)

 [Scheda AIFA per indicazioni, posologia e sicurezza del farmaco](#)

Regolamentazione ASL Città di Torino Remdesevir

Aggiornata al 28/9/2020



[Procedura ASL per richiesta a Farmacia Ospedaliera](#)

Razionale per uso del **remdesevir**

- [Adaptive COVID-19 Treatment Trial \(ACTT-1\)](#): riduzione del tempo di guarigione (recovery rate ratio 1.45; 95% CI, 1.18–1.79). Beneficio di sopravvivenza emerso in un'analisi post-hoc dei morti a 30 giorni (HR 0.30; 95% CI, 0.14–0.64).

Razionale per uso del **desametasone**

- [RECOVERY trial](#): il trattamento con desametasone ha determinato un beneficio di sopravvivenza tra coloro che richiedevano ossigeno supplementare ma non ventilazione invasiva al reclutamento. Il 23.3% dei soggetti nel gruppo dexamethasone è morto entro 28 giorni vs il 26.2% nel gruppo standard care (rate ratio 0.82; 95% CI, 0.72–0.94).

-
- La ragione per cui la monoterapia con desametasone non è raccomandata di routine risiede nella preoccupazione (teorica) che i corticosteroidi potrebbero ridurre la clearance virale quando somministrati senza un antivirale. I corticosteroidi sono stati associati a una ritardata clearance virale e/o a peggiori outcomes in pazienti con altre infezioni respiratorie virali ([Arabi et al.](#), [Stockman et al.](#), [Rodrigo et al.](#)).
 - Sebbene il [RECOVERY trial](#) non abbia incluso specificamente pazienti con caratteristiche che li rendevano esclusi dalla terapia con remdesivir, sulla base dei risultati del RECOVERY trial viene comunque raccomandato che il desametasone possa essere utilizzato da solo se il remdesivir non può essere somministrato (BIII).

Razionale per uso di **remdesivir + desametasone**

- La sicurezza ed efficacia della combinazione remdesivir + desametasone non è stata valutata in trial clinici. Tuttavia la combinazione dei due farmaci potrebbe essere accettabile su basi teoriche: i pazienti con malattia severa COVID-19 possono sviluppare una risposta infiammatoria sistemica che porta a danno polmonare e disfunzione multiorgano. I potenti effetti antifiammatori dei corticosteroidi potrebbero prevenire o mitigare gli effetti iperinfiammatori. La combinazione di un antivirale con un agente antifiammatorio potrebbe trattare l'infezione virale e controllare una risposta infiammatoria dannosa conseguente all'infezione. La combinazione remdesivir + desametasone viene quindi considerata una opzione accettabile in questa categoria di pazienti, in particolare nei soggetti che mostrano un deterioramento clinico durante terapia con remdesivir, che hanno evidenza di uno stato di iperinfiammazione, o che hanno altre condizioni che conferiscono un alto rischio di progressione di malattia.

Pazienti ospedalizzati con necessità di HFNC o CPAP/NIV senza necessità di MV o ECMO

[NIH Therapeutic Management of Patients with COVID-19](#), page # 54


Le opzioni possibili sono elencate in ordine di preferenza, ma tutte sono accettabili.

- **Remdesivir** 200 mg IV per 1 giorno, seguito da remdesivir 100 mg IV per 4 giorni (o fino a dimissione ospedaliera, in base a ciò che si verifica prima) + **desametasone** 6 mg IV o per os fino a 10 giorni o fino a dimissione (AIII);
- **Desametasone** 6 mg IV o per os **in monoterapia** fino a 10 giorni o fino a dimissione ospedaliera, in base a ciò che si verifica prima (AI).

Considerazioni aggiuntive:

- L'associazione remdesivir + desametasone non è stata studiata in trial clinici, ma è considerata accettabile su basi teoriche. **La combinazione remdesivir + desametasone o desametasone in monoterapia sono entrambe considerate opzioni di trattamento accettabili in questi pazienti.**
- Dal momento che non è sicuro che l'avvio di remdesivir in questa categoria di pazienti conferisca un beneficio clinico, la **monoterapia con remdesivir non è raccomandata.**
- Nei pazienti che hanno inizialmente ricevuto una monoterapia con remdesivir e hanno avuto progressione di malattia che richiede HFNC o CPAP/NIV, dovrebbe essere avviata terapia con desametasone e la terapia con remdesivir dovrebbe essere completata fino a fine trattamento.
- Se il desametasone non è disponibile, può essere utilizzata una dose equivalente di altri corticosteroidi, come prednisone, metilprednisolone o idrocortisone (BIII). Vedi [Corticosteroids](#).

