



SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
SEZIONE REGIONE LOMBARDIA

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

Edizione 4.0, 27 ottobre 2021



SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali



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



Introduzione

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

Nel corso del 2020 le conoscenze su COVID-19 sono progressivamente progredite e con la terza edizione del Vademecum, emessa il 3 novembre 2020, è stato possibile adottare un approccio metodologicamente più solido, basato sulle evidenze scientifiche, rinviando per l'eventuale impiego di trattamenti di non provata efficacia e sicurezza alla partecipazione a studi clinici controllati.

A distanza di quasi un anno dalla precedente edizione, viene ora presentata l'Edizione 4.0, nella quale sono in particolare inseriti i riferimenti all'impiego degli anticorpi monoclonali neutralizzanti, sono aggiornati i dati sull'impiego degli IL-6 blockers (tocilizumab e sarilumab) e sono menzionate le condizioni di impiego per anakinra e baricitinib.

La letteratura sull'infezione da SARS-CoV-2 è ormai vastissima, ma come infettivologi lombardi riteniamo che questo documento sintetico sulla terapia medica di COVID-19 possa ancora essere utile a tutti i professionisti che sono e saranno impegnati nella nuova fase pandemica, nei reparti di Malattie Infettive, negli altri reparti ospedalieri e sul territorio.

Terapia antivirale

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

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

- polmonite



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

Terapia corticosteroidica

L'unica terapia farmacologica per la quale ad oggi è stato dimostrato un effetto di riduzione della mortalità intraospedaliera è quella corticosteroidica; il RECOVERY trial ha dimostrato, nei pazienti ospedalizzati con polmonite da SARS-CoV-2 in ossigenoterapia, una minore mortalità per il braccio in terapia con desametasone a 6 mg/die (per os oppure ev) per 10 giorni *versus* lo standard of care. Non si è osservato invece alcun beneficio nei pazienti senza necessità di supporto di ossigeno alla randomizzazione, per i quali i dati non escludono un possibile effetto sfavorevole; sia le linee guide NIH che quelle IDSA sconsigliano uso di desametasone in soggetti che non necessitano O2 terapia.

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

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

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

Anticorpi monoclonali neutralizzanti

Diversi studi randomizzati controllati hanno dimostrato l'efficacia dell'utilizzo di anticorpi monoclonali neutralizzanti in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 asintomatica o lieve-moderata ma ad alto rischio di progressione di malattie e di mortalità. Benché gli anticorpi monoclonali non abbiano ancora ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), in Italia sono stati autorizzati in via temporanea con Decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'8 febbraio 2021, n. 32, e con Decreto del 12 luglio 2021 (GU n 180 del 29/07/2021). L'Agenzia Italiana del Farmaco ha incluso 3 regimi di trattamento con anticorpi monoclonali neutralizzanti tra i trattamenti rimborsabili per COVID-19 e sottoposti a registro di monitoraggio.

I farmaci in questione sono:



- **Casirivimab /imdevimab** indicato in pazienti sia adulti che pediatrici sia con malattie lieve-moderata che (a un diverso dosaggio) in pazienti sottoposti a ossigenoterapia.
- **Bamlanivimab/etesevimab:** indicati in pazienti con malattia COVID-19 lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni non ospedalizzati che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19.
- **Sotrovimab:** indicati in pazienti con malattia COVID-19 lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni (e di almeno 40 kg di peso corporeo) non ospedalizzati che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19.

Tutti i trattamenti con Ab monoclonali neutralizzanti sono indicati in singola infusione endovenosa in regime supervisionato in ambiente ospedaliero.

Per gli schemi posologici si rinvia alla tabella 2.

Farmaci biotecnologici

Nei pazienti con malattia COVID-19 con presentazione clinica severa, si manifesta un quadro di polmonite che può evolvere rapidamente in ARDS e con un assetto biochimico compatibile con una sindrome da iperinflamazione. Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti che necessitano di ricovero in rianimazione presentano un quadro di perturbazione dell'assetto citochinico con elevati livelli di IL-6, IL-1, IL-2, IL-7, IL-10 e TNF- α .

Numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra i livelli di IL-6 e una più veloce progressione della malattia da SARS-CoV-2.

➤ **Tocilizumab (o sarilumab)**

L'11 febbraio 2021 un importante studio randomizzato controllato (RECOVERY) ha reso noti i risultati relativi al trattamento con tocilizumab, evidenziando un beneficio del farmaco sia in termini di riduzione di mortalità che di remissione di malattia, espresso come durata dell'ospedalizzazione. Quasi contemporaneamente i risultati dello studio randomizzato internazionale REMAP-CAP hanno confermato queste evidenze (sia per tocilizumab che per sarilumab) in pazienti critici ricoverati in terapia intensiva.

Immediatamente dopo la presentazione di questi risultati, NIH in data 5 marzo 2021 ha emesso una raccomandazione (con livello di evidenza BIIa) per l'utilizzo del tocilizumab in associazione al corticosteroide in alcune categorie di pazienti, come coloro che progrediscono rapidamente, siano stati ricoverati in terapia intensiva nelle precedenti 24 ore, o siano degenti in reparti ordinari, ma con un rapido deterioramento della funzione respiratoria e con evidenza di progressione dello stato infiammatorio

Quasi contemporaneamente, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) e successivamente l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) hanno espresso sostanzialmente simili raccomandazioni. L'Agenzia Italiana del Farmaco [11], ha deciso l'inserimento del medicinale tocilizumab e di sarilumab nell'elenco dei farmaci di cui alla L. 648/96 per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, in condizioni cliniche rapidamente ingravescenti.



Dosaggio consigliato

Il dosaggio raccomandato di **tocilizumab** nei pazienti adulti è 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.

Il dosaggio raccomandato di **sarilumab** per il trattamento del COVID nei pazienti adulti è di pari a 400 mg da somministrare mediante singola infusione endovenosa della durata di almeno 60 minuti.

➤ **Anakinra**

L'utilizzo di farmaci inibitori di IL-1, tra i quali anakinra è stato studiato in numerosi studi sia randomizzati controllati che osservazionali. Dopo la recente pubblicazione dello studio SAVE-MORE, trial internazionale randomizzato controllato con placebo. Lo studio, che ha incluso pazienti con malattia da moderata a severa e con uno stato infiammatorio alterato, misurato attraverso il dosaggio plasmatico del suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) ha dimostrato una riduzione della mortalità e della progressione di malattia nonché della durata dell'ospedalizzazione. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha deciso di consentire la rimborsabilità di anakinra per il trattamento di COVID-19 in specifiche condizioni cliniche, ed in particolare in pazienti 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 è consentita la co-somministrazione con altri inibitori delle interleuchine.

Dosaggio consigliato

Il dosaggio consigliato di anakinra è di 100 mg al giorno somministrato per via sottocutanea, per una durata di trattamento complessiva di 10 giorni.

➤ **Baricitinib**

Un recente studio randomizzato controllato (COV-BARRIER) ha dimostrato che l'utilizzo di farmaci inibitori delle Janus kinase $\frac{1}{2}$ (anti-JAK) come baricitinib può ridurre la mortalità e la durata dell'ospedalizzazione mentre è sembrato non avere effetto sulla progressione della malattia rispetto al placebo in pazienti ospedalizzati con COVID-19 moderata[14]. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha deciso di consentire la rimborsabilità di baricitinib per il trattamento di COVID-19 nel paziente adulto ospedalizzato 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.

Dosaggio consigliato

Il dosaggio consigliato di baricitinib è di 4 mg al giorno per os per una durata totale di trattamento di 14 giorni.



