

# Priorità del paziente per Terapie o Strategie Preventive anti-SARS-CoV-2

Lo scopo di questo documento è fornire una guida per il triage dei pazienti per terapie o strategie preventive anti-SARS-CoV-2:

- Profilassi post-esposizione (PEP) dell'infezione da SARS-CoV-2.
- Trattamento del COVID-19 in soggetti non vaccinati o non completamente vaccinati con fattori di rischio clinico per malattie gravi e in soggetti vaccinati che non prevedono un'adeguata risposta immunitaria.
- Uso di tixagevimab più cilgavimab: Evusheld (NON ANCORA DISPONIBILE IN ITALIA) come profilassi pre-esposizione (PrEP) per soggetti gravemente immunocompromessi rispetto a soggetti moderatamente immunocompromessi.

## Priorità dei pazienti a più alto rischio di progressione verso il COVID-19 grave

Il gruppo di esperti ha assegnato la priorità ai seguenti gruppi di rischio per la terapia anti-SARS-CoV-2 sulla base di 4 elementi chiave: età, stato vaccinale, stato immunitario e fattori di rischio clinico. I gruppi sono elencati per livello in ordine decrescente di priorità.

Tier	Risk Groups
1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Individui immunocompromessi per i quali ci si aspetta che non sviluppino un'adeguata risposta immunitaria alla vaccinazione COVID-19 o all'infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dallo stato del vaccino; o</li><li>• Individui non vaccinati a più alto rischio di malattia grave (chiunque abbia un'età &gt;75 anni o chiunque abbia un'età &gt;65 anni con fattori di rischio aggiuntivi).</li></ul>
2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Individui non vaccinati a rischio di malattia grave non inclusi nel livello 1 (chiunque abbia un'età &gt; 65 anni o chiunque abbia un'età &lt;65 anni con fattori di rischio clinico)</li></ul>
3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Individui vaccinati ad alto rischio di malattia grave (chiunque di età &gt; 75 anni o chiunque di età &gt; 65 anni con fattori di rischio clinico)</li><li>• Nota: gli individui vaccinati che non hanno ricevuto una dose di richiamo del vaccino COVID-19 sono probabilmente a maggior rischio di malattie gravi; i pazienti in questa situazione all'interno di questo livello devono avere la priorità per il trattamento.</li></ul>
4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Individui vaccinati a rischio di malattia grave (chiunque di età &gt; 65 anni o chiunque di età &lt; 65 anni con fattori di rischio clinico)</li><li>• Nota: gli individui vaccinati che non hanno ricevuto una dose di richiamo del vaccino COVID-19 sono probabilmente a maggior rischio di malattie gravi; i pazienti in questa situazione all'interno di questo livello devono avere la priorità per il trattamento.</li></ul>

## Introduzione

Queste linee guida per il trattamento del COVID-19 sono state sviluppate per fornire ai medici una guida su come prendersi cura dei pazienti con COVID-19. Poiché le informazioni cliniche sulla gestione ottimale del COVID-19 si stanno evolvendo rapidamente, queste linee guida sono aggiornate man mano che i dati pubblicati e altre informazioni autorevoli saranno disponibili.

## Composizione del pannello

I membri del gruppo delle linee guida per il trattamento COVID-19 (il gruppo di esperti scientifici) sono nominati in base alla loro esperienza clinica e competenza nella gestione dei pazienti, nella scienza traslazionale e clinica e/o nello sviluppo di linee guida per il trattamento. I membri del panel includono

rappresentanti di agenzie federali, organizzazioni sanitarie e accademiche e società professionali. Le agenzie federali e le società professionali rappresentate nel Panel includono:

1. American Association of Critical-Care Nurses
2. American Association for Respiratory Care
3. American College of Chest Physicians
4. American College of Clinical Pharmacy
5. American College of Emergency Physicians
6. American College of Obstetricians and Gynecologists
7. American Society of Hematology
8. American Thoracic Society
9. Biomedical Advanced Research and Development Authority
10. Centers for Disease Control and Prevention
11. Department of Defense
12. Department of Veterans Affairs
13. Food and Drug Administration
14. Infectious Diseases Society of America
15. National Institutes of Health
16. Pediatric Infectious Diseases Society
17. Society of Critical Care Medicine
18. Society of Infectious Diseases Pharmacists

### ***Metodo per sintetizzare i dati e formulare raccomandazioni***

Le raccomandazioni in queste linee guida si basano su prove scientifiche e opinioni di esperti. Ciascuna raccomandazione include due valutazioni: una lettera maiuscola (A, B o C) che indica la forza della raccomandazione e un numero romano con o senza una lettera minuscola (I, IIa, IIb o III) che indica la qualità della prove che supportano la raccomandazione (vedi tabella 1).

**Table 1. Recommendation Rating Scheme**

Forza della Raccomandazione	Qualità dell'evidenza della Raccomandazione
A: Raccomandazione forte per la dichiarazione	I: Uno o più tra trials randomizzati senza limitazioni maggiori
B: Raccomandazione moderata	IIa: Altri trials randomizzati o analisi di sottogruppi di trials randomizzati
C: Raccomandazione facoltativa	IIb: Trials non randomizzati o studi osservazionali di coorte
	III: opinione di esperti

In generale, le raccomandazioni in queste Linee guida rientrano nelle seguenti categorie:

- **Il gruppo di esperti raccomanda di utilizzare [vuoto] per il trattamento del COVID-19 (rating).**
- **Non ci sono prove sufficienti perché il gruppo di esperti raccomandi a favore o contro l'uso di [vuoto] per il trattamento del COVID-19 (nessuna valutazione).**
- **Il gruppo di esperti raccomanda di non utilizzare [vuoto] per il trattamento di COVID-19, tranne che in una sperimentazione clinica (rating).**
- **Il gruppo di esperti raccomanda di non utilizzare [vuoto] per il trattamento del COVID-19 (rating).**

## Epidemiologia

Al 6 febbraio si registrano, a livello mondiale (Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University):

- 395.007.769 casi di infezione
- 5.740.227 morti
- 10.050.797.641 dosi di vaccino somministrate

## Varianti SARS-CoV-2

Come altri virus a RNA, SARS-CoV-2 è in continua evoluzione attraverso mutazioni casuali. Nuove mutazioni possono potenzialmente aumentare o diminuire l'infettività e la virulenza. Inoltre, le mutazioni possono aumentare la capacità del virus di eludere le risposte immunitarie adattative da precedenti infezioni o vaccinazioni da SARS-CoV-2. Ciò può aumentare il rischio di reinfezione o diminuire l'efficacia dei vaccini.

