



SIMIT

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

SEZIONE REGIONE CAMPANIA

MANAGEMENT DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO IN REPARTO MEDICO

Versione 3, 18/01/2022

CONSIGLIO REGIONALE SIMIT CAMPANIA

Nicola Coppola	Presidente
Mariantonietta Pisaturo	Segretario
Vincenzo Esposito	Consigliere
Vincenzo Sangiovanni	Consigliere
Alfonso Masullo	Consigliere
Alberto Enrico Maraolo	Consigliere
Emanuela Zappulo	Consigliere

COMITATO DI REDAZIONE

Nicola Coppola	Malattie Infettive, Università della Campania, Napoli
Mariantonietta Pisaturo	Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli
Vincenzo Esposito	Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli
Vincenzo Sangiovanni	Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli
Alfonso Masullo	Malattie infettive, A.O. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona Salerno
Alberto Enrico Maraolo	Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli
Emanuela Zappulo	Malattie Infettive, Università Federico II, Napoli
Rodolfo Punzi	Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli
Roberto Parrella	Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli
Elio Manzillo	Malattie infettive, AORN dei Colli, PO Cotugno, Napoli
Ivan Gentile	Malattie Infettive, Università Federico II, Napoli
Caterina Sagnelli	Malattie Infettive, Università della Campania, Napoli
Paolo Maggi	Malattie Infettive, Università della Campania, Napoli Malattie infettive, AORN Caserta
Angelo Salomone Megna	Malattie Infettive, A.O. San Pio, PO Rummo, Benevento
Sebastiano Leone	Malattie Infettive, AO Moscati, Avellino
Pasquale Pagliano	Malattie infettive, A.O. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona Salerno
Grazia Russo	Malattie Infettive, Ospedale Maria S.S. Addolorata di Eboli, ASL Salerno
Annarita Sullo	Malattia Infettive P.O. Mauro Scarlato Scafati, ASL Salerno
Michele Gambardella	Malattie Infettive, PO Vallo della Lucania, ASL Salerno

In considerazione del diffondersi della quarta ondata di COVID 19, il direttivo SIMIT della regione Campania ha rivisto le linee-guida Versione 2, 30/10/2020. Tutte le modifiche rispetto alla precedente edizione sono in giallo

Le conoscenze attuali derivate da trial clinici, nonché la circolazione di varianti virali diverse da quelle che hanno dominato le ondate precedenti impongono un aggiornamento delle linee-guida sulla gestione clinica e terapeutica dei soggetti ospedalizzati con COVID 19 e per COVID 19.

MANAGEMENT CLINICO DEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA SARS-CoV-2

La gestione dei casi verrà effettuata mediante attenta valutazione clinica considerando la gravità della patologia, la presenza di comorbidità, l'età ed altri fattori prognostici negativi.

Sarà, inoltre, valutato il livello di stabilità della malattia mediante Modified Early Warning Score (MEWS) per identificare pazienti con stesso score di instabilità e tracciare il livello di intensità di monitoraggio necessario (vedi allegato 1).

Gestione clinica a seconda della presentazione clinica (Allegato 2)

1. forme STABILI paucisintomatiche: effettuare esami all'ingresso come da allegato 2, rivalutazione emodinamica (PA- FC- FR -SpO₂- TC) da effettuarsi due volte al giorno; rivalutazione laboratoristica da effettuarsi con cadenza di ogni 3 gg (includendo PCR, LDH, CPK, mioglobina, D-dimero). Nei pazienti con fattori di rischio di progressione clinica e di outcome peggiore (età superiore ai 70 anni, malattie cardiovascolari, diabete, malattie respiratorie croniche, pazienti oncologici) considerare la possibilità di un monitoraggio più intenso, come suggerito nei punti successivi. È comunque indicata l'esecuzione di Rx Torace. ECG ed EGA.

2. forme STABILI (MEWS <3) con sintomatologia respiratoria o sistemica lieve ovvero pazienti che presentano astenia, febbre > 38°C e/o tosse intensa persistente, segni obiettivi e/o radiologicidi interessamento polmonare, in assenza di segni clinico-laboratoristici di allerta e/o interessamento della funzionalità respiratoria (PaO₂/FiO₂>300): eseguire, in aggiunta agli esami di ingresso, ricerca Ag urinario per Pneumococco e Legionella, **test rapido per influenza nei mesi epidemici**, emocolture se febbrile; rivalutazione emodinamica (PA-FC-FR-SpO₂-TC) 3 volte/die; EGA seriati con **eventuale** valutazione specialistica pneumologica/intensivistica; rivalutazione laboratoristica da effettuarsi con cadenza di ogni **4-5 giorni** (includendo PCR, LDH, CPK, mioglobina, troponina T, D-dimero, PCT); ECG; Tc torace (o in alternativa RX torace) ed ecografia torace e valutazione se indicazione HRTC sulla base della Rx torace e/o ecografia torace.