Terapie sperimentali

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

Profilassi delle complicanze trombotiche

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

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

1. Tutti i pazienti devono ricevere una idonea profilassi antitrombotica con eparina a dosaggio utilizzato per la profilassi nel paziente ad alto rischio, ad eccezione dei pazienti con rischio emorragico molto elevato.
2. In caso di grave insufficienza renale è indicato il dosaggio dell'attività anti-Xa regolando la posologia per mantenere i livelli compresi tra 0.2-0.5 U/mL; in alternativa considerare l'uso di eparina non frazionata mantenendo un livello di aPTT ratio intorno a 1,5.
3. in caso di controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica (es., sanguinamento in atto, conta piastrinica $<25 \times 10^9/L$) utilizzare la compressione pneumatica intermittente
4. Qualora si ritenga clinicamente indicato l'utilizzo di EBPM a posologia maggiore (es., enoxaparina 4000 U ogni 12 ore), si raccomanda che il paziente venga monitorato attentamente dal punto di vista clinico e laboratoristico (dosaggio anti-Xa)
5. Nel paziente con trombosi venosa e/o embolia polmonare in atto si consiglia trattamento con eparina a dosaggio terapeutico.
6. Controllo di PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina e D-dimero all'ingresso. Molti pazienti presentano alterazioni dei test di screening PT e/o aPTT; questo rilievo di per sé non rappresenta una controindicazione alla profilassi eparinica. In casi di particolare gravità si consiglia approfondimento diagnostico al fine di escludere coagulopatia da consumo.
7. Nel paziente in terapia anticoagulante orale (DOAC o AVK) all'ingresso, in caso di necessità di terapia intensiva respiratoria o farmacologica potenzialmente interferente (es., antiretrovirale od antibiotica), considerare il passaggio a terapia parenterale con EBPM a dosaggio terapeutico

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

Gastroprotezione

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



Terapia antinfettiva aggiuntiva

La scelta di iniziare una terapia antibatterica (empirica o mirata) e/o antivirale (in particolare, con oseltamivir) deve essere effettuata **solo** in presenza di una ragionevole evidenza di sovrainfezione batterica o virale e secondo indicazioni cliniche e/o protocolli in uso.

Ossigenoterapia

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

Il gruppo di lavoro raccomanda pertanto un attento monitoraggio della funzione respiratoria e l'inizio dell'ossigenoterapia in caso di SpO₂ periferica < 94%.

Interazioni farmacologiche

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



Tab 1: Terapia medica per COVID-19 nei pazienti ospedalizzati (A) e a domicilio o ambulatoriali (B)

	Quando	Tipo di farmaco	Posologia giornaliera	Durata del trattamento	Tipologia pazienti
Terapia steroidea	se polmonite e necessità di ossigenoterapia	desametasone	6 mg/die ev o per os	10 giorni, poi <i>décalage</i> (es: cortisone acetato 25 mg/die per 15 giorni)	A, B
Terapia antivirale	se polmonite, esordio dei sintomi da meno di 10 giorni, necessità di ossigenoterapia ma NON di ventilazione non invasiva/invasiva	remdesivir	200 mg ev 100 mg ev	1° giorno 2°-5° giorno	A
Farmaci biologici	Se polmonite E con desametasone • PCR > 75mg/L; e SaO ₂ < 92% in AA O necessità di supplementazione di O ₂ O • Soggetti non trattati con inibitore dell'IL-6 per COVID-19 nel corso del ricovero ed entro 24-48 ore dall'inizio del supporto respiratorio (HFNC o superiore)**	tocilizumab	8 mg/kg (max 800 mg) ev	una dose, (eventuale seconda ad almeno 8 ore di distanza)	A
		sarilumab	400 mg ev	una singola dose	
	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) ≥ 6ng/ml.**	anakinra	100 mg/die sc	10 giorni	
	Pazienti con COVID-19 grave, in O ₂ ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, 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).**	baricitinib	4 mg/die per os	14 giorni	
Terapia di supporto					
Terapia antipiretica	secondo necessità	paracetamolo (o FANS)	1 gr per 4 die	quanto necessario	A, B
Ossigenoterapia	Se SpO ₂ periferica < 94% (se insufficienza respiratoria cronica: < 90%) o frequenza respiratoria > 26 atti/minuto.			sino a risoluzione della insufficienza respiratoria	A, B



Terapia antibatterica	a giudizio del clinico (se evidenza di sovrainfezione polmonare batterica)*	amoxicillina/clavulanato ± azitromicina	1 gr x 3/die + 500 mg/die	5 giorni	A, B
Profilassi anticoagulante	sempre, in assenza di controindicazioni, e se non già scoagulato	enoxaparina sottocute	4.000 UI/die (se peso >90 Kg: 4.000 Ux2/die)	sino a ripresa dell'attività fisica	A, (B)*

*vedi testo.

