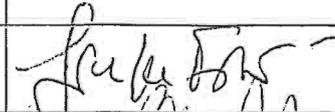
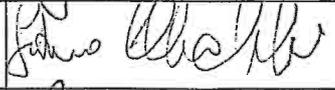
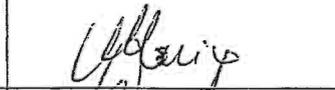
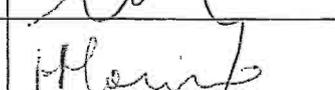
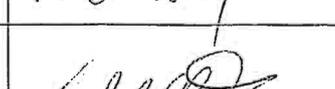


**COVID-19 RACCOMANDAZIONI DI GESTIONE CLINICO TERAPEUTICA
AGGIORNAMENTO OTTOBRE 2021**

Ed. 00 Rev. 01		
Data	08/10/2021	
Redazione	Dott. Giuseppe Foti Direttore UOC Malattie Infettive	
	Dott. Sebastiano Macheda Direttore UOC Terapia Intensiva	
	Dott. Carmelo Battaglia Direttore UOC Pneumotisiologia	
Verifica	Covid Manager Dott. Francesco Moschella	
	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management Dott. Demetrio Marino	
	Direttore Ricerca e Governo dell'Ecceellenza e della Qualità Dott. Santo Ceravolo	
	Direzione Medica di Presidio Dott. Maria A. Marino	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale Dott. Salvatore M. Costarella	

COVID-19

RACCOMANDAZIONI DI GESTIONE CLINICO TERAPEUTICA

(Aggiornamento ottobre 2021)

A distanza di alcuni mesi dalla redazione del protocollo di raccomandazioni di gestione clinica terapeutica per pazienti con Covid-19 è necessario proporre un aggiornamento alla luce di nuove evidenze scientifiche, ivi comprese aggiornamenti di linee guida di società scientifiche prestigiose (NIH, IDSA), nonché in considerazione di nuovi aggiornamenti AIFA in tema di anticorpi monoclonali e farmaci immunomodulatori.

Il presente protocollo per il management terapeutico dei pazienti con malattia da SARS-CoV-2 rappresenta uno strumento utile per migliorare e uniformare i profili assistenziali erogati; tale protocollo è suscettibile di variazioni e aggiornamenti sulla base di ulteriori evidenze maturate.

FASI CLINICHE:

La fase iniziale, durante la quale SARS-CoV-2 dopo essersi legato ad ACE2 ed essere penetrato all'interno delle cellule dell'ospite inizia la sua replicazione, è clinicamente caratterizzata da malessere generale, febbre e tosse secca. I casi in cui il sistema immunitario dell'ospite riesce a bloccare l'infezione in questo stadio hanno un decorso assolutamente benigno.

La seconda fase, caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti citopatici del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite, esprime un quadro di polmonite interstiziale molto spesso bilaterale associata, ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è stabile e senza ipossiemia, ma che può, successivamente, sfociare verso una progressiva instabilità clinica.

III fase: quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinflammatorio che determina conseguenze locali e sistemiche e rappresenta un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare).

Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico possono condurre ad una ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*) grave e in alcuni casi all'insorgere di fenomeni di coagulazione intravascolare disseminata.

Classificazione dello stadio della patologia COVID-19 in relazione alle caratteristiche cliniche

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica	Tampone positivo per SARS CoV-2/diagnosi di infezione da SARS Cov-2, completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Paziente positivo, lieve sintomatologia (sintomi simil-influenzali, febbre (>38°C), tosse, anosmia/ageusia, malessere, cefalea, mialgia). Assenza di dispnea/tachipnea e alterazioni radiologiche, nessun fattore di rischio per evoluzione infausta / peggioramento clinico, MEWS ≤ 2
Malattia moderata	SpO ₂ > 92% ed evidenza clinica o radiologica di polmonite. (Per pazienti con BPCO/ malattie polmonari croniche SpO ₂ > 88%), MEWS > 2 e < 5
Malattia grave	SpO ₂ ≤ 92%, (pazienti con BPCO/ malattie polmonari croniche SpO ₂ ≤ > 88%) frequenza respiratoria > 30 atti/min (adulto), dispnea a riposo o dispnea in seguito a sforzo lieve, difficoltà nell'eloquio (test del cammino o della sedia con saturazione inferiore a 90%) MEWS ≥ 5
Malattie critica	Insufficienza respiratoria, shock settico e/o insufficienza multiorgano

L'instabilità clinica è correlata all'alterazione dei parametri fisiologici (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, livello di coscienza, saturazione dell'Ossigeno) e permette di identificare il rischio di un rapido peggioramento clinico o di morte.

Viene in genere valutata con gli Early warning scores.

Scala MEWS (MODIFIED EARLY WARNING SCORE) in cui i pazienti vengono stratificati in: BASSO RISCHIO/STABILE (score 0-2), MEDIO RISCHIO/INSTABILE (score 3-4), ALTO RISCHIO/CRITICO (score 5).