Nota relativa all'avvio della terapia con Remdesivir in pazienti che necessitano di HFNC o CPAP/NIV

 Dal momento che la disponibilità di remdesivir è limitata, l'NIH raccomanda di rendere prioritario l'accesso a remdesivir ai pazienti ospedalizzati che richiedono ossigeno supplementare ma che non richiedono HFNC, CPAP/NIV, MV o ECMO (BI). Vedi [Antiviral Drugs That Are Under Evaluation for the Treatment of COVID-19](#).

 **Remdesivir è autorizzato in Europa per il trattamento dei soggetti con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare.** Tale indicazione tiene conto del fatto che il beneficio clinico di remdesivir sembra essere dimostrato nella sola popolazione in ossigenoterapia supplementare. Non sono emerse differenze, rispetto al placebo, nei pazienti ospedalizzati che richiedono l'erogazione di ossigeno attraverso HFNC, CPAP/NIV, MV o ECMO. Ai fini di ottimizzare la prescrizione del farmaco (anche in considerazione della sua disponibilità limitata), AIFA non ritiene giustificato un suo utilizzo off-label al di fuori delle indicazioni autorizzate da EMA, anche in accordo alla raccomandazione NIH. Vedi [Scheda AIFA Remdesivir](#). **L'avvio di terapia con Remdesivir non è consentito in pazienti che già necessitano di HFNC o CPAP/NIV (o MV o ECMO);** può essere accettabile la conclusione del ciclo di trattamento in pazienti che avevano già avviato terapia con remdesivir e hanno avuto progressione di malattia.

Razionale per uso del desametasone

- [RECOVERY trial](#): il trattamento con desametasone ha determinato un beneficio di sopravvivenza tra coloro che richiedevano ossigeno supplementare ma non ventilazione invasiva al reclutamento. Tuttavia, non è nota la FiO₂ somministrata nei soggetti che richiedevano ossigenoterapia supplementare, né la necessità di HFNC o CPAP/NIV.

Razionale per la mancata indicazione ad avvio di remdesivir

- [Adaptive COVID-19 Treatment Trial \(ACTT-1\)](#): nessuna differenza nei tempi di recupero tra remdesivir e placebo (recovery rate ratio 1.09; 95% CI, 0.76–1.57) tra i soggetti che richiedevano HFNC o CPAP/NIV al reclutamento; nessun beneficio di sopravvivenza a 29 giorni in analisi post-hoc. Tuttavia, lo studio non aveva potenza sufficiente per rilevare differenze tra i sottogruppi. Data l'incertezza sui benefici, la monoterapia con remdesivir non è raccomandata.

Pazienti ospedalizzati con necessità di MV o ECMO

[NIH Therapeutic Management of Patients with COVID-19](#), page # 55

Le opzioni possibili sono elencate in ordine di preferenza, ma tutte sono accettabili.

- **Desametasone** 6 mg IV o per os **in monoterapia** fino a 10 giorni o fino a dimissione ospedaliera, in base a ciò che si verifica prima (AI).
- **Desametasone** 6 mg IV o per os fino a 10 giorni + **remdesevir** nei pazienti già in terapia (200 mg IV per 1 giorno, seguito da remdesevir 100 mg IV per 4 giorni o fino a dimissione ospedaliera, in base a ciò che si verifica prima) (CIII).

Considerazioni aggiuntive:

- Se il desametasone non è disponibile, può essere utilizzata una dose equivalente di altri corticosteroidi, come prednisone, metilprednisolone o idrocortisone (BIII). Vedi [Corticosteroids](#).
- Nei pazienti che abbiano inizialmente ricevuto sola monoterapia con remdesevir, e abbiano avuto progressione di malattia con necessità di MV o ECMO, dovrebbe essere avviato desametasone e completata la terapia con remdesevir fino a fine trattamento.