3. forme INSTABILI con sintomatologia respiratoria e sistemica moderata non in condizioni critiche (MEWS 3-4) ovvero pazienti con peggioramento degli scambi gassosi (ARDS di entità lievemoderata, allegato 3), tachipnea (FR>30), peggioramento della SpO₂ (<93%) o dei parametri emogasanalitici in aria ambiente (PaO₂/FiO₂>200) in assenza di manifestazioni critiche o segni di allarme (grave insufficienza respiratoria, distress respiratorio, alterazione stato di coscienza, ipotensione, shock cardiocircolatorio): pratica esami di ingresso come per la

categoria precedente; rivalutazione emodinamica (PA-FC-FR-SpO₂-TC-GCS) 3 volte/die; EGA seriatim con valutazione specialistica pneumologica/intensivistica; rivalutazione laboratoristica da effettuarsi con cadenza di ogni 1-2 gg (includendo PCR, LDH, CPK, mioglobina, troponina T, D-dimero, PCT); eco polmonare; HRTC e/o **angio TC torace** con mdc in casi di sospetta tromboembolia polmonare; ECG e valutazione cardiologica; allertare il rianimatore per una pre-valutazione.

4. forme INSTABILI con sintomatologia respiratoria severa in condizioni critiche (MEWS >4) ovvero pazienti che presentano una delle seguenti condizioni cliniche: sindrome da distress respiratorio acuto moderato-severo (ARDS, allegato 3); ipotensione-shock cardiocircolatorio; disfunzione multiorgano (MOF); alterazione dello stato di coscienza. Rivalutazione emodinamica (3 volte /die) [PA-FC-FR- SpO₂- TC-GCS]; EGA seriatim: gestione clinica in terapia intensiva.

Ove indicato, nella gestione clinica delle varie forme, oltre agli esami già suggeriti andranno eseguiti: testHIV, ricerca P. jirovecii su secrezioni respiratorie (da effettuare sempre in soggetti che non presentano un miglioramento clinico o che sono sottoposti per periodi prolungati a terapie con corticosteroidi ad alto dosaggio), ricerca MRSA su tampone nasale e **tampone rettale per CRE** (da effettuare sempre nei pazienti ospedalizzati con cadenza **settimanale**); esame colturale e microscopico dell'espettorato.

In ogni caso, per ottimizzare la gestione dei casi confermati di COVID 19 con insufficienza respiratoria ed al fine di uniformare gli interventi terapeutici necessari, è auspicabile la formazione di team multidisciplinari dedicati con infettivologo, pneumologo, **internista**, intensivista, rianimatore. Si raccomanda di contattare con urgenza il rianimatore quando i dati emogasanalitici mostrino un rapporto PaO₂/FiO₂(tensione arteriosa di O₂/Frazione inspirata di O₂) < 200.

Invece, per valori compresi tra 200 e 300 si raccomanda di contattare il dirigente medico del team intensivistico di turno per rivalutazione clinico/terapeutica.

Inoltre, per favorire il coordinamento e la gestione clinica è comunque necessario che i dati emogasanalitici vengano forniti quotidianamente al team intensivistico per le opportune valutazioni.

MANAGEMENT TERAPEUTICO DEL SOGGETTO POSITIVO PER SARS COV 2

OSPEDALIZZATO NON PER COVID 19

Le conoscenze sul trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 vengono da studi clinici, molti dei quali attualmente in corso. Pertanto modifiche nella gestione del trattamento sono possibili

Non sono indicati lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o darunavir/cobicistat, cloroquina o idrossicloroquina e ivermectina.

Corticosteroidi

I corticosteroidi non sono indicati nei soggetti positivi all'infezione da SARS COV 2 che non presentano una malattia da COVI 19 severa, ossia che presentano una SO₂ periferica superiore a 94% in aria ambiente oppure

uguale o superiore a 93% nei soggetti con BPCO e che non richiedono somministrazione di ossigeno terapia di recente insorgenza.

Sulla base dei dati preliminari del Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) trial l'uso del cortisone è raccomandato in tutti i pazienti in O₂ terapia e nei pazienti meccanicamente ventilati.

Consigliato l'uso del desametasone 6 mg/die per 7-10 giorni, o, in alternativa, metilprednisolone 40 mg/die procedendo a descalatione quando le condizioni cliniche lo consentono. Durante la terapia con corticosteroidi si consiglia monitoraggio glicemico e della pressione arteriosa

Antivirali

1. Remdesivir

Analogo nucleotidico che viene incorporato nella catena di RNA virale nascente, risultando nella sua terminazione prematura. Grazie all'azione sulla polimerasi virale, remdesivir ha dimostrato attività virale nei confronti di SARS-CoV e MERS-CoV in modelli in vitro e modelli animali. Ad oggi, seppure alcune linee guida internazionali non ne danno indicazione, il remdesivir è indicato in corso di:

- malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia 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 alto flusso
- NON necessità di ventilazione meccanica invasiva o ECMO
- eGFR > 30 mL/min
- (ALT) normale o <5 volte il limite superiore della norma al basale e senza incremento di bilirubina coniugata, fosfatasi alcalina o INR

Il remdesivir è controindicato se:

- eGFR \leq 30 mL/min
- (ALT) \geq 5 volte il limite superiore della norma al basale e in caso di incremento di bilirubina coniugata, fosfatasi alcalina o INR

Dosaggio: 200 mg ev come dose carico (giorno 1), successivamente 100 mg/die ev (giorni 2-5).