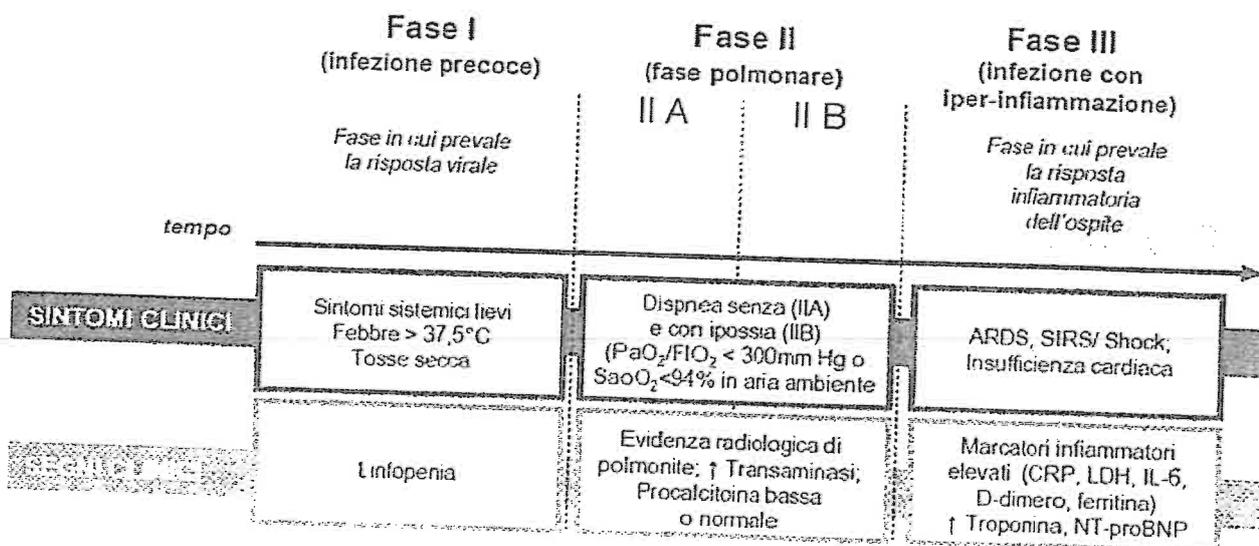
	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza respiratoria		<9		9-14	15-20	21-29	>30
Frequenza cardiaca		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>130
Pressione arteriosa sistolica	<70	71-80	81-100	101-199		>200	
Livello di coscienza				Vigile	Risponde alla voce	Risponde al dolore	Non risponde
Temperatura corporea (°C)		<35		35-38,4		>38,5	

GESTIONE CLINICA DEI PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19

il trattamento si è articolato su approcci differenziati che sono andati a coinvolgere prevalentemente:

- farmaci a potenziale attività antivirale contro SARS-CoV-2;
- farmaci ad attività profilattica/terapeutica contro manifestazioni trombotiche;
- farmaci in grado di modulare la risposta infiammatoria e immunitaria.

Fasi di malattia



CRITERI DI AMMISSIBILITA' AL RICOVERO

Paziente SARS-CoV-2 positivo clinicamente sintomatico (dispnea) e/o con quadro TC di polmonite interstiziale e segni di insufficienza respiratoria ($SpO_2 < 95\%$ e/o all'EGA ipossiemia < 70) ovvero paziente SARS-CoV-2 positivo senza manifestazioni respiratorie ma con altre patologie severe, acute o riacutizzate, non gestibile in setting assistenziale extraospedaliero.

SUGGERIMENTI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CRITICO ADULTO (OSSIGENOTERAPIA)

Iniziare con 5 L/min O₂ titolando il flusso per raggiungere un obiettivo di saturazione $SpO_2 \geq 90\%$ nell'adulto e $SpO_2 \geq 92-95\%$ nelle donne in stato di gravidanza;

Tutte le aree destinate all'utilizzo per pazienti affetti da SARI (insufficienza respiratoria acuta severa) COVID-19 associata devono essere equipaggiate con pulse ossimetri, interfacce per l'ossigenoterapia (cannule nasali, maschere faciali e maschere con reservoir) e monitoraggio elettrocardiografico e pressorio non invasivo.

E' necessario il costante monitoraggio dei parametri vitali per individuare rapidamente il progressivo deterioramento verso quadri settici e di ARDS.

Tenere in considerazione le condizioni patologiche di base del paziente per adattare la conduzione terapeutica e valutare la prognosi.

GESTIONE CLINICA ESSENZIALE DEL PAZIENTE IPOSSIEMICO CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

Il paziente ipossiemico acuto può manifestare una dispnea persistente, nonostante flussi di ossigeno $> 10-15$ L/min, in maschera con reservoir.

In questi casi possono essere utili

- l'High-flow nasal oxygen (HFNO)
- CPAP
- ventilazione non-invasiva

Importante considerare l'elevato rischio di fallimento e la necessità di attento monitoraggio per il potenziale, anche rapido, deterioramento clinico. Non ci sono linee guida definitive sull'uso della CPAP o NIV nel paziente ipossiemico con insufficienza respiratoria COVID-19, tuttavia ove si imponga la necessità di adottare tali tecniche, è da tenere presente il possibile rapido deterioramento della ipossiemia.