** Si raccomanda di fare riferimento alle indicazioni AIFA sulla prescrivibilità di questi farmaci

Tab 2: Terapia medica con Anticorpi monoclonali neutralizzanti anri SARS-CoV-2 nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 (A) e a domicilio o ambulatoriali (B)

	Quando	Tipo di farmaco	Posologia giornaliera	Durata del trattamento	Tipologia pazienti
Ab monoclonali neutralizzanti	pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 12 anni) con COVID-19 da lieve a moderata	casirivimab /imdevimab	casirivimab 1200mg / imdevimab 1200 mg ev	Singola infusione	B
	pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 12 anni) ospedalizzati per COVID-19, anche in O2 terapia a bassi flussi	casirivimab /imdevimab	casirivimab 4000 mg / imdevimab 4000 mg ev	Singola infusione	A
	COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni non ospedalizzati che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa	bamlanivimab/etesevimab	bamlanivimab 700 mg / etesevimab 1400 mg e.v.	Singola infusione	B
	COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono a rischio di progressione a COVID-19 severa.	sotrovimab	sotrovimab 500 mg e.v.	Singola infusione	B



Riferimenti bibliografici e sitografici essenziali

1. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>.
2. Rizzi M, Castelli F, Latronico N, Focá E. SARS-CoV-2 invades the West. How to face a COVID-19 epidemic in Lombardy, Northern Italy? *Infez Med.* 2020 Ahead of print Jun 1;28(2):133-134.
3. WHO – World Health Organization: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>.
4. NIH – National Institutes of Health: <https://www.nih.gov/coronavirus>.
5. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-1578.
6. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
7. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. *JAMA.* 2020;e2016349. doi:10.1001/jama.2020.16349.
8. McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.16337. doi:10.1001/jama.2020.16337.
9. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301.
10. Pan H, Peto R, Karim QA, et al; Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial result. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
11. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.16761. doi:10.1001/jama.2020.16761
12. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 12]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1177. doi:10.1093/cid/ciaa1177.
13. Lennox JL. Methylprednisolone for COVID-19: Was Benjamin Rush prescient? [published online ahead of print, 2020 Aug 26]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1262. doi:10.1093/cid/ciaa1262.
14. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.16747. doi:10.1001/jama.2020.16747.
15. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
16. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and VentilatorFree in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.17021. doi:10.1001/jama.2020.17021.
17. Sterne JAC, Diaz J, Villar J, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. *Trials.* 2020;21(1):734. Published 2020 Aug 24. doi:10.1186/s13063-020-04641-3.
18. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2018;378(9):797-808. doi:10.1056/NEJMoa1705835.
19. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
20. WHO Living Guidance. Corticosteroids for COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
21. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.17023. doi:10.1001/jama.2020.17023.



22. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.17022. doi:10.1001/jama.2020.17022.
23. <https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>
24. Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw*. 2020;31(2):44-49. doi:10.1684/ecn.2020.0448
25. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
26. Gupta S, Wang W, Hayek SS, [...] Semler MW, Hernán MA, Leaf DE; STOP-COVID Investigators. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):41-51. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252.
27. <https://www.recoverytrial.net/news/tocilizumab-reduces-deaths-in-patients-hospitalised-with-covid-19>
28. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub ahead of print.
29. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>
30. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
31. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3>
32. <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
33. Kyriazopoulou E, Poulakou G, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021 Sep 3.
34. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Anakinra_28.09.2021.pdf
35. Marconi VC, Ramanan AV, et.al; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00331-3.
36. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Baricitinib_28.09.2021.pdf