Da dicembre 2020 sono state identificate diverse varianti a cui ora sono state assegnate designazioni di lettere greche dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS).

## Presentazione Clinica

Il periodo di incubazione stimato per COVID-19 è fino a 14 giorni dal momento dell'esposizione, con un periodo di incubazione mediano da 4 a 5 giorni. Lo spettro della malattia può variare da infezione asintomatica a polmonite grave con sindrome da distress respiratorio acuto e morte.

Sebbene COVID-19 sia principalmente una malattia polmonare, i dati emergenti suggeriscono che porta anche a complicazioni cardiache, dermatologiche, ematologiche, epatiche, neurologiche, renali e di altro tipo. Anche eventi tromboembolici si verificano nei pazienti con COVID-19, con il rischio più alto che si verifica nei pazienti critici.

Le sequele a lungo termine dei sopravvissuti al COVID-19 sono attualmente sconosciute.

## Test per Infezione da SARS-CoV-2

Per diagnosticare l'infezione acuta da SARS-CoV-2, il gruppo delle linee guida per il trattamento del COVID-19 (il gruppo di esperti scientifici) raccomanda di utilizzare un test di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT) con un campione raccolto dal tratto respiratorio superiore (AIII).

Per adulti intubati e ventilati meccanicamente che si sospetta siano affetti da COVID-19 ma che non hanno una diagnosi confermata:

Il gruppo di esperti raccomanda di ottenere campioni del tratto respiratorio inferiore per stabilire una diagnosi di COVID-19 se un campione iniziale del tratto respiratorio superiore è negativo (BII).

Il gruppo di esperti raccomanda di ottenere aspirati endotracheali su campioni di lavaggio bronchiale o lavaggio broncoalveolare durante la raccolta di campioni del tratto respiratorio inferiore per stabilire una diagnosi di COVID-19 (BII).

Una NAAT non deve essere ripetuta in una persona asintomatica entro 90 giorni da una precedente infezione da SARS-CoV-2, anche se la persona ha avuto un'esposizione significativa a SARS-CoV-2 (AIII).

La reinfezione da SARS-CoV-2 è stata segnalata in persone che hanno ricevuto una diagnosi iniziale di infezione; pertanto, una NAAT dovrebbe essere presa in considerazione per le persone che si sono riprese da una precedente infezione e che presentano sintomi compatibili con l'infezione da SARS-CoV-2 se non esiste una diagnosi alternativa (BIII).

Il gruppo di esperti raccomanda di non utilizzare i test sierologici (cioè gli anticorpi) come unica base per la diagnosi di infezione acuta da SARS-CoV-2 (AIII).

Il gruppo di esperti raccomanda di non utilizzare test sierologici (cioè anticorpi) per determinare se una persona è immune all'infezione da SARS-CoV-2 (AIII).

## Prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2

- Il gruppo di esperti raccomanda la vaccinazione contro il COVID-19 il prima possibile per tutti coloro che sono idonei (AI).
- Il gruppo di esperti raccomanda l'uso di tixagevimab più cilgavimab: Evusheld (NON ANCORA DISPONIBILE IN ITALIA) somministrato come iniezioni intramuscolari come profilassi pre-esposizione (PrEP) per SARS-CoV-2 per adulti e adolescenti (di età > 12 anni e di peso > 40 kg) che non hanno Infezione da SARS-CoV-2, che non sono stati recentemente esposti a un individuo con infezione da SARS-CoV-2 E che:
  - Sono da moderatamente a gravemente immunocompromessi e possono avere una risposta immunitaria inadeguata alla vaccinazione COVID-19 (BIIa); o
  - Non sono in grado di essere vaccinati completamente con alcun vaccino disponibile per il COVID-19 a causa di una storia documentata di gravi reazioni avverse a un vaccino COVID-19 a uno qualsiasi dei suoi componenti (AIIa).
- B Tixagevimab più cilgavimab non sostituisce la vaccinazione contro il COVID-19 e non deve essere utilizzato in soggetti non vaccinati per i quali è raccomandata la vaccinazione contro il COVID-19 e per i quali si prevede che avranno una risposta adeguata.
  - Se le forniture di tixagevimab più cilgavimab sono limitate, la priorità per l'uso come PrEP dovrebbe essere data a coloro che sono a più alto rischio di COVID-19 grave.
  - Il gruppo di esperti scientifici raccomanda di non utilizzare bamlanivimab più etesevimab e casirivimab più imdevimab per la profilassi post-esposizione (PEP), poiché la variante B.1.1.529 (Omicron), che non è suscettibile a questi agenti, è attualmente la variante predominante

## Vaccini

La vaccinazione è il modo più efficace per prevenire l'infezione da SARS-CoV-2. Il gruppo delle linee guida (il gruppo di esperti scientifici) raccomanda la vaccinazione COVID-19 il prima possibile per tutti coloro che sono idonei.