Recentemente si è avuta una estensione dell'indicazione come trattamento della malattia da COVID-19 negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza di sintomi da non oltre 7 giorni e positività del tampone (molecolare/3° generazione antigenico) da meno di 5 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di Covid-19 grave (Insufficienza Renale Cronica, patologia oncoematologica, BPCO grave, Immunodeficienza primaria o acquisita, malattie cardiovascolari gravi, obesità, epatopatia cronica, diabete non compensato).

Dai dati disponibili al momento, non vi è una differente efficacia del farmaco sulla variante omicron rispetto alla delta

Dosaggio per tale indicazione: nei pazienti eleggibili dovranno essere somministrate 2 fl il 1° giorno (200 mg) e 1 fl/die per i 2 giorni successivi di trattamento per un totale di 3 giorni di trattamento.

2. Molnupiravir

Molnupiravir è un antivirale profarmaco del derivato nucleosidico sintetico N4-idrossicitidina, ed esplica la sua azione antivirale attraverso l'introduzione di errori di copiatura durante la replicazione dell'RNA virale. E' indicato per il trattamento di COVID-19 negli adulti (>18 anni) entro il quinto giorno da inizio dei sintomi, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19. Il paziente non deve essere ospedalizzato a causa di COVID e deve presentare almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR < 30mL/min)
- Broncopneumopatia severa
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥30]
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- Diabete mellito non compensato

La dose raccomandata è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni e deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi nei pazienti che non necessitano di ossigenoterapia.

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace, che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento e per almeno 4 giorni dopo la fine del trattamento con Molnupiravir. Gli uomini, partner di una donna potenzialmente fertile, devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento con Molnupiravir e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con Molnupiravir. Molnupiravir non è raccomandato durante la gravidanza. L'allattamento con latte materno non è raccomandato durante il trattamento con Molnupiravir e per 4 giorni successivi all'ultima dose di Molnupiravir.

La richiesta andrà effettuata sul sito dell'AIFA (Servizi AIFA)

Questo medicinale non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministero della salute del 26 novembre 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 13 dicembre 2021, n. 295. E' necessario consegnare al paziente l'Allegato 2 relativo alle informazioni per i pazienti (in allegato).

E' importante segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al link: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>, includendo il numero di lotto, se disponibile.

Dai dati disponibili al momento, non vi è una differente efficacia del farmaco sulla variante omicron rispetto alla delta

3. Anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2

Gli anticorpi monoclonali diretti contro la proteina spike di SARS-Cov2 disponibili in Italia sono: l'associazione casirivimab/imdevimab, l'associazione bamlanivimab/etesevimab e il sotrovimab.

La popolazione candidabile alla terapia con i tre trattamenti è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 Kg), positivi al SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19 (pertanto sono inclusi i soggetti che sono positivi all'infezione da SRS CoV 2 e ricoverati per motivi non correlati alla malattia COVID 19), non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato insorti da non più di 7 giorni e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa. Tra i possibili fattori di rischio si includono i seguenti:

- età >65 anni;
- avere un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) ≥ 30 , oppure >95% percentile per età e per genere;
- insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi;
- diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq 9.0\%$ o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche;
- immunodeficienza primitiva o secondaria;
- malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)
- broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2);
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

La stessa profilassi può essere fatta anche per i pazienti ospedalizzati per altra causa che presentano tutti gli altri elementi (meno di 7 giorni di infezione, fattori di rischio di progressione di malattia, più di 12 anni di vita)

Per tutti i tre trattamenti è prevista un'unica somministrazione ai seguenti dosaggi:

- bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) per via EV
- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) per via EV; l'associazione può essere somministrata alla stessa posologia per via sottocutanea, qualora la somministrazione endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento
- sotrovimab (500 mg) per via EV

In presenza di conferma molecolare o forte sospetto epidemiologico di variante SARS CoV 2 omicron si raccomanda l'uso di sotrovimab

La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un operatore sanitario adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi. Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro AIFA.

Trattamento in soggetti con patologia da COVID-19

La combinazione casirivimab/imdevimab (al dosaggio di 1200/1200 mg per via EV) è consentita anche nei soggetti ospedalizzati di età superiore ai 12 anni, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2. Le evidenze a supporto di tale indicazione derivano dai risultati di uno dei bracci dello studio RECOVERY, ampio trial clinico randomizzato, in cui l'utilizzo della combinazione casirivimab e

imdevimab è stato associato, nella popolazione sieronegativa, ad un beneficio clinico significativo in termini di progressione clinica, inclusa la mortalità, e di tempi di degenza più brevi.