La somministrazione della CPAP o della NIV può adottare varie interfacce a seconda della disponibilità e delle indicazioni (maschera oro-nasale, total face o casco). Nella scelta di impiego della CPAP o della NIV deve essere considerato anche il livello di potenziale diffusione ambientale di particelle di aerosol.

Pazienti con instabilità emodinamica o insufficienza multiorganica o stato mentale alterato non devono ricevere la ventilazione non invasiva.

Nel caso di paziente affetto da COVID-19 che, in respiro spontaneo in aria ambiente, sviluppi una desaturazione ($SpO_2 \leq 92\%$) si deve iniziare ossigenoterapia convenzionale con maschera facciale fino a 5 L/min (fino 10 L/min in maschera con reservoir) o con maschera Venturi fino a FiO_2 60%.

In caso di mancato miglioramento dell'ossigenazione e della dispnea, è indicato iniziare l'HFNO, se disponibile, con un flusso di almeno 50 L/min e FiO₂ fino al 60%. In tal caso, è necessario posizionare una mascherina chirurgica (non FFP2) sopra alle cannule nasali, davanti alla bocca e al naso del paziente, mentre gli operatori devono indossare una maschera FFP3.

Il fallimento dell'HFNO è definito dalla presenza di uno dei seguenti criteri: SpO₂ ≤92%, frequenza respiratoria >28/min, dispnea.

In caso di fallimento dell'HFNO o di impossibilità ad utilizzare l'HFNO nel paziente che non migliora con l'ossigenoterapia convenzionale, è indicata valutazione specialistica rianimatoria.

Il paziente con grave insufficienza respiratoria associata a COVID-19 che abbia fallito l'ossigenoterapia convenzionale o l'HFNO può essere trattato con CPAP o NIV.

In tal caso, non è indicato effettuare più di un solo tentativo di CPAP-NIV, preferenzialmente con il casco per limitare la diffusione di particelle di aerosol. Bisogna tuttavia tenere presente che il rischio di fallimento è alto, con un potenziale rapido deterioramento clinico, motivo per il quale l'efficacia della tecnica deve essere valutata dopo 1 ora al massimo.

Le regolazioni iniziali consigliate sono:

- CPAP: PEEP = 7,5 – 10 cmH₂O e FiO₂ tale che SpO₂ ≥ 92% e se il Pz è un BPCO ≥ 90% monitorizzando la CO₂.

- NIV in Pressione di Supporto: Pressione di Supporto almeno 5 cm H₂O superiore alla PEEP impostata e con FiO₂ fino al 60%.

Pazienti con instabilità emodinamica o insufficienza multiorganica o stato mentale alterato non devono ricevere la NIV.

Monitorare: sensorio, confort, perdite, frequenza respiratoria, SpO₂, PaCO₂, P/F, PH; monitorare sempre lo stato di coscienza.

Controllare la possibile insorgenza di complicanze:

- minori: distensione gastrica, rinorrea, secchezza delle fauci, lesioni da decubito, claustrofobia
- maggiori: polmonite da aspirazione, barotrauma PNX, ipotensione, riduzione della gittata cardiaca.

Dopo 60-120 minuti dall'inizio della CPAP-NIV, il fallimento è definito dalla presenza di mancato miglioramento o peggioramento dell'ossigenazione; PaCO₂ > di 45 mmHg in assenza di ipercapnia cronica, dispnea grave, deterioramento dello stato di coscienza, grave instabilità emodinamica.

TERAPIE FARMACOLOGICHE

Remdesivir (Veklury®)

Nei pazienti che assumono ossigeno supplementare ma non in ventilazione meccanica o ECMO, IDSA suggerisce un trattamento con cinque giorni di remdesivir anziché 10 giorni di remdesivir.

Nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 severa (SpO₂ ≤94% in aria ambiente; in ossigenoterapia, ventilazione meccanica o ECMO), IDSA suggerisce remdesivir rispetto a nessun trattamento antivirale.

Nei pazienti con COVID-19 ricoverati in ospedale senza la necessità di ossigeno supplementare e saturazione di ossigeno > 94% in aria ambiente, IDSA suggerisce di NON utilizzare di routine remdesivir.

Il dosaggio raccomandato di remdesivir è: primo giorno 200 mg EV; dal secondo giorno 100 mg EV. La durata totale del trattamento deve essere di almeno 5 giorni e non deve eccedere i 10 giorni.

Gli studi finora condotti non hanno evidenziato una differenza in termini di efficacia tra il trattamento a 5 giorni e il trattamento a 10, sia nei pazienti con malattia moderata, sia nella coorte di malattia severa.

L'efficacia del trattamento correla con la tempestività dello stesso al punto che dopo 10 giorni dalla comparsa della sintomatologia AIFA non considera il paziente eleggibile.