### *Eventi avversi*

I vaccini COVID-19 sono sicuri ed efficaci. Gli eventi avversi locali e sistemici sono relativamente comuni con questi vaccini. La maggior parte degli eventi avversi che si sono verificati durante gli studi sui vaccini erano di gravità lieve o moderata e si sono risolti dopo 1 o 2 giorni. Ci sono state alcune segnalazioni di gravi reazioni allergiche a seguito della vaccinazione COVID-19, comprese rare segnalazioni di pazienti che hanno manifestato anafilassi dopo aver ricevuto un vaccino mRNA.

Segnalazioni hanno suggerito che esiste un rischio aumentato di trombosi con sindrome da trombocitopenia (TTS) negli adulti che hanno ricevuto il vaccino Ad26.COV2.S e, raramente, il vaccino mRNA-1273. La TTS è una condizione rara ma grave che provoca coaguli di sangue nei grandi vasi sanguigni e in quelli che hanno un basso numero di piastrine. Le donne di età compresa tra 30 e 49 anni devono essere consapevoli dell'aumento del rischio di questo raro evento.

La miocardite e la pericardite dopo la vaccinazione contro il COVID-19 sono rare e la maggior parte dei casi segnalati era molto lieve e autolimitante. Queste condizioni si sono verificate più spesso negli adolescenti maschi, nei giovani adulti e nelle persone che hanno ricevuto vaccini mRNA.

La sindrome di Guillain-Barré (GBS) nelle persone che hanno ricevuto il vaccino Ad26.COV2.S è rara. GBS è un disturbo neurologico che causa debolezza muscolare e talvolta paralisi. La maggior parte delle persone con GBS guarisce completamente, ma alcune hanno danni permanenti ai nervi. L'esordio avviene in genere circa 2 settimane dopo la vaccinazione. GBS è stato segnalato principalmente negli uomini di età  $\geq 50$  anni.

### *Vaccinazione nelle persone in gravidanza o in allattamento*

CDC, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e la Society for Maternal-Fetal Medicine raccomandano la vaccinazione per le persone in gravidanza e in allattamento sulla base dei dati di sicurezza ed efficacia accumulati sull'uso di questi vaccini nelle persone in gravidanza, nonché sull'aumento del rischio di malattie gravi nelle persone in gravidanza con COVID-19. Queste organizzazioni raccomandano anche la vaccinazione per le persone che stanno cercando di rimanere incinta ora o che potrebbero rimanere incinta nel futuro.

## Profilassi Pre-Esposizione (PrEP)

### *Anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2*

Sulla base dei risultati di PROVENT, la FDA ha rilasciato un'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) per gli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 (mAbs) tixagevimab più cilgavimab (Evusheld) come profilassi pre-esposizione (PrEP) per alcuni individui ad alto rischio di progressione a COVID-19 grave se vengono infettati da SARS-CoV-2.

### Raccomandazioni

- Gli esperti raccomandano CONTRO l'uso di qualsiasi farmaco orale per PrEP, eccetto che in trial clinici (AIII).
- Il gruppo di esperti scientifici raccomanda l'uso di tixagevimab 150 mg più cilgavimab 150 mg, somministrato in 2 iniezioni intramuscolari (IM) consecutive da 1,5 ml, come SARS-CoV-2

PrEP per adulti e adolescenti (di età  $\geq 12$  anni e di peso  $\geq 40$  kg) che non hanno un'infezione da SARS-CoV-2, che non sono stati recentemente esposti a un individuo con infezione da SARS-CoV-2 e che:

- Sono da moderatamente a gravemente immunocompromessi e possono avere una risposta immunitaria inadeguata alla vaccinazione COVID-19 (BIIa) o che
- Non sono in grado di essere vaccinati completamente con nessun vaccino disponibile per il COVID-19 a causa di una storia documentata di gravi reazioni avverse a un vaccino COVID-19 oa uno qualsiasi dei suoi componenti (AIIa).
- Tixagevimab più cilgavimab non sostituisce la vaccinazione contro il COVID-19 e non deve essere utilizzato in soggetti non vaccinati per i quali è raccomandata la vaccinazione contro il COVID-19 e per i quali si prevede che avranno una risposta adeguata.

### ***Altri farmaci per la profilassi pre-esposizione***

Il gruppo di esperti raccomanda **contro** l'uso di qualsiasi farmaco orale per SARS-CoV-2 PrEP, tranne che in uno studio clinico (AIII).

Gli studi clinici stanno esaminando diversi agenti, tra cui emtricitabina più tenofovir alafenamide o tenofovir disoproxil fumarato, idrossiclorochina, ivermectina e integratori come zinco, vitamina C e vitamina D. A tutt'oggi **NESSUN DATO DEFINITIVO**

## **Profilassi Post-Esposizione (PEP)**

### ***Anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2***

- Il gruppo di esperti raccomanda **contro** l'uso di **bamlanivimab + etesevimab** e **casirivimab + imdevimab** per la profilassi post esposizione (PEP), dal momento che la variante Omicron, che non è suscettibile a queste molecole, è la variante predominante attualmente in circolazione (**AIII**).

### ***Clorochina e Idrossiclorochina***

- Il gruppo di esperti raccomanda **contro** l'uso di Clorochina e Idrossiclorochina come PEP SARS-CoV-2 (**AI**).

### ***Altri farmaci per PEP***

- Il gruppo di esperti raccomanda **contro** l'uso di altri farmaci per PEP, eccetto che per trial clinici (AIII): ivermectina, gammaglobuline iperimmuni, plasma convalescente, interferoni, tenofovir con o senza emtricitabine, vitamina D

## **Spettro clinico delle infezioni da SARS-CoV-2**

complicanze infettive in pazienti con I pazienti con infezione da SARS-CoV-2 possono sperimentare una serie di manifestazioni cliniche, dall'assenza di sintomi alla malattia critica. In generale, gli adulti con infezione da SARS-CoV-2 possono essere raggruppati nelle seguenti categorie di gravità della malattia; tuttavia, i criteri per ciascuna categoria possono sovrapporsi o variare tra le linee guida cliniche e gli studi clinici e lo stato clinico di un paziente può cambiare nel tempo.