4. Utilizzo degli antagonisti del recettore dell'IL-6 (TOCILIZUMAB e SARILUMAB) nei pazienti con infezione severa da COVID-19

I pazienti con infezione severa da COVID-19 presentano una perturbazione dell'assetto citochinico (elevate concentrazioni di IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 e TNF α). Benché le conoscenze ad oggi acquisite sulla fisiopatogenesi della malattia COVID-19 siano ancora limitate, diversi studi condotti in Cina correlano l'infiammazione e il danno polmonare indotto dal rilascio di citochine alla evoluzione del quadro di polmonite rapidamente progressiva nei pazienti critici. Elevati livelli di IL-2 e IL-6, infatti, sono stati identificati nei soggetti affetti da COVID-19; in particolare i livelli di IL-6 erano significativamente più elevati nei soggetti con malattia severa rispetto ai soggetti con sintomi lievi.

4a. Utilizzo di tocilizumab nei pazienti con infezione severa COVID-19

Tocilizumab è un anticorpo ricombinante umanizzato contro il recettore della IL-6 e potrebbe bloccare la SIRS provocata dal virus nei pazienti con elevati livelli di IL-6. Il farmaco è stato approvato in ambito reumatologico (artrite reumatoide (AR) grave attiva e progressiva, AR attiva da moderata a grave, artrite idiopatica giovanile sistemica, poliartrite idiopatica giovanile) e per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine indotta dai linfociti CAR-T (CRS).

Dosaggio: 8 mg/kg ev da infondere in almeno 60 min alla dose unica di 600 mg circa se peso corporeo ≥ 75 kg (max 800mg) o di 400 mg se peso < 75 Kg. In caso di scarso beneficio clinico, a discrezione del clinico, è possibile somministrare una seconda dose a distanza di 12 ore dalla prima.

Tali indicazioni riflettono la popolazione nella quale, in ampi studi clinici randomizzati controllati (RECOVERY e REMAP-CAP), è stato dimostrato un evidente vantaggio in termini di riduzione della mortalità con l'utilizzo di tocilizumab.

Si considerano 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 necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L).

4b-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.

Il razionale di utilizzo del sarilumab nei pazienti complessi con infezione da SARS-CoV-2 si basa sulla capacità di bloccare il recettore dell'IL-6 (IL-6R), impedendo così gli effetti dell'attivazione della cascata proinfiammatoria. IL-6 rappresenta il target di una potenziale strategia terapeutica nel trattamento dei casi gravi e critici di pazienti affetti da COVID-19. L'infezione da SARS-CoV-2 induce, infatti, una risposta immunitaria dell'ospite eccessiva e aberrante, associata a una sindrome da distress respiratorio acuto e, nella maggior parte dei pazienti critici, a una "tempesta di citochine" (aumento dei livelli plasmatici e tissutali di varie citochine che producono danno a lungo termine e fibrosi del tessuto polmonare). Numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra i livelli di IL-6 e una più veloce progressione della malattia da SARS-CoV-2 (Mojtabavi H et al. 2020). È stato ipotizzato che terapie che hanno come bersaglio le citochine coinvolte in questa aberrante risposta infiammatoria (tra cui appunto IL-6) possano avere un importante ruolo terapeutico nel ritardare il danno polmonare nei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (Angriman F et al. 2021; Potere N et al. 2021)

Sarilumab (Kevzara®), inibitore dell'interleuchina 6 (IL-6) autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide, condivide con tocilizumab il medesimo meccanismo di azione e il medesimo razionale di utilizzo nel COVID-19. L'uso del farmaco può essere considerato 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 necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi ($CRP \geq 75$ mg/L).

NB. Sarilumab è disponibile come siringa preriempita per somministrazione sottocutanea. Per la preparazione di una dose da 400 mg da infondere EV, due siringhe preriempite da 200 mg devono essere iniettate in una sacca per infusione da 100 ml di cloruro di sodio 0,9% (capovolgere la sacca almeno 10 volte per garantire un'accurata miscelazione). L'infusione deve avere una durata di almeno 60 minuti.

5. Utilizzo di inibitori delle JAK chinasi (BARICITINIB) nei pazienti con infezione severa da COVID-19

Baricitinib (Olumiant®) è un JAK-inibitore, già autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide e della dermatite atopica. L'utilizzo del baricitinib può avvenire all'interno del Trial Solid-Act (vedi criteri di inclusione appositi) o mediante richiesta alla farmacia ospedaliera.

Il baricitinib può essere considerato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, 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 ($CRP \geq 75$ mg/L). Le evidenze a supporto dell'utilizzo del baricitinib derivano da due trial clinici randomizzati in cui l'utilizzo di questo farmaco è stato associato ad un beneficio clinico significativo in termini di tempo al recupero clinico (studio ACTT-2) e di mortalità (studio COV-BARRIER).