Remdesivir è indicato in pazienti con età superiore a 12 anni, con un peso corporeo superiore a 40 Kg e con una clearance della creatinina stimata >30 ml/min/24h. Si raccomanda di fare riferimento alla scheda tecnica del prodotto per qualsiasi altro dettaglio.

Interazioni farmacologiche; In caso di concomitante assunzione di altri farmaci consigliato consultare il sito: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Corticosteroidi

In base alle evidenze ad oggi disponibili, i glucocorticoidi rappresentano l'unica classe di farmaci che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità.

Nei pazienti ospedalizzati con malattia non severa da SARS-CoV-2 (pazienti con SpO₂ > 94% in aria ambiente che non necessitano di supplementazione di ossigeno), IDSA **NON** raccomanda l'uso di glucocorticoidi (raccomandazione condizionale, certezza delle evidenze bassa).

Nei pazienti ospedalizzati con malattia severa ma non critica da SARS-CoV2 (definita come una SpO₂ ≤ 94% in aria ambiente, includendo pazienti in supplementazione di ossigeno), IDSA raccomanda l'utilizzo del desametasone (raccomandazione forte, certezza delle evidenze moderata).

Nei pazienti COVID-19 la più comune forma d'insufficienza d'organo è rappresentata dall'insufficienza respiratoria dovuta ad ARDS), IDSA raccomanda l'utilizzo di desametasone (raccomandazione forte, certezza delle evidenze moderata).

Dosaggi consigliati: desametasone è di 6 mg per via endovenosa o per via orale per 10 giorni (o fino alla dimissione) Se desametasone non fosse disponibile dovrebbe essere utilizzata una dose equivalente di un altro glucocorticoide: metilprednisolone 32 mg e prednisone 40 mg.

Eparina a Basso Peso Molecolare (EBPM)

L'uso delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità: i pazienti dovrebbero ricevere la tromboprofilassi con eparina a basso peso molecolare rispetto all'eparina non frazionata, a meno che il rischio di sanguinamento non superi il rischio di trombosi; Fondaparinux è raccomandato nel contesto della trombocitopenia indotta da eparina.

Nei casi impegnativi di COVID-19 può essere considerato l'uso delle EBPM a dosaggi terapeutici nei pazienti che presentano livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio elevato in una scala di "coagulopatia indotta da sepsi" (Sepsis induced Coagulopathy, SIC, score ≥ 4) che considera parametri di laboratorio e clinici (Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) Score - MDCalc.)

I dosaggi (profilattici o terapeutici) vanno adattati alle condizioni cliniche del paziente (pre-esistenza di patologia vascolare, peso corporeo, mobilizzazione, ecc...) e sulla base del dosaggio del D-dimero.

Di massima l' Enoxaparina viene impiegata sulla base del peso corporeo: Peso corporeo < 50 kg: 2000 UI x 2/die, Peso corporeo ≥ 50 kg < 80 Kg, 4000 UI x 2/die, Peso corporeo ≥ 80 Kg: 6000 UI x 2/die.

Immunomodulatori

BARICITINIB

Si considerano candidabili al trattamento con baricitinib i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L). Non è consentita la co-somministrazione con inibitori delle interleuchine o con altri JAK-inibitori.

Il dosaggio raccomandato di baricitinib nei pazienti adulti è pari a 4 mg somministrati per os una volta al giorno per una durata massima di 14 giorni (o fino a dimissione dall'ospedale per risoluzione clinica, se antecedente). Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale Olumiant®, in particolare il dosaggio di Olumiant® dipende dai valori di eGFR:

- se eGFR 30-<60 mL/min/1.73m² : 2 mg PO QD
- se eGFR <30 mL/min/1.73m² : non somministrare

TOCILIZUMAB

Sono candidabili al trattamento con tocilizumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L).

- Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessita di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L).

Il dosaggio raccomandato di tocilizumab nei pazienti adulti è di pari a 8 mg/kg, da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti. In assenza di miglioramento clinico dei

segni e dei sintomi dopo la prima dose, può essere somministrata una seconda dose ad un intervallo minimo di almeno 8 ore. Non sono consigliate dosi superiori a 800 mg per infusione.

Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale RoActemraR.

ANAKINRA

Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene che l'utilizzo di anakinra possa essere consentito limitatamente al trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$, e non sottoposti a CPAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml.

Non é consentita la co-somministrazione con altri inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori.

Il dosaggio raccomandato di anakinra nei pazienti adulti e pari a 100 mg somministrati una volta al giorno per 10 giorni tramite iniezione sottocutanea.

Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale KineretR.

SARILUMAB

Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene che sarilumab possa essere utilizzato in alternativa a tocilizumab quando quest'ultimo non fosse disponibile, per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi ($CRP \geq 75$ mg/L).
- Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessita di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi ($CRP \geq 75$ mg/L).

Non é consentita la co-somministrazione con altri inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori.

Plasma da convalescenti

I dati di letteratura disponibili al momento non consentono di supportare raccomandazioni in merito all'uso routinario del plasma da convalescente per il trattamento del COVID-19; il suo impiego dovrebbe essere riservato esclusivamente all'interno di studi randomizzati che ne valutino l'efficacia.