- *Infezione asintomatica o presintomatica*: individui che risultano positivi al test SARS-CoV-2 che non presentano sintomi coerenti con COVID-19.
- *Malattia lieve*: individui che presentano uno qualsiasi dei vari segni e sintomi di COVID-19 (p. es., febbre, tosse, mal di gola, malessere, mal di testa, dolori muscolari, nausea, vomito, diarrea, perdita del gusto e dell'olfatto) ma che non hanno respiro affannoso, dispnea o imaging del torace anormale.

- *Malattia moderata*: individui che mostrano evidenza di malattia delle vie respiratorie inferiori durante la valutazione clinica o l'imaging e che hanno una saturazione di ossigeno (SpO<sub>2</sub>) >94%.
- *Malattia grave*: individui che hanno SpO<sub>2</sub> <94%, un rapporto tra la pressione parziale arteriosa dell'ossigeno e la frazione dell'ossigeno inspirato (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) <300 mmHg, una frequenza respiratoria >30 respiri/min, o infiltrati polmonari >50%.
- *Malattia critica*: individui che hanno insufficienza respiratoria, shock settico e/o disfunzione multiorgano.

I pazienti con alcune comorbidità hanno un rischio maggiore di progressione a COVID-19 grave. Queste comorbidità includono l'età >65 anni; malattie cardiovascolari, malattie polmonari croniche, anemia falciforme, diabete, cancro, obesità o malattie renali croniche; essere incinta; essere un fumatore di sigaretta; essere un ricevente di trapianto; e ricevere una terapia immunosoppressiva.

## Complicanze infettive in pazienti con COVID-19

Alcuni pazienti con COVID-19 possono avere infezioni sovrapposte.

Le complicanze infettive nei pazienti con COVID-19 possono essere classificate come segue:

- *Coinfezioni alla presentazione con COVID-19*: sono stati segnalati virus influenzali e altri virus respiratori. È stata segnalata anche polmonite batterica acquisita in comunità, ma è rara, con una prevalenza che varia dallo 0% al 6% delle persone con infezione da SARS-CoV-2. La terapia antibatterica generalmente non è raccomandata a meno che non siano presenti ulteriori prove di polmonite batterica (ad esempio, leucocitosi, presenza di un infiltrato focale all'imaging).
- *Riattivazione di infezioni latenti*: sono stati segnalati casi di epatite B cronica e infezioni da tubercolosi latente che si riattivano in pazienti con COVID-19 che ricevono immunomodulatori come trattamento. Sono state segnalate anche la riattivazione del virus dell'herpes simplex e del virus della varicella zoster.
- *Infezioni nosocomiali in pazienti con COVID-19*: i pazienti ospedalizzati con COVID-19 possono contrarre infezioni nosocomiali comuni, come polmonite nosocomiale (compresa la polmonite associata al ventilatore), batteriemia o fungemia, infezione del tratto urinario associata a catetere, e diarrea associata a *Clostridioides difficile*. La diagnosi precoce e il trattamento di queste infezioni sono importanti per migliorare i risultati in questi pazienti.
- *Infezioni fungine opportunistiche*: sono state segnalate infezioni fungine invasive, tra cui aspergillosi e mucormicosi, in pazienti ospedalizzati con COVID-19. Sebbene queste infezioni siano relativamente rare, possono essere fatali e possono essere osservate più comunemente nei pazienti immunocompromessi e nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica.

## Reinfezione da SARS-CoV-2

Come visto con altre infezioni virali, è stata segnalata una reinfezione da SARS-CoV-2 dopo la guarigione da una precedente infezione. La reale prevalenza della reinfezione non è nota, anche se si teme che la frequenza della reinfezione possa aumentare con la circolazione di nuove varianti. I test per valutare la reinfezione dovrebbero essere presi in considerazione solo per coloro che presentano sintomi compatibili con COVID-19 senza eziologia alternativa evidente (AIII).

Sebbene i dati siano limitati, non ci sono prove che suggeriscano che il trattamento della reinfezione da SARS-CoV-2 sospetta o documentata debba essere diverso dal trattamento utilizzato durante l'infezione iniziale.

## Sintomi persistenti o disfunzione d'organo dopo COVID-19

C'è stato un numero crescente di segnalazioni di pazienti che manifestano sintomi persistenti e/o disfunzione d'organo dopo COVID-19. Stanno emergendo dati sull'incidenza, la storia naturale e l'eziologia di questi sintomi.

Il CDC ha recentemente proposto di definire le sequele tardive come sequele che si estendono per più di 4 settimane dopo l'infezione iniziale. La Patient-Led Research Collaborative for COVID-19 definisce come long-COVID-19 una raccolta di sintomi che si sviluppano durante o dopo un caso confermato o sospetto di COVID-19 e che continuano per >28 giorni. I tassi di incidenza variano ampiamente, da circa il 10% in alcune segnalazioni a uno studio di coorte in cui l'87% dei pazienti ha riportato almeno un sintomo persistente.

Alcuni studi rappresentativi hanno suggerito che i risultati comuni includono affaticamento, dolore articolare, dolore toracico, palpitazioni, mancanza di respiro, deterioramento cognitivo e peggioramento della qualità della vita.

## Gestione Clinica

Si pensa che due processi principali guidino la patogenesi di COVID-19. All'inizio del decorso clinico, la malattia è principalmente guidata dalla replicazione di SARS-CoV-2. Più avanti nel decorso clinico, la malattia sembra essere guidata da una risposta immunitaria/infiammatoria disregolata alla SARS-CoV-2 che porta a danni ai tessuti. Sulla base di questa comprensione, si prevede che le terapie che mirano direttamente alla SARS-CoV-2 avrebbero l'effetto maggiore all'inizio del decorso della malattia, mentre è probabile che le terapie immunosoppressive/antinfiammatorie siano più vantaggiose nelle fasi successive del COVID-19.