Dosaggio: 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 mL/min/1.73 m² non somministrare. Se eGFR tra 30 e 60 mL/min/1.73 m² 2mg PO QD

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

6.Terapia anticoagulante nei pazienti COVID 19

In corso di infezione da SARS-CoV-2 è dimostrato un quadro di ipercoagulabilità. Pertanto l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare (LMWH) è consigliato

In assenza di controindicazioni all'uso di LMWH:

• Paziente COVID 19 ricoverato con impegno polmonare che richieda l'utilizzo di High-Flow Nasal Cannula (HFNC), Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) o Non-Invasive Ventilation (NIV):

LMWH 4.000-6000 UI/die (dosaggio profilattico)

• Paziente COVID 19 ricoverato con impegno polmonare che non rientri nel criterio precedente (paziente in aria ambiente o in ossigenoterapia con cannule nasali a basso flusso o Maschera di Venturi):

- LMWH 100 UI/Kg/BID (dosaggio terapeutico) se d-dimero $\geq 2x$ ULN

- LMWH 4.000-6000 UI/die (dosaggio profilattico) se d-dimero $< 2x$ ULN

POSSIBILI PROTOCOLLI TERAPEUTICI (ALLEGATO 4)

1) Paziente positivo per SARS-CoV-2 asintomatico o con sintomi lievi (febbre >37.5°C, tosse, sindrome da raffreddamento **SENZA dispnea), e Rx torace negativo e non in ossigeno terapia**

Non vi è alcuna indicazione al trattamento con corticosteroidi, che anzi potrebbe potenzialmente aumentare la replicazione virale con prognosi negativa, e/o con macrolidi o altri antibiotici

- Per i soggetti senza di fattori di rischio per una progressione alla severità:

Osservazione clinica, terapia di supporto

- Per i soggetti ospedalizzati per altro motivo o domiciliati ma con fattori di rischio di progressione, età più di 12 anni e infezione da meno di 7gg:

anticorpi monoclonali:

- bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) per via EV o

- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) per via EV; o

- sotrovimab (500 mg) per via EV

Negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza di sintomi da non oltre 7 giorni, positività del tampone (molecolare/3° generazione antigenico) da meno di 5 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di Covid-19 grave (IRC, oncoematologici, BPCO grave, Immunodeficienza primaria o acquisita, malattie cardiovascolari gravi, obesità, epatopatia cronica, diabete non compensato) valutare utilizzo del REMDESIVIR LD 200 mg ev in 30–120 minuti, e a seguire 100 mg/die ev dal 2° al 3° giorno

In alternativa, se insorgenza di sintomi da non oltre 5 giorni e suddette condizioni cliniche predisponenti MOLNUPIRAVIR 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni

2) Paziente positivo per SARS-CoV-2 con sintomi e/o segni di coinvolgimento polmonare (Rx torace positivo) e in ossigenoterapia a bassi flussi (occhialini nasali o MdV)

- Desametasone 6 mg/die per 7-10 gg

- LMWH 100 UI/Kg/BID (dosaggio terapeutico) se d-dimero $\geq 2x$ ULN oppure

LMWH 4.000-6000 UI/die (dosaggio profilattico) se d-dimero $< 2x$ ULN

- Se sintomi insorti ≤ 10 giorni: Remdesivir LD 200 mg ev in 30–120 minuti, e a seguire 100 mg/die ev dal 2° al 5° giorno

- per i pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, in AA o in ossigenoterapia a bassi flussi (non HFNC, né CPAP/NIV o ventilazione meccanica) E con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2, valutare infusione Ab monoclonali Casirivimab e Imdevimab al dosaggio di 1200/1200 mg

- In caso di condizioni cliniche rapidamente ingravescenti dopo 24-48 h di terapia cortisonica, con fabbisogno di O2 in rapido aumento e/o in presenza di elevati indici di flogosi (PCR ≥ 75 mg/l), valutare somministrazione di antagonisti del recettore di IL-6 (tocilizumab e sarilumab) o di inibitori delle JAK

chinasi (baricitinib). Per i criteri di inclusione a ciascun farmaco e le avvertenze si rimanda al capitolo specifico.

3) Paziente positivo per SARS-CoV-2 con quadro di polmonite grave e necessità di O2 terapia ad alti flussi (HFNC) o di ventilazione non invasiva (CPAP/NIV) o in ventilazione meccanica, o ARDS

- Desametasone 6 mg/die per 10 gg
- LMWH 4.000-6000 UI/die (dosaggio profilattico)
- In caso di pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti con fabbisogno di O2 in rapido aumento o con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica (PCR \geq 75 mg/l), valutare somministrazione di antagonisti del recettore di IL-6 (tocilizumab e sarilumab) o di inibitori delle JAK chinasi (baricitinib).

Terapia antibiotica

L'utilizzo routinario di antibiotici non è raccomandato. Oltre ai casi nei quali l'infezione batterica è stata dimostrata da un esame colturale, l'uso di tali farmaci può essere considerato solo se il quadro clinico o biochimico (procalcitonina aumentata) fa sospettare la presenza di una sovrapposizione batterica. Si ricorda che l'aumento della PCR non indica necessariamente sovrainfezione batterica visto l'incremento in corso della storia naturale COVID-19. Del resto, un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.

Terapia anti-influenzale di supporto

La terapia antibiotica (empirica/mirata) e/o antivirale (oseltamivir) dovrebbe essere prescritta solo in presenza di una evidenza (o in caso di forte sospetto) di sovra infezione batterica o virale (influenza).