Raccomandazioni Terapeutiche

Presentazione clinica	Terapia
Paziente ospedalizzato che non richiede supplemento di Ossigeno	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non raccomandato Desametasone o altro steroide ▪ Dati insufficienti per raccomandare Remdesivir; può comunque essere appropriato se paziente con alto rischio di progressione di malattia ▪ Enoxaparina 4.000UI s.c./die
Paziente ospedalizzato che richiede supplemento di Ossigeno	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remdesivir (in caso di minimo supplemento di ossigeno) ▪ Remdesivir + Desametasone (nel caso di necessità di crescente implementazione di ossigeno) ▪ Desametasone (se Remdesivir non disponibile) ▪ Enoxaparina <ul style="list-style-type: none"> - Peso corporeo < 50 kg: 2000 UI x 2/die - Peso corporeo ≥ 50 kg < 80 Kg: 4000 UI x 2/die - Peso corporeo ≥ 80 Kg: 6000 UI x 2/die
Paziente ospedalizzato che richiede Ossigeno ad alti flussi o ventilazione non invasiva	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desametasone ± Remdesivir ▪ Aggiungere Baricitinib (o tocilizumab) se ospedalizzazione recente con crescente necessità di ossigeno e infiammazione sistemica ▪ Enoxaparina <ul style="list-style-type: none"> - Peso corporeo < 50 kg: 2000 UI x 2/die - Peso corporeo ≥ 50 kg < 80 Kg: 4000 UI x 2/die - Peso corporeo ≥ 80 Kg: 6000 UI x 2/die
Paziente ospedalizzato e che richiede ventilazione meccanica o ECMO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Desametasone nella maggior parte dei casi</u> ▪ <u>Desametasone + Tocilizumab se entro le 24 ore di ammissione in Terapia Intensiva</u> ▪ <u>Per i pazienti recentemente intubati considerare Remdesivir + Desametasone (Remdesivir da solo non raccomandato)</u> ▪ Enoxaparina <ul style="list-style-type: none"> - Peso corporeo < 50 kg: 2000 UI x 2/die - Peso corporeo ≥ 50 kg < 80 Kg: 4000 UI x 2/die - Peso corporeo ≥ 80 Kg: 6000 UI x 2/die
<i>Dosaggi consigliati</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Baricitinib: 4 mg per os die per 14 giorni o fino a guarigione; se eGFR 30-60 mL/min/1.73m² : 2 mg PO QD; se eGFR <30 mL/min/1.73m² : non somministrare</i> ▪ <i>Desametasone: 6 mg/die (e.v. o per os) per massimo 10 giorni</i> ▪ <i>Remdesivir: dose da carico il primo giorno di 200 mg/ev seguito da una dose di mantenimento di 100 mg/ev/die da giorno 2 a giorno 5</i> ▪ <i>Tocilizumab: 8 mg/kg (massimo 800 mg) come singola dose EV. In assenza di miglioramento clinico dei segni e dei sintomi dopo la prima dose, può essere somministrata una seconda dose ad un intervallo minimo di almeno 8 ore.</i>

Ulteriori Raccomandazioni IDSA (Infectious Diseases Society of America)

IDSA raccomanda di NON utilizzare idrossiclorochina (o classi equivalenti di farmaci, quali la cloroquina) nei pazienti con COVID-19 (raccomandazione forte, certezza delle evidenze moderata).

Nei pazienti ospedalizzati con COVID-19, IDSA raccomanda di NON utilizzare l'associazione idrossiclorochina (o equivalenti) /azitromicina (raccomandazione forte, certezza delle evidenze bassa).

Nei pazienti ospedalizzati con COVID-19, IDSA raccomanda l'associazione lopinavir/ritonavir solo all'interno di un clinical trial (gap nelle conoscenze ad oggi disponibili).

Nei pazienti ammessi in ospedale con COVID-19, IDSA NON raccomanda l'utilizzo routinario di tocilizumab, anticorpo monoclonale che inibisce l'Interleukina-6 (raccomandazione condizionale certezza delle evidenze bassa).

Nei pazienti ammessi in ospedale con COVID-19, IDSA raccomanda l'uso di plasma di convalescente solo nel contesto di un clinical trial (gap nelle conoscenze ad oggi disponibili).

Monitoraggio di eventuali complicanze infettive

E' raccomandato il monitoraggio ogni 3-4 giorni di emocromo con formula, AST, ALT, creatinina, PT, PTT, PCR (limitatamente ai pazienti ricoverati in terapia intensiva, ripetizione periodica dei tamponi per germi sentinella).

In caso di segni/sintomi sospetti per infezione attiva si consiglia di procedere con:

- emocolture per aerobi/anaerobi, urocoltura
- coltura su materiale respiratorio (espettorato, tracheoaspirato, BAL)
- PCR per Candida, Ag per Aspergillo su sangue e su BAL, se eseguito
- ricerca CMV-DNA su sangue e su BAL, se eseguito
- dosaggio lattati, PCR, PCT
- In caso di comparsa d'ipereosinofilia (eosinofili > 8% con conta totale ≥ 500 cell/mm³) +/- associata a sintomi/segni clinici, considerare una possibile infezione/infestazione da *Strongyloides stercoralis* e consultare lo specialista infettivologo per gli ulteriori accertamenti e cure del caso.