Razionale per uso del **desametasone**

- [RECOVERY trial](#): il trattamento con desametasone ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza in soggetti che richiedevano MV all'arruolamento. Il 29.3% dei soggetti nel gruppo desametasone è morto a 28 giorni dall'arruolamento rispetto al 41.4% nel gruppo di controllo (rate ratio 0.64; 95% CI, 0.51–0.81).
- Una [metanalisi WHO](#) di 7 RCTs ha confrontato la mortalità a 28 giorni di pazienti critici che hanno ricevuto steroidi (desametasone, idrocortisone, metilprednisolone) rispetto a coloro che hanno ricevuto usual care o placebo. Il 92% dei 1703 soggetti era ventilato meccanicamente. La mortalità a 28 giorni è stata del 32.7% nei soggetti trattati con steroidi e del 41.4% nei pazienti randomizzati a ricevere usual care o placebo (OR 0.66; 95% CI, 0.53–0.82). I pazienti del RECOVERY trial costituivano il 59% dei pazienti in questa metanalisi.

Razionale per la **mancata indicazione ad avvio di remdesevir**

- [Adaptive COVID-19 Treatment Trial \(ACTT-1\)](#) : nessuna differenza nei tempi di recupero tra i gruppi remdesevir e placebo (recovery rate ratio 0.98; 95% CI, 0.70–1.36) tra i soggetti che richiedevano MV o ECMO all'arruolamento (n=285). In un'analisi post-hoc delle morti, non vi è evidenza che il remdesevir influenzasse il tasso di mortalità in questo sottogruppo (HR 1.13; 95% CI, 0.67–1.89). Tuttavia, perché lo studio non aveva sufficiente potenza per rilevare differenze negli outcomes tra i sottogruppi, vi è incertezza circa il beneficio di utilizzare remdesevir in soggetti che richiedano MV o ECMO. Per tale motivo la somministrazione di desametasone risulta prioritaria e l'avvio di remdesevir non è raccomandato in questo sottogruppo di pazienti.

Terapie adiuvanti

Riferimenti principali

- [NIH Adjunctive Therapy](#)
[Last update 17th July 2020]
- [Brigham and Women's COVID-19 Protocols - Therapeutics](#)
[Last update 18th August 2020]
- [PulmCrit Treatment: Hematology](#)
[Last update September 2020]
- [UpToDate Coronavirus disease 2019 \(COVID-19\): Hypercoagulability](#)
[Last update 1st October 2020]

Monografie per singoli farmaci o classi di farmaci

- [Terapia antitrombotica](#)
- [Vitamina D](#)
- [Vitamina C](#)
- [Zinco](#)

Terapia antitrombotica

[NIH Adjunctive Therapy for COVID-19](#) , page # 171

Pazienti non ospedalizzati

- In pazienti non ospedalizzati, **farmaci anticoagulanti e antiplastrinici non dovrebbero essere iniziati** per la prevenzione del tromboembolismo venoso o della trombosi arteriosa a meno di altre indicazioni per la profilassi o la terapia (AIII).

Pazienti ospedalizzati

Profilassi del tromboembolismo venoso (VTE)

- **Pazienti ospedalizzati dovrebbero ricevere profilassi per VTE come da indicazioni usuali** per i pazienti ricoverati per altre patologie (AIII). La terapia anticoagulante o antiplastrinica non dovrebbe essere utilizzata per prevenire la trombosi arteriosa al di là di quanto normalmente applicato nei pazienti senza malattia COVID-19.
- **Non vi sono dati sufficienti per raccomandazioni a favore o contro l'utilizzo di dosi aumentate** di anticoagulanti o farmaci trombolitici per profilassi del VTE al di fuori di un trial clinico (BIII).
- **Pazienti che vengono dimessi a domicilio non dovrebbero continuare profilassi per VTE** di routine. Una profilassi estesa può essere considerata in pazienti che sono a basso rischio di sanguinamento ed alto rischio di VTE, come avviene per pazienti senza malattia COVID-19 (BI).

Screening del tromboembolismo

- **Non vi sono dati sufficienti per raccomandazioni a favore o contro uno screening di routine** per trombosi venosa profonda in pazienti senza segni o sintomi di VTE, indipendentemente dallo stato dei marcatori della coagulazione (BIII).
- **La possibilità di malattia tromboembolica venosa o arteriosa dovrebbe essere valutata in caso di rapido deterioramento** della funzione respiratoria, cardiaca o neurologica, o di improvvisa e localizzata perdita di perfusione periferica (AIII).

Terapia del tromboembolismo venoso e arterioso

- **Pazienti con malattia COVID-19 che hanno un evento tromboembolico o che si sospetta abbiano una malattia tromboembolica** in un momento in cui non è possibile l'esecuzione di imaging, dovrebbero ricevere **dosi terapeutiche di farmaci anticoagulanti** secondo quanto applicato in pazienti senza malattia COVID-19 (AIII).