CRITERI DI DIMISSIONE

In condizioni cliniche stabili, al primo tampone negativo il paziente è dimissibile. In presenza di necessità clinica, al primo campione respiratorio negativo ripetere l'esame a 24 ore. Se anche il secondo campione così raccolto risulta negativo il paziente è dimissibile. In entrambi i casi vi è indicazione a completare la terapia raccomandando un periodo prudenziale di osservazione a domicilio a completare 10 giorni totali di quarantena.

Tuttavia, l'elevato numero di ricoveri per la patologia emergente da COVID-19 che la regione Campania sta sperimentando rende necessaria l'individuazione di un percorso agevolato che permetta, ai fini di un rapido turnover ospedaliero, la pronta dimissione del paziente con infezione da SARS-CoV-2 che a fronteggiare una guarigione clinica presenti una persistenza della positività virale al tampone naso-faringeo.

Come da definizione del Ministero della Salute (documento del 28 febbraio 2020) si definisce clinicamente guarito da Covid-19 un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche (febbre, rinite, tosse, mal di gola, eventualmente dispnea e, nei casi più gravi, polmonite con insufficienza respiratoria) associate all'infezione virologicamente documentata da SARS-CoV-2, diventa asintomatico

per risoluzione della sintomatologia clinica presentata. Il soggetto clinicamente guarito può risultare ancora positivo al test per la ricerca di SARS-CoV-2. La definizione di scomparsa dell'RNA virale è attualmente data dall'esecuzione di due test molecolari, effettuati normalmente a distanza di 24 ore, aventi entrambi esito negativo. Tuttavia, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche, l'eliminazione dell'RNA virale di SARS-CoV-2 può permanere, anche nel soggetto clinicamente guarito, fino a 40 giorni dalla risoluzione della malattia comportando, spesso, una congestione delle strutture ospedaliere dedicate a trattare i pazienti COVID-19 con acuzie in atto.

La soluzione di questa criticità passa attraverso la realizzazione di una procedura regionale che permetta la presa in carico globale dell'assistito alle strutture territoriali di competenza che dovranno verificare nel tempo la clearance virale del soggetto per garantirne il rientro in società e il termine dell'isolamento.

Possibile Procedure di attivazione della dimissione protetta di soggetti clinicamente guariti ma con tampone positivo per SARS-CoV-2:

L'attivazione della procedura di isolamento domiciliare in continuità con il ricovero ospedaliero dei pazienti asintomatici ma ancora positivi al tampone naso-faringeo per SARS-CoV-2-RNA, che nei fatti realizza la Dimissione Protetta, viene proposta dall'équipe medica dell'U.O. di degenza in cui il paziente è ricoverato. L'équipe medica dell'U.O., valutate le condizioni cliniche del paziente, attiva la seguente procedura:

1. segnala alla Direzione Sanitaria ospedaliera la necessità di attivare la Dimissione Protetta a favore del paziente clinicamente guarito da COVID-19, ma che presenta persistenza della positività del tampone naso-faringeo per SARS-CoV-2;
2. fornisce al paziente le informazioni necessarie circa le caratteristiche di contagiosità e le modalità di trasmissione della malattia;
3. acquisisce autocertificazione del paziente che dichiara che ha la possibilità di raggiungere il proprio domicilio con mezzo proprio indossando la mascherina chirurgica e che sussistono le condizioni domiciliari idonee per proseguire l'isolamento fiduciario (casa o stanza dedicata e dotata di buona ventilazione possibilmente servita da bagno dedicato, dormire da solo/a, e evitare il contatto diretto e i movimenti in altri spazi della casa dove vi siano altre persone e evitare l'utilizzo di oggetti condivisi con altre persone, nonché gestire adeguatamente i rifiuti e la biancheria che verrà lavata a 60° per almeno trenta minuti). Il paziente deve, altresì, dichiarare che adempierà all'obbligo di rimanere raggiungibile per le attività di sorveglianza e che rimarrà in isolamento con divieto assoluto di spostamenti o viaggi fino a guarigione microbiologica e relativa comunicazione da parte della struttura territoriale di competenza.
4. Invia tale autocertificazione, congiuntamente alla relazione clinica del paziente, via posta certificata, alla ASL di competenza che provvederà alla eventuale segnalazione all'unità operativa di prevenzione collettiva e alla presa in carico del paziente.
5. a distanza di 24h dalla comunicazione via email il paziente verrà dimesso a domicilio

Bibliografia essenziale

1. Beigel JH, et al. N Engl J Med, 2020
2. Bernal AJ, N Engl J Med, 2022
3. Cao B, et al. N Engl J Med, 2020
4. Carfora V., et al. J Thromb Thrombolysis, 2020
5. Carsara L, et al. Lancet, 2020
6. Grein J, et al. N Engl J Med, 2020
7. Gupta A, N Engl J med, 2021
8. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/homeNuovoCoronavirus.jsp>
9. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> Version January, 12 2022
10. Kalil, N Engl J Med, 2021
11. Lan SH, et al. Int J Antimicrob Agents, 2020
12. Lawler C, N Engl J Med, 2021
13. Lopes R, Lancet, 2021
14. Monari C, et al. Life, 2020
15. PRINCIPLE Trial Collaborative Group, Lancet, 2021
16. The Recovery collaborative group. N Engl J Med, 2020
17. The Recovery collaborative group, Lancet, 2021
18. REMAP-CAP, N Engl J Med, 2021
19. Wagner C, Cochrane Library, 2021
20. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, JAMA 2020

Allegato 1: MEWS da monitorare ogni giorno**Modified Early Warning Score (MEWS)** (Subbe CP et al. Quarterly Journal of Medicine, 2001. 94 (10): 521-6.)