Lo spettro clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 comprende l'infezione asintomatica o presintomatica e la malattia lieve, moderata, grave e critica. La Figura 1 fornisce una guida per i medici sulla gestione terapeutica dei pazienti adulti non ospedalizzati. Ciò include i pazienti che non necessitano di ricovero o ossigeno supplementare e quelli che sono stati dimessi da un pronto soccorso o da un ospedale. La figura 2 fornisce una guida sulla gestione terapeutica dei pazienti adulti ospedalizzati in base alla gravità della malattia e al fabbisogno di ossigeno.

## Gestione Generale dei pazienti Non Ospedalizzati

- La gestione dei pazienti non ospedalizzati con COVID-19 acuto dovrebbe includere cure di supporto e una terapia specifica per COVID-19 per i pazienti che hanno un alto rischio di progressione della malattia, adottando misure per ridurre il rischio di trasmissione di SARS-CoV-2 (compreso l'isolamento del paziente) e consigliare i pazienti su quando contattare un operatore sanitario e cercare una valutazione di persona (AIII).
- Quando possibile, i pazienti con sintomi di COVID-19 dovrebbero essere sottoposti a triage tramite visite di telemedicina per determinare se richiedono una terapia specifica per COVID-19 (AIII).
- I pazienti con dispnea devono essere indirizzati a una valutazione di persona da parte di un operatore sanitario e devono essere seguiti da vicino durante i primi giorni dopo l'insorgenza della dispnea per valutare il peggioramento dello stato respiratorio (AIII).
- I piani di gestione dovrebbero basarsi sui segni vitali del paziente, sui risultati dell'esame obiettivo, sui fattori di rischio di progressione verso una malattia grave e sulla disponibilità di risorse sanitarie (AIII)

# Gestione Terapeutica dei pazienti Non Ospedalizzati

PATIENT DISPOSITION	PANEL'S RECOMMENDATIONS
Does Not Require Hospitalization or Supplemental Oxygen	<p>All patients should be offered symptomatic management <b>(AIII)</b>.</p> <p>For patients who are at high risk of progressing to severe COVID-19<sup>a</sup> (treatments are listed in order of preference based on efficacy and convenience of use):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid)<sup>b,c</sup> <b>(AIIa)</b></li> <li>• Sotrovimab<sup>d</sup> <b>(AIIa)</b></li> <li>• Remdesivir<sup>e,g</sup> <b>(BIIa)</b></li> <li>• Molnupiravir<sup>e,f</sup> <b>(CIIa)</b></li> </ul> <p>The Panel <b>recommends against</b> the use of <b>dexamethasone</b> or <b>other systemic corticosteroids</b> in the absence of another indication <b>(AIII)</b>.<sup>9</sup></p>
Discharged From Hospital Inpatient Setting in Stable Condition and Does Not Require Supplemental Oxygen	<p>The Panel <b>recommends against</b> continuing the use of <b>remdesivir (AIIa)</b>, <b>dexamethasone<sup>9</sup> (AIIa)</b>, or <b>baricitinib<sup>9</sup> (AIIa)</b> after hospital discharge.</p>
Discharged From Hospital Inpatient Setting and Requires Supplemental Oxygen <i>For those who are stable enough for discharge but who still require oxygen<sup>h</sup></i>	<p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the continued use of remdesivir or dexamethasone.</p>
Discharged From ED Despite New or Increasing Need for Supplemental Oxygen <i>When hospital resources are limited, inpatient admission is not possible, and close follow-up is ensured<sup>i</sup></i>	<p>The Panel recommends using <b>dexamethasone</b> 6 mg PO once daily for the duration of supplemental oxygen (dexamethasone use <b>should not</b> exceed 10 days) with careful monitoring for AEs <b>(BIII)</b>.</p> <p>Since remdesivir is recommended for patients with similar oxygen needs who are hospitalized,<sup>i</sup> clinicians may consider using it in this setting. Given that remdesivir requires IV infusions for up to 5 consecutive days, there may be logistical constraints to administering remdesivir in the outpatient setting.</p>

**Regimi di prescrizione per i farmaci raccomandati per adulti ad alto rischio non ospedalizzati con COVID-19 da lieve a moderato, elencati in ordine di preferenza in base all'efficacia e alla praticità d'uso**

Farmaco	Dosaggio	Giorni dall'inizio dei sintomi
Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid)	<p>eGFR &gt;60 mL/min:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nirmatrelvir 300 mg + RTV 100 mg PO due volte al giorno per 5 giorni</li> </ul> <p>eGFR &gt;30&lt;60 mL/min:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nirmatrelvir 150 mg + RTV 100 mg PO twice daily</li> </ul> <p>eGFR &lt;30 mL/min:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NON RACCOMANDATO</b></li> </ul> <p>Insufficienza epatica severa (Classe C Child-Pugh):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NON RACCOMANDATO</b></li> </ul>	5 giorni
Sotrovimab	SOT 500 mg come singola infusione IV	10 giorni
Remdesivir	RDV 200 mg IV on Day 1, followed by RDV 100 mg IV once daily on Days 2 and 3 <sup>b,c</sup>	7 giorni
Molnupiravir	Molnupiravir 800 mg PO twice daily for 5 days	5 giorni

## Raccomandazioni

Per i pazienti non ospedalizzati con COVID-19 da lieve a moderato ad alto rischio di progressione della malattia, il gruppo di esperti scientifici raccomanda di utilizzare 1 delle seguenti terapie (elencate in ordine di preferenza):