-
- **Pazienti con malattia COVID-19 che richiedono trattamenti extracorporei (ECMO o CRRT) o che hanno trombosi di cateteri o di filtri extracorporei dovrebbero essere trattati con terapia anticoagulante come avviene in soggetti senza malattia COVID-19 (AIII).**
-

Controversie nei pazienti critici

- **Tutti i pazienti critici, come altri pazienti ospedalizzati, dovrebbero ricevere una profilassi farmacologica per VTE, preferibilmente con LMWH o UFH** (ad es., enoxaparina 4000 UI q24h), a meno di controindicazioni (trombocitopenia severa, sanguinamento attivo o sanguinamento severo nelle ultime 24-48 h). Vedi [NIH](#), [American Society of Hematology](#), [Iba et al.](#) Tuttavia il rischio di VTE sembra essere maggiore nei pazienti critici, nonostante la somministrazione di LMWH a dosi profilattiche ([Litjos et al.](#), [Nahum et al.](#), [Moll et al.](#)), per cui è stata proposta la somministrazione empirica di dosi intermedie (ad es., enoxaparina 4000 UI q12 h o UFH 7500 UI q8h) o dosi terapeutiche (ad es., enoxaparina 100 UI/kg q12h) di anticoagulante.
- **La somministrazione routinaria di dosi intermedie o terapeutiche di LMWH o UFH in pazienti critici, in assenza di segni o di sospetto clinico di tromboembolia, non è raccomandata al di fuori di trial clinici** da [NIH](#) e [American Society of Hematology](#), in assenza di dati che confrontino efficacia e sicurezza dei tre livelli di anticoagulazione (profilattico, intermedio e terapeutico).
- **La somministrazione di dosi terapeutiche di LMWH o UFH** (ad es. enoxaparina 1 mg/kg q12 h) **è appropriata nelle seguenti condizioni** (vedi [UpToDate](#)):
 - Tromboembolia venosa documentata da imaging (Doppler US, angioTC)
 - Occlusione trombotica ricorrente di accessi vascolari (linee arteriose, CVC) o di circuiti extracorporei (ECMO, CRRT).
- **La somministrazione di dosi terapeutiche di LMWH o UFH** (ad es. enoxaparina 100 UI/kg q12 h) **è ragionevole nelle seguenti condizioni**, nei pazienti in cui non sia possibile eseguire angioTC o altre indagini di conferma (vedi [UpToDate](#)):
 - **Segni di trombosi venosa profonda** alla valutazione bilaterale degli arti inferiori tramite Compression Ultrasonography (CUS);
 - **Ecocardiografia transtoracica o Point of Care Ultrasound (POCUS)** con segni di coagulo in transito nelle cavità destre o nel tronco dell'arteria polmonare;
 - **Improvviso deterioramento degli scambi respiratori in pazienti intubati**, compatibile con embolia polmonare, specialmente quando la radiografia del torace e/o i marker di infiammazione siano stabili o in miglioramento, e quando il cambiamento non possa essere attribuito a una causa cardiogena;
 - **Insufficienza respiratoria altrimenti inspiegata** (ad es., non dovuta a sovraccarico di liquidi o ARDS), specialmente se fibrinogeno e D-dimero sono molto elevati;
 - **Reperti clinici compatibili con trombosi** (tromboflebite superficiale o porpora).
- Sono **controindicazioni** all'avvio di terapia anticoagulante la presenza di piastrinopenia severa ($<25.000/\text{mm}^3$), la presenza di sanguinamento attivo o di sanguinamento maggiore recente (24-48 ore). Vedi [UpToDate](#) e [Brigham and Women's COVID-19 Protocols](#).

Vitamina D

[NIH Adjunctive Therapy for COVID-19](#) , page # 179

- **Dati insufficienti per raccomandazioni a favore o contro l'uso di Vitamina D per la prevenzione o il trattamento della malattia COVID-19.**