DATI FISIOLGICI (indicare un solo valore per ogni fattore)							
Punteggio	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza respiratoria (atti/pm)		< 9		9-14	15-20	21-29	≥ 30
Frequenza cardiaca (bpm)		≤ 40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥ 130
Pressione sistolica	< 70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Temperatura corporea (°C)		≤35 °C		35.1-38.4		≥ 38.4°C	
Sintomi neurologici				Vigile	Risponde alla voce	Risponde al dolore	Non risponde o (GCS < 9)

PUNTEGGIO TOTALE |_|_| | legenda MEWS: 0-2 paziente stabile, 3-4 instabile, ≥ 5 critico

Saturazione O₂ ____; in Aria ambiente |_| in O₂ terapia |_|; ____ Lt/min; Rapporto PaO₂/FiO₂ _____

Allegato 2: Management clinico, laboratoristico

- Esami ematobiochimici richiesti: emocromo con formula leucocitaria, PT-INR, PTT, fibrinogeno, D-dimero ATIII (**EMOCROMO CON FORMULA E COAGULAZIONE**)
- Glucosio, urea, proteine totali, creatinina, albumina, acido urico, AST/ALT, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, colinesterasi, GGT, sodio, potassio, cloro, bilirubina totale e frazionata, magnesio, fosforo, calcio, amilasi, lipasi, fosfatasi alcalina, CPK, LDH, sideremia, ferritina, PCR, PCT, immunoglobuline M, immunoglobuline G, immunoglobuline A, C3-C4 complemento, mioglobina, esame urine
- **Al basale al momento del ricovero richiedere a TUTTI i pazienti: pro-BNP, enzimi cardiaci, dosaggio IL6, se possibile**
- Esami da effettuare all'ingresso del paziente: Quantiferon TB gold + HbsAg, HbsAb, HbcAb, HIVAb.
- Emocolture se febbrile; se linfopenia effettuare sottopopolazioni linfocitarie
- Rx torace, eco torace, ECG

Tipologia paziente	Esami richiesti a tempo 0	Esami richiesti in follow up	Follow up (giorni)	Rivalutazione emodinamica
Paziente asintomatico	-Emocromo con formula e coagulazione,- -routine+mioglobina+troponina T? -Quantiferon TB, HbsAg, HbsAb, HbcAb, HIVAb -Rx torace, ECG, EGA - GCS	- Emocromo con formula e coagulazione, - -Routine+mioglobina - EGA	Ogni 3-4 gg	<ul style="list-style-type: none"> • Pressione arteriosa • Frequenza cardiaca • frequenza respiratoria • SpO2 • temperatura corporea 1 vv/die
Paziente con sintomi respiratori lievi ma età < 70 aa e senza fattori di rischio (MEWS<3)	-Emocromo con formula e coagulazione, -Routine+mioglobina, PCT, -troponina T, -Quantiferon, HbsAg, HbsAb, HbcAb, HIVAb, Ag urinario Legionella e Pneumococco, test rapidi per virus influenzali -Tc torace o in alternativa Rx torace, Eco torace, - ECG, EGA, - GCS	-Emocromo con formula e coagulazione, - -Routine+mioglobina, -troponina T, -PCT, -EGA	Ogni 2-3 gg	<ul style="list-style-type: none"> • Pressione arteriosa • Frequenza cardiaca • frequenza respiratoria • SpO2 • temperatura corporea 2 vv/die <ul style="list-style-type: none"> • EGA seriati in base a necessità clinica
Paziente con sintomi respiratori lievi MA età >70 aa e/o con fattori di rischio o comorbidità oppure paziente con sintomi sistemici e sintomi respiratori moderati (MEWS 3-4) e/o Rx torace con quadro di polmonite	-Emocromo con formula e coagulazione, -Routine+mioglobina, PCT, * -troponina T, - Quantiferon, HbsAg, HbsAb, HbcAb, HIVAb, Ag urinario Legionella e pneumococco, test rapidi per virus influenzali, -Tc torace o in alternativa Rx torace, Eco torace, ECG, - GCS -EGA, informare il rianimatore * se tocilizumab: IL-6, ferritina, fibrinogeno, linfociti, LDH, d-dimero, EGA x2/die, valutare eventi avversi	-Emocromo con formula e coagulazione, -Routine+mioglobina - troponina T, PCT * - rivalutazione strumentale da valutare in base alle condizioni cliniche (rx/eco torace) * se tocilizumab: IL-6, ferritina, fibrinogeno, linfociti, LDH, d-dimero, EGA x2/die, valutare eventi avversi	Ogni 1-2 gg	<ul style="list-style-type: none"> • Pressione arteriosa • Frequenza cardiaca • frequenza respiratoria • SpO2 • temperatura corporea 3 vv/die <ul style="list-style-type: none"> • EGA seriati in base a necessità clinica
Paziente con sintomi severi (MEWS>4)	Gestione intensivistica	Gestione intensivistica	Gestione intensivistica	Gestione intensivistica