- Nirmatrelvir 300 mg con ritonavir 100 mg (Paxlovid) per via orale due volte al giorno per 5 giorni, da iniziare il prima possibile ed entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi nei soggetti di età  $\geq 12$  anni e peso  $\geq 40$  kg (AIIa).
  - Il nirmatrelvir potenziato con ritonavir (Paxlovid) ha interazioni farmacologiche significative e complesse, principalmente a causa della componente ritonavir della combinazione.
  - Prima di prescrivere nirmatrelvir potenziato con ritonavir (Paxlovid), i medici devono esaminare attentamente i farmaci concomitanti del paziente, compresi i farmaci da banco e gli integratori a base di erbe, per valutare le potenziali interazioni farmaco-farmaco.
  - Il nirmatrelvir potenziato con ritonavir (Paxlovid) è autorizzato per l'uso in pazienti pediatrici di età  $\geq 12$  anni e di peso corporeo  $\geq 40$  kg.
  - La dose deve essere ridotta a nirmatrelvir 150 mg e ritonavir 100 mg due volte al giorno nei pazienti con compromissione renale moderata (cioè quelli con una velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] da  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min). Il nirmatrelvir potenziato con ritonavir (Paxlovid) non è raccomandato nei pazienti con eGFR  $< 30$  ml/min fino a quando non saranno disponibili più dati.
  - Il nirmatrelvir potenziato con ritonavir (Paxlovid) non è raccomandato nei pazienti con grave insufficienza epatica (ad es. Classe Child-Pugh C) e deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie epatiche preesistenti, anomalie degli enzimi epatici o epatite.
  - Prima di prescrivere nirmatrelvir potenziato con ritonavir (Paxlovid), i medici devono esaminare attentamente i farmaci concomitanti per valutare il potenziale di interazioni farmaco-farmaco.

<p>Prescrivere una terapia COVID-19 alternativa per i pazienti che stanno ricevendo uno dei farmaci elencati.</p>	<p>Prima di prescrivere nirmatrelvir potenziato con ritonavir (Paxlovid), determinare se il paziente sta ricevendo uno dei farmaci elencati.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Se il paziente sta assumendo uno di questi farmaci, sospendere il farmaco se clinicamente appropriato.</li> <li>● Se la sospensione non è clinicamente appropriata, utilizzare un farmaco concomitante alternativo o una terapia COVID-19.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Amiodarone</li> <li>● Apalutamide</li> <li>● Bosentan</li> <li>● Carbamazepine</li> <li>● Cisapride</li> <li>● Clopidogrel</li> <li>● Clozapine</li> <li>● Colchicine in patients with renal and/or hepatic impairment</li> <li>● Disopyramide</li> <li>● Dofetilide</li> <li>● Dronedarone</li> <li>● Eplerenone</li> <li>● Ergot derivatives</li> <li>● Flecainide</li> <li>● Flibanserin</li> <li>● Glecaprevir/pibrentasvir</li> <li>● Ivabradine</li> <li>● Lumateperone</li> <li>● Lurasidone</li> <li>● Mexiletine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Alfuzosin</li> <li>● Alprazolam</li> <li>● Atorvastatin</li> <li>● Avanafil</li> <li>● Clonazepam</li> <li>● Codeine</li> <li>● Cyclosporine</li> <li>● Diazepam</li> <li>● Everolimus</li> <li>● Fentanyl</li> <li>● Hydrocodone</li> <li>● Lomitapide</li> <li>● Lovastatin</li> <li>● Meperidine (pethidine)</li> <li>● Midazolam (oral)</li> <li>● Oxycodone</li> <li>● Piroxicam</li> <li>● Propoxyphene</li> <li>● Rosuvastatin</li> <li>● Salmeterol</li> </ul>

- Phenobarbital
- Phenytoin
- Pimozide
- Propafenone
- Quinidine
- Ranolazine
- Rifampin
- Rifapentine
- Rivaroxaban
- Sildenafil for pulmonary hypertension
- St. John's wort
- Tadalafil for pulmonary hypertension
- Ticagrelor
- Vorapaxar

- Sildenafil for erectile dysfunction
- Silodosin
- Simvastatin
- Sirolimus
- Suvorexant
- Tacrolimus
- Tadalafil for erectile dysfunction
- Tamsulosin
- Tramadol
- Triazolam
- Vardenafil

- **Sotrovimab 500 mg** in una singola infusione endovenosa, somministrato il prima possibile ed entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi in soggetti di età  $\geq 12$  anni e di peso  $\geq 40$  kg (**AIIa**).
  - Poiché Omicron è diventata la variante dominante, il gruppo di esperti scientifici raccomanda di non utilizzare bamlanivimab più etesevimab o casirivimab più imdevimab (**AIII**).
  - Sotrovimab deve essere somministrato in un ambiente in cui possono essere gestite gravi reazioni di ipersensibilità, come l'anafilassi. I pazienti devono essere monitorati durante l'infusione e osservati per almeno 1 ora dopo l'infusione.
  
- **Remdesivir 200 mg EV al giorno 1, seguito da remdesivir 100 mg EV al giorno ai giorni 2 e 3, iniziato il prima possibile ed entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi nei soggetti di età  $\geq 12$  anni e peso  $\geq 40$  kg (BIIa).**
  - Remdesivir è attualmente approvato dalla FDA per l'uso in soggetti ospedalizzati; pertanto, il trattamento ambulatoriale è un'indicazione off-label.
  - Remdesivir deve essere somministrato in un ambiente in cui possono essere gestite gravi reazioni di ipersensibilità, come l'anafilassi. I pazienti devono essere monitorati durante l'infusione e osservati per almeno 1 ora dopo l'infusione.
  