Il paziente con positività dei markers per HBV ovvero HBsAg positivo (portatore cronico inattivo) o HBsAg negativo e HBcAb positivo (potenziale Infezione B Occulta-OBI) deve essere monitorato sia durante che dopo il trattamento. In presenza di evento virologico indicativo di riattivazione (positivizzazione o incremento HBVDNA o siero reversione) è opportuno valutare l'avvio della terapia antivirale

I pazienti, sia quelli avviati al solo monitoraggio che quelli posti in profilassi antivirale, dovranno proseguire il follow up clinico/virologico anche dopo la dimissione, allo scopo di identificare eventi di riattivazione e/o decidere la tempistica di sospensione della profilassi.

Il paziente con epatite C verrà monitorato mediante il controllo di indici di citolisi e di funzione epatica

CRITERI DI DIMISSIBILITA'

Paziente che al 10° giorno di malattia risulta clinicamente stabile senza segni di progressione di malattia e con le seguenti caratteristiche:

- assenza di febbre da almeno 2 giorni;
- saturazione a riposo $\geq 95\%$ o dopo sforzo sub massimale (Walking test 6 min) $\geq 93\%$;
- assenza di necessità di cure di supporto, anche non legate alla infezione da SARS-CoV-2, da erogare in esclusivo regime di ricovero.

Il paziente che non necessita di supplemento di ossigeno sulla base dei dati clinici e dei parametri di funzione respiratoria (saturimetria, EGA, ...) può essere dimesso salvo che non siano presenti condizioni cliniche concomitanti che impongano una ulteriore osservazione o assistenza ospedaliera.

Qualora il paziente, clinicamente dimissibile, risulti ancora positivo al test molecolare per SARS-CoV-2 riscontrato con TNF, lo stesso può essere avviato ad isolamento domiciliare dandone informazione al Dipartimento di Prevenzione, per la opportuna presa in carico, attraverso comunicazione scritta alla Direzione di Presidio.

Nel caso in cui il paziente risulti scarsamente responsabile o inaffidabile ai fini dell'isolamento domiciliare, o qualora coesistano condizioni abitative o socio-familiari inadeguate (presenza di familiari fragili negativi per SARS-CoV-2, ambienti incongrui per ristrettezza di spazi a garantire l'opportuno isolamento, ecc...) il paziente dovrà essere trasferito con modalità protetta in strutture di degenza resi disponibili dall'ASP territoriale come da Ordinanza del presidente della Regione n. 82 del 29/10/2020 o presso adeguate strutture esterne finalizzate ad accogliere tale tipologia di soggetti e rese disponibili dagli organi istituzionali.

I pazienti che hanno negativizzato il tampone e che mantengono uno stato di insufficienza respiratoria tale da richiedere supplementazione di ossigeno potranno, sulla base della severità clinica, essere avviati verso altri Reparti internistici no-Covid o presso il proprio domicilio proseguendo l'ossigenoterapia domiciliare.

TRATTAMENTO CON ANTICORPI MONOCLONALI ANTI SARS-COV-2

Dagli studi di fine gennaio pubblicati su NEJM ad oggi si sono accumulati dati solidi in relazione ai benefici ottenuti dall'impiego di anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 quando utilizzati come trattamento preventivo precoce dei soggetti infettati che presentino fattori predittivi di rischio di malattia grave/exitus.

I criteri di selezione sono stati stabiliti da AIFA e sono sotto riportati

Criteri di selezione dei pazienti

Criteria di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVID-19 inclusi nel DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8/2/2021).
▪ BMI > 35
▪ Soggetti cronicamente sottoposti a dialisi peritoneale o emodialisi
▪ Diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq 9.0\%$ 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
▪ Immunodeficienze primitive

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunodeficienze secondarie con particolare riguardo ai pazienti oncoematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>></u> 65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio)
<p><u>></u>55 anni con</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo) ○ o BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di O2-terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
<p>12-17 anni con:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMI <u>≥</u> 85esimo percentile per età e genere; ▪ anemia falciforme; ▪ malattie cardiache congenite o acquisite; ▪ malattia del neurosviluppo, ▪ dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc); ▪ asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo
<p>Sono esclusi soggetti ricoverati per COVID-19, o che ricevono ossigenoterapia per COVID-19</p>

Le determinazioni AIFA del 9/3/2021 (G.U. n. 58 del 9/3/2021), del 17/3/2021 (GU n. 66 del 17/3/2021), del 22/3/2021 (G.U. n. 71 del 23/3/2021) definiscono le modalità e le condizioni di impiego degli anticorpi monoclonali anti SARS-CoV-2 e stabiliscono che la selezione del paziente è affidata ai Medici di Medicina Generale (MMG), ai Pediatri di Libera Scelta (PLS), ai Medici delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA), e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento nel rispetto dei criteri fissati dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) che definiscono le popolazioni ad alto rischio.