Allegato 3: Criteri ARDS (definizione di Berlino – 2012 + adattamento Kigali per setting a risorse limitate):

- **Esordio:** sintomatologia respiratoria di nuova insorgenza o in peggioramento, entro una settimana dall'esposizione all'agente eziologico
- **Esami radiologici:** (radiografia, TC, ecografia polmonare): opacità bilaterali non riferibili a edema cardiogeno, versamenti, collasso lobare o polmonare, noduli polmonari
- **Origine dell'edema e dell'insufficienza respiratoria:** non riferibile a scompenso cardiaco o sovraccarico di liquidi. Necessaria accurata valutazione strumentale (es. Ecocardiografia) per escludere edema polmonare cardiogeno in assenza di fattori di rischio
- **Ossigenazione (adulti):**
 - ARDS lieve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, oppure in paziente non ventilato meccanicamente)
 - ARDS moderata: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, oppure in paziente non ventilato meccanicamente)
 - ARDS grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, oppure in paziente non ventilato meccanicamente)
 - In caso di PaO_2 non disponibile, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ suggerisce ARDS (anche in paziente non ventilato)
- **Ossigenazione (bambini; OI = Oxygenation Index; OSI = Oxygenation Index utilizzando SpO_2):**
 - Bilevel NIV o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ tramite full face mask: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$
 - ARDS lieve (in ventilazione invasiva): $4 \leq \text{OI} < 8$ o $5 \leq \text{OSI} < 7.5$
 - ARDS moderata (in ventilazione invasiva): $8 \leq \text{OI} < 16$ o $7.5 \leq \text{OSI} < 12.3$
 - ARDS grave (in ventilazione invasiva): $\text{OI} \geq 16$ o $\text{OSI} \geq 12.3$

Allegato 4: Schemi terapeutici

Tipologia paziente	Presentazione clinica	Trattamento specifico
Paziente asintomatico	-	-
Paziente con sintomi respiratori lievi, in AA, e imaging torace negativo	Febbre (TC>37.5°C), tosse, mal di gola	-Trattamento sintomatico - anticorpi monoclonali se meno di 7gg di infezione, fattori di rischio [^] per progressione ed almeno 12 anni -Molnupiravir 800 mg bid per 5 giorni, se meno di 5 giorni dall'inizio sintomi, fattori di rischio di progressione ^{^^} ed almeno 18 anni -Remdesivir LD 200 mg ev al giorno 1, poi 100 mg/die ev gg 2-3 se sintomi da non oltre 7 giorni, fattori di rischio di progressione ^{^^} , positività del tampone da meno di 5 giorni ed almeno di 12 anni
Paziente con sintomi respiratori lievi/moderati, coinvolgimento polmonare e imaging positivo ma SpO2>94% in AA	Febbre (TC>37.5°C), tosse, dispnea lieve-moderata Prostrazione, astenia intensa, tosse intensa persistente	-LMWH 100 UI/Kg/BID (dosaggio terapeutico) se d-dimero ≥ x2 ULN LMWH 4.000-6000 UI/die (dosaggio profilattico) se d-dimero < x2 ULN -se IgG anti-spike SARS-CoV-2 negativo: valutare Casirivimab/Imdevimab 1200/1200 mg
Paziente con necessità di O2 terapia a bassi flussi (occhialini nasali e/o MdV)	Dispnea	-Desametasone 6mg/die per 7-10 gg* -LMWH 100 UI/Kg/BID (terapeutico) se d-dimero ≥ x2 ULN oppure LMWH 4.000-6000 UI/die (profilattico) se d-dimero < x2 ULN -se sintomi ≤10 gg: remdesivir LD 200 mg ev al giorno 1, poi 100 mg/die ev gg 2-5 -se IgG anti-spike SARS-CoV-2 negativo: valutare Casirivimab/Imdevimab 1200/1200 mg -se condizioni cliniche rapidamente in peggioramento dopo 24-48 h di cortisone, fabbisogno di O2 in rapido aumento e/o elevati indici di flogosi (PCR≥75 mg/l) valutare tocilizumab, sarilumab o baricitinb (vedi scenario paz. Critico)
Paziente critico (<u>necessità di HFNC, ventilazione non invasiva o ventilazione meccanica</u>)	Insufficienza respiratoria	-Desametasone 6mg/die per 10 gg -LMWH 4.000-6000 UI/die (dosaggio profilattico) -se condizioni cliniche rapidamente in peggioramento, con fabbisogno di O2 in rapido aumento o con COVID19 grave e/o elevati indici di flogosi (PCR≥75 mg/l) valutare tocilizumab, sarilumab o baricitinb

* oppure metilprednisolone 40 mg/die

^: vedi pagina 8

^^: vedi pagina 6 e 7