- **Molnupiravir 800 mg** per via orale due volte al giorno per 5 giorni, da iniziare il prima possibile ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi nei soggetti di età  $\geq 18$  anni SOLO quando nessuna delle opzioni di cui sopra può essere utilizzata (CIIa).
  - Il molnupiravir non è raccomandato per l'uso in pazienti in gravidanza.
  - Non ci sono dati sull'uso di molnupiravir in pazienti che hanno ricevuto vaccini contro il COVID-19 ed è probabile che il rapporto rischio/beneficio sia meno favorevole a causa della minore efficacia di questo farmaco.
  - Le pazienti in età fertile devono essere informate sull'astenersi dal sesso o sull'uso di metodi contraccettivi affidabili per tutta la durata della terapia e fino a 4 giorni dopo aver ricevuto molnupiravir. Negli studi sugli animali di molnupiravir è stata riportata tossicità riproduttiva e molnupiravir può essere mutageno durante la gravidanza.
  
- Uomini in età fertile che sono sessualmente attivi devono astenersi dal sesso con individui in età fertile o utilizzare un metodo contraccettivo affidabile per tutta la durata del trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di molnupiravir.

- Sulla base della mancanza di dati sull'uso di molnupiravir nelle persone che allattano, l'attuale raccomandazione è di evitare di somministrare latte materno durante il trattamento con molnupiravir e per 4 giorni dopo la dose finale.
- Non sono disponibili dati sull'uso di molnupiravir nei bambini di età <18 anni. Molnupiravir non è autorizzato per l'uso nei bambini di età <18 anni a causa dei potenziali effetti sulla crescita ossea e cartilaginea.

### *Desametasone*

Il gruppo di esperti scientifici sconsiglia l'uso del desametasone o di altri glucocorticoidi sistemici per il trattamento ambulatoriale di pazienti con COVID-19 da lieve a moderato che non richiedono ricovero o ossigeno supplementare (AIII). Attualmente mancano dati di sicurezza ed efficacia sull'uso di questi agenti e i glucocorticoidi sistemici possono causare danni in questi pazienti. I pazienti che stanno ricevendo desametasone o un altro corticosteroide per altre indicazioni devono continuare la terapia per le loro condizioni di base come indicato dai loro operatori sanitari (AIII).

Il desametasone è stato interrotto al momento della dimissione dall'ospedale durante lo studio RECOVERY.

### Altri agenti che sono stati studiati o sono sotto indagine per l'uso domiciliare

- Il gruppo di esperti scientifici raccomanda di non utilizzare cloroquina o idrossicloroquina con o senza azitromicina (AI), lopinavir/ritonavir e altri inibitori della proteasi dell'HIV (AIII) per il trattamento ambulatoriale del COVID-19.
- Il gruppo di esperti scientifici sconsiglia l'uso di terapie antibatteriche (es. azitromicina, doxiciclina) per il trattamento ambulatoriale del COVID-19 in assenza di un'altra indicazione (AIII).
- Altri agenti sono stati o sono attualmente oggetto di indagine in ambito ambulatoriale.
  - Antivirali, come ivermectina e nitazoxanide
  - Plasma convalescente
  - Immunomodulatori, come colchicina, fluvoxamine e steroidi inalatori
  - Supplementi come vitamina C, vitamina D e zinco
- Il gruppo di esperti scientifici sconsiglia l'uso di anticoagulanti e di terapia antiaggregante piastrinica per la prevenzione del tromboembolismo venoso o della trombosi arteriosa a meno che il paziente non abbia altre indicazioni per la terapia o stia partecipando a uno studio clinico (AIIa).

### Gestione dei farmaci concomitanti

In generale, la terapia abituale del paziente e/o il regime di integratori devono essere continuati dopo la diagnosi di COVID-19. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, la terapia con statine, i farmaci antinfiammatori non steroidei e i corticosteroidi per via orale, inalatoria e intranasale che sono prescritti per condizioni di comorbilità devono essere continuati come indicato (AIII). I pazienti devono essere avvisati di evitare l'uso di farmaci nebulizzati in presenza di altre persone per evitare la potenziale aerosolizzazione di SARS-CoV-2. Nei pazienti con HIV, la terapia antiretrovirale non deve essere modificata o adattata allo scopo di prevenire o trattare l'infezione da SARS-CoV-2 (AIII).

I pazienti che utilizzano un dispositivo a pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) o un dispositivo a pressione positiva bilivello delle vie aeree (BiPAP) per gestire l'apnea ostruttiva del sonno

possono continuare a utilizzare il proprio macchinario. Come per i nebulizzatori, i pazienti devono essere avvisati di utilizzare il dispositivo solo quando sono isolati dagli altri.

## Gestione Terapeutica degli Adulti Ospedalizzati

DISEASE SEVERITY	PANEL'S RECOMMENDATIONS
Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen	<p>The Panel <b>recommends against</b> the use of <b>dexamethasone (AIIa)</b> or <b>other corticosteroids (AIII)</b>.<sup>a</sup></p> <p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients at high risk of disease progression, remdesivir may be appropriate.</p>
Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen	<p>Use 1 of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Remdesivir<sup>b,c</sup></b> (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) <b>(BIIa)</b></li><li>• <b>Dexamethasone plus remdesivir<sup>b,c</sup></b> <b>(BIIb)</b></li><li>• <b>Dexamethasone (BI)</b></li></ul> <p>For patients on dexamethasone with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation, add a second immunomodulatory drug<sup>d</sup> (e.g., baricitinib<sup>e</sup> or tocilizumab<sup>e</sup>) <b>(CIIa)</b>.</p>
Hospitalized and Requires Oxygen Through a High-Flow Device or NIV	<p>Use 1 of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Dexamethasone (AI)</b></li><li>• <b>Dexamethasone plus remdesivir<sup>b</sup></b> <b>(BIII)</b></li></ul> <p>For patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation, add either <b>baricitinib<sup>e</sup> (BIIa)</b> or <b>IV tocilizumab<sup>e</sup> (BIIa)</b> to 1 of the 2 options above.<sup>e,f</sup></p>
Hospitalized and Requires MV or ECMO	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Dexamethasone (AI)<sup>g</sup></b></li></ul> <p>For patients who are within 24 hours of admission to the ICU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Dexamethasone plus IV tocilizumab (BIIa)</b></li></ul> <p>If IV tocilizumab is not available or not feasible to use, IV <b>sarilumab</b> can be used <b>(BIIa)</b>.</p>