La mancata individuazione dei pazienti eleggibili al trattamento e mancato successivo avviamento alla terapia può delineare profili di responsabilità da parte del Sanitario che avesse omesso di fare ricorso a tale procedura.

Il Dipartimento Tutela della Salute della Regione Calabria, con Nota Prot. Gen.-SIAR N. 0131163 del 19/3/2021 ha individuato il percorso per la gestione dei pazienti eleggibili al trattamento; alla stessa circolare è allegata una scheda semplificata di arruolamento che, una volta compilata, deve essere trasmessa al Centro di Riferimento.

Al Centro di Riferimento compete la prescrizione su Registro AIFA, la somministrazione del farmaco, l'osservazione post-infusione; alla Farmacia ospedaliera compete la preparazione e la dispensazione del farmaco; al MMG ovvero PLS ovvero medico delle USCA il follow up dei pazienti trattati; a 30 giorni dalla prescrizione al Centro di Riferimento compete la formulazione della scheda di fine trattamento su Registro AIFA).

Protocollo interno trattamento con anticorpi monoclonali anti SARS-COV-2

- ↓ Alla richiesta si valuta la scheda di arruolamento che proviene dal MMG/PLS/Medico USCA/MedicoPS
- ↓ Con l'interlocutore medico si acquisiscono i dati inerenti il paziente (che poi risultano utili per la compilazione della scheda AIFA)
 - generalità complete residenza, nascita e codice fiscale
 - peso corporeo
 - dati clinico anamnestici (anche saturazione)
- ↓ Si concorda con il medico proponente l'arrivo del paziente in accompagnamento protetto alle ore 9:00 del giorno successivo
- ↓ All'arrivo del paziente si conferma o meno la eleggibilità dello stesso
- ↓ Si compila scheda AIFA dando la preferenza ai monoclonali di combinazione ossia
 - bamlanivimab/etesevimab
 - casirivimab e imdevimab.
- ↓ *Qualora la proposta venga dal Medico PS (eventualmente su consulenza infettivologica, in pratica se l'infettivologo decide che il paziente ha indicazioni ai MABs) si attivano tutte le procedure per come sotto indicate SENZA FARE RICOVERO; se necessario, il ricovero verrà effettuato solo dopo aver effettuato la procedura completa con MABs*
- ↓ Si invia scheda AIFA cartacea in Farmacia con la quale si prendono accordi per la preparazione del farmaco (circa 1 h) conoscendo quindi l'orario in cui sarà disponibile.
- ↓ Si apre un accesso ambulatoriale (il paziente o chi lo accompagna deve esibire una ricetta con 99.14.1 – ricetta che rimane insieme alla documentazione clinica del paziente – successivamente sarà inviata al CUP)
- ↓ Si sottopone al paziente il consenso informato dopo aver sbarrato il farmaco che si intende infondere, viene acquisito il consenso, si consegnano le Note informative
- ↓ Si pratica Infusione (1 ora – seguire le indicazioni da scheda tecnica)
- ↓ Si tiene in osservazione il paziente (1 ora)
- ↓ Si dimette il paziente consegnando lettera di dimissione
- ↓ Si raccomanda in lettera di dimissione il successivo Follow up da parte del Medico di MG o dell'USCA
- ↓ A 30 giorni si deve chiudere il trattamento su Registro AIFA

Aggiornamenti relativi all'impiego di Anticorpi Monoclonali (AIFA)

Modifica Registro - anticorpi monoclonali COVID-19 (17 giugno 2021)

Si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che, a seguito della pubblicazione delle Determine AIFA nella GU n.142 del 16.06.2021, a partire dal 17.06.2021 è possibile utilizzare i medicinali bamlanivimab e etesevimab-(Eli-Lilly), casirivimab e imdevimab-(Regeneron@/Roche), in regime di rimborsabilità SSN, per la seguente indicazione terapeutica: Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni non ospedalizzati per COVID-19, che non necessitano

di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa.

Il Registro è stato modificato, rispetto alla iniziale versione, modificando l'elenco dei "fattori di rischio", anche in relazione al fattore rappresentato dall'età del paziente, e consentirà il trattamento di ogni paziente con 65 anni o più, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. Il Registro consentirà il trattamento anche di pazienti che, pur avendo avuto un esordio dei sintomi da Covid-19 da più di 10 giorni, presentano la concomitante presenza delle seguenti condizioni:

- o immunodeficienza, primitiva o secondaria
- o tampone molecolare positivo
- o test sierologico negativo

Si precisa altresì che, la domanda "Ospedalizzazione per COVID-19" in scheda di eleggibilità del registro, si intende riferire ad un ricovero unicamente per l'infezione Covid-19, che, a causa della gravità della sintomatologia, necessita di terapie non somministrabili a domicilio.