Razionale per uso della **Vitamina D**

- La vitamina D è critica per il metabolismo dell'osso e minerale. Dal momento che il recettore per la vitamina D è espresso su cellule immunitarie come i linfociti B, T e le antigen-presenting-cells, che possono sintetizzarne il metabolita attivo, la vitamina D ha il potenziale di modulare le risposte immunitarie innate e acquisite.
- Il rationale per l'uso della vitamina D è basato in massima parte sui suoi effetti immunomodulanti che potrebbero potenzialmente proteggere dall'infezione o ridurre la severità di malattia. Il deficit di vitamina D (definito come concentrazione sierica di 25-idrossi-Vitamina D ≤ 20 ng/mL) è comune nei paesi occidentali, e in particolare nei soggetti anziani, obesi e con ipertensione arteriosa, condizioni associate a peggiori esiti della malattia COVID-19.
- I supplementi di vitamina D possono aumentare i livelli di [linfociti T nei pazienti sani e con malattie autoimmuni](#). In una [metanalisi](#) di RCTs, i supplementi di vitamina D si sono dimostrati efficaci nel proteggere da infezioni acute del tratto respiratorio. Tuttavia, in [due RCTs](#) la somministrazione di alte dosi di vitamina D in pazienti critici con deficit di vitamina D (ma non con malattia COVID-19) non ha ridotto la durata della degenza in ospedale o la mortalità in rapporto al placebo. Alti livelli di vitamina D possono causare ipercalcemia e [nefrocalcinosi](#).
- Il ruolo della vitamina D per la prevenzione o il trattamento della malattia COVID-19 non è noto. Studi osservazionali e trial clinici sono in corso per valutare l'effetto della vitamina D in pazienti con o senza deficit vitaminico.

Somministrazione Vitamina D – Terapia Intensiva S.Giovanni Bosco

Aggiornata al 3/4/2020

Primo dosaggio 25-idrossi-vitamina D: all'ingresso

 Se < 10 ng/ml:	100000 UI a settimana per 3 settimane
Mantenimento:	10000 UI alla settimana
 Tra 10 e 15 ng/ml:	50000 UI a settimana per 3 settimane,
Mantenimento:	10000 UI alla settimana
 Tra 15 e 20 ng/ml:	25000 UI a settimana per 3 settimane
Mantenimento:	10000 UI alla settimana

Secondo dosaggio 25-idrossi-vitamina D: dopo la terza dose

Vitamina C

[NIH Adjunctive Therapy for COVID-19](#) , page # 177

- **Dati insufficienti per raccomandazioni a favore o contro l'uso di Vitamina C per il trattamento della malattia COVID-19 in pazienti non critici o critici.**

Razionale per uso della **Vitamina C**

- La vitamina C è una vitamina idrosolubile con proprietà di antiossidante e di scavenging dei radicali liberi; mostra inoltre proprietà [anti-infiammatorie](#), influenza l'immunità cellulare e l'integrità vascolare, e serve come cofattore nella generazione di catecolamine endogene. Poiché negli stati di maggiore stress ossidativo potrebbe essere necessaria una maggiore quantità di vitamina C, i supplementi di vitamina C sono stati studiati in numerosi stati di malattia, tra cui la [sepsi](#). Poiché la malattia da COVID-19 può determinare sepsi e ARDS, il ruolo potenziale di alte dosi di vitamina C nel migliorare l'infiammazione e il danno vascolare è in corso di studio.
- Poiché i pazienti non critici vanno incontro a un minore stress ossidativo o infiammazione grave, non vi sono ragioni forti a favore dell'utilizzo della vitamina C in questo sottogruppo.
- Multipli RCTs sull'uso della vitamina C in pazienti critici con malattia COVID-19 sono in corso; i dati osservazionali disponibili ad oggi non sono conclusivi.

Zinco

[NIH Adjunctive Therapy for COVID-19](#) , page # 181

- **L'uso di supplementi di Zinco per la prevenzione della malattia COVID-19 non è raccomandato (BIII).**
- **Dati insufficienti per raccomandazioni a favore o contro l'uso di supplementi di Zinco per il trattamento della malattia COVID-19.**

Razionale per uso dello **Zinco**

- L'aumento dei livelli intracellulari di zinco sembra alterare la replicazione di RNA virale. Lo zinco ha mostrato di aumentare la citotossicità e indurre apoptosi quando utilizzato in vitro con uno ionoforo dello zinco quale la cloroquina.
- L'efficacia della supplementazione di zinco sulla severità e sugli esiti della malattia COVID-19 è in fase di studio. La supplementazione di zinco a lungo termine può determinare deficit di rame con anemia, leucopenia e deficit neurologici potenzialmente irreversibili (mielopatia, atassia). Alla luce dei non chiari benefici e dei rischi associati alla supplementazione, lo zinco non è raccomandato nella prevenzione o nella terapia della malattia COVID-19 al di fuori di trial clinici.