**Table A. Regimi di prescrizione dei farmaci**

Drug Name	Dosing Regimen	Comments
<b>Remdesivir</b>	RDV 200 mg IV once, then RDV 100 mg IV once daily for 4 days or until hospital discharge.	<ul style="list-style-type: none"> <li>If the patient progresses to more severe illness, complete the course of RDV.</li> </ul>
<b>Dexamethasone</b>	DEX 6 mg IV or PO once daily for up to 10 days or until hospital discharge.	<ul style="list-style-type: none"> <li>If DEX is not available, an equivalent dose of another corticosteroid may be used.</li> </ul>
<b>Baricitinib</b>	Baricitinib dose is dependent on eGFR; duration of therapy is up to 14 days or until hospital discharge.	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR <math>\geq</math>60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: Baricitinib 4 mg PO once daily</li> <li>eGFR 30 to &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: Baricitinib 2 mg PO once daily</li> <li>eGFR 15 to &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: Baricitinib 1 mg PO once daily</li> <li>eGFR &lt;15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: Baricitinib <b>is not recommended</b>.</li> </ul>
<b>Tofacitinib</b>	Tofacitinib 10 mg PO twice daily for up to 14 days or until hospital discharge.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Use as an alternative immunomodulatory drug if baricitinib is not available or not feasible to use (<b>BIIa</b>).</li> <li>eGFR &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: Tofacitinib 5 mg PO twice daily</li> </ul>
<b>Tocilizumab</b>	Tocilizumab 8 mg/kg actual body weight (up to 800 mg) administered as a single IV dose.	<ul style="list-style-type: none"> <li>In clinical trials, a third of the participants received a second dose of tocilizumab 8 hours after the first dose if no clinical improvement was observed.</li> </ul>
<b>Sarilumab</b>	Use the single-dose, prefilled syringe ( <b>not</b> the prefilled pen) for SQ injection. Reconstitute sarilumab 400 mg in 100 cc 0.9% NaCl and administer as an IV infusion over 1 hour.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Use as an alternative immunomodulatory drug if tocilizumab is not available or not feasible to use (<b>BIIa</b>).</li> <li>In the United States, the currently approved route of administration for sarilumab is SQ injection. In the REMAP-CAP trial, the SQ formulation was used to prepare the IV infusion.</li> </ul>

## Pazienti che richiedono ossigeno supplementare

I pazienti che richiedono ossigeno supplementare, ma non ossigeno ad alto flusso, ventilazione non invasiva (NIV) o ventilazione meccanica costituiscono un gruppo eterogeneo. Alcuni di questi pazienti avranno una malattia lieve che migliorerà dopo un breve periodo con o senza trattamento con remdesivir, desametasone o entrambi; altri svilupperanno una malattia progressiva nonostante il trattamento e richiederanno un livello di cura più intensivo. Non vi è consenso su quali parametri clinici o di laboratorio consentano un'affidabile stratificazione del rischio per guidare la terapia e/o identificare quali sottogruppi di pazienti sperimenteranno danno polmonare progressivo e ipossiemia.

### Raccomandazioni

il gruppo di esperti raccomanda l'uso di uno dei seguenti farmaci per pazienti ospedalizzati che richiedono ossigeno:

- **Remdesivir** (per esempio per pazienti che richiedono un minimo supplemento di ossigeno) (**BIIa**)
- **Dexamethasone più remdesivir** (**BIIb**)
- **Dexamethasone (BI)**; i pazienti che hanno un rapido e crescente aumento del fabbisogno di ossigeno e della infiammazione sistemica occorre aggiungere un farmaco immunomodulante es. **tocilizumab** o **baricitinib**) (**CIIa**)
- Se il dexamethasone non è disponibile, usare un corticosteroide alternativo come prednisone, methylprednisolone, o hydrocortisone (**BIII**).

- Baricitinib o tocilizumab devono essere somministrati solo in associazione con desametasone o un altro corticosteroide. Si può anche valutare la risposta clinica di un paziente al desametasone prima di decidere se è necessario aggiungere baricitinib o tocilizumab come secondo farmaco immunomodulatore.
- Poiché non ci sono studi che confrontino direttamente l'uso di baricitinib e tocilizumab come trattamenti per COVID-19, il gruppo di esperti scientifici non ha prove sufficienti per raccomandare 1 farmaco o classe di farmaci (ad es. inibitori JAK, mAbs del recettore anti-IL-6) rispetto all'altro. Le decisioni terapeutiche dovrebbero basarsi sulla disponibilità dei farmaci e sulle comorbidità dei pazienti.
- Se baricitinib e tocilizumab IV non sono disponibili o non è possibile utilizzarli, è possibile utilizzare tofacitinib invece di baricitinib (BIIa) e sarilumab IV può essere utilizzato al posto di tocilizumab IV (BIIa).
- Il gruppo di esperti scientifici raccomanda di non utilizzare baricitinib in combinazione con tocilizumab per il trattamento del COVID-19, tranne che in uno studio clinico (AIII). Poiché sia baricitinib che tocilizumab sono potenti immunosoppressori, esiste il potenziale rischio di infezione additiva.
- La terapia immunosoppressiva combinata (ad es. desametasone con baricitinib o tocilizumab) può aumentare il rischio di infezioni opportunistiche o la riattivazione di infezioni latenti; tuttavia, studi randomizzati fino ad oggi non hanno dimostrato un aumento della frequenza delle infezioni.
- Casi di strongiloidosi grave e disseminata sono stati segnalati in pazienti con COVID-19 durante il trattamento con tocilizumab e corticosteroidi.

## Pazienti che richiedono ossigeno ad alto flusso o ventilazione non invasiva

### *Raccomandazioni*

- Gli esperti