In conclusione, si ricorda ai medici che prescrizioni di anticorpi monoclonali relative alla indicazione rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale, attraverso la citata pubblicazione, dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica, scaricabile in formato .zip, dalla lista dei "Registri e PT attivi", raggiungibile dal box "Link correlati".

Si specifica infine che, a partire dal 17/06/2021, il registro in oggetto, modificato è disponibile sulla piattaforma web; pertanto tenuto conto della disponibilità di nuovi prodotti, si invitano i referenti regionali a procedere all'abilitazione delle strutture sanitarie autorizzate, accedendo al sistema.

Modifiche Registro - anticorpi monoclonali COVID-19 (10 agosto 2021)

Si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che, a seguito della pubblicazione della Determinazione AIFA n.911 nella GU n.187 del 06.08.2021, a partire dal 07/08/2021 è possibile utilizzare anche l'anticorpo monoclonale sotrovimab, per la seguente indicazione terapeutica:

"Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni non ospedalizzati per COVID-19, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa".

Inoltre, in attuazione della Determinazione AIFA n.912, è possibile utilizzare la combinazione casirivimab+imdevimab al dosaggio 4.000mg+4.000mg nella seguente indicazione terapeutica:

"Trattamento di pazienti ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia supplementare (con l'esclusione dell'ossigenoterapia ad alti flussi, o in ventilazione meccanica), con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti- Spike di SARSCoV-2".

Si richiama l'attenzione sul fatto che gli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 attualmente disponibili, pur presentando indicazioni d'uso sovrapponibili, si differenziano tra di loro, sulla base di recenti evidenze di letteratura, per capacità di neutralizzare le diverse varianti circolanti.

Tutti gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 disponibili in Italia (bamlanivamb/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab) mantengono una adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa (lignaggio B.1.1.7) e delta (lignaggio B.1.617.2), mentre l'attività neutralizzante della combinazione bamlanivamb/etesevimab, differentemente dagli altri anticorpi monoclonali disponibili (casirivimab/imdevimab e sotrovimab), è fortemente inibita nei confronti delle varianti

beta (B.1.351) e gamma (P.1). Pertanto, ove non sia stata effettuata la genotipizzazione/sequenziamento, e tenuto conto del contesto epidemiologico di riferimento, sono da considerarsi preferibili gli anticorpi monoclonali che al momento risultano efficaci su tutte le varianti (casirivimab/imdevimab e sotrovimab).

(Per il controllo delle varianti di SARS-Cov2 circolanti in Italia è consultare i rapporti periodici dell'ISS disponibili al seguente link: <https://www.iss.it/cov19-cosa-fa-iss-varianti>)
In conclusione, si ricorda ai medici che le prescrizioni di anticorpi monoclonali relative alla indicazione autorizzate dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica, scaricabile in formato.zip, dalla lista dei "Registri e PT attivi", raggiungibile dal box "Link correlati".

Si specifica infine che, a partire dal 10/08/2021, il registro in oggetto, modificato è disponibile sulla piattaforma web; pertanto tenuto conto della disponibilità di nuovi prodotti, si invitano i referenti regionali a procedere all'abilitazione delle strutture sanitarie autorizzate, accedendo al sistema.

BIBLIOGRAFIA

- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patientmanagement>
- Overview of IDSA COVID-19 Treatment Guidelines Version 5.3.1 – October 1, 2021
- <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/> (Last Updated: September 29, 2021)
- Spinner CD et al. JAMA 2020;324(11):1048-57 114
- Goldman JD et al. N Engl J Med. 2020 May 27;NEJMoa2015301
- Wichmann D et al. Ann Intern Med. 2020;173(4):268-77
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC et al. JAMA 2020;324(13):1330-41. doi:10.1001/jama.2020.17023
- World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. Geneva: WHO; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- Helms J et al.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). Intensive Care Med 2020;46(6):1089-98
- Paranjpe I. et al. J Am Coll Cardiol 2020;76(1):122-4
- Motta JK et al. medRxiv 2020.07.20.20147769; DOI:<https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20147769> [pre-print]
- Li L et al. JAMA. 2020;324(5):460-70
- Marconi VC et al. for the COV-BARRIER Trial. Lancet Respir Med. 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.
- Kalil AC et al. for the ACTT-2 Study. NEJM 2020
- Kalil AC et al. N Engl J Med. 2021;384:795–807
- Goletti D et al. N Engl J Med. 2021;384:867–869
- Guaraldi G et al. Lancet Rheumatol 2020;2(8):e474-e484
- Biran N et al. Lancet Rheumatol 2020;2(10):e603-e612
- Gordon AC et al for the REMAP-CAP Investigators. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461.

- RECOVERY Collaborative Group. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355.
- Kyriazopoulou E et al. Elife. 2021 Mar 8;10:e66125. doi: 10.7554/eLife.66125. PMID: 33682678; PMCID:PMC8034977.
- Kyriazopoulou E. et Al. Nature Medicine. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>
- REMAP-CAP Investigators, Gordon AC et al. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461.
- Lescure FX et al; Lancet Respir Med. 2021 May;9(5):522-532. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676590; PMCID: PMC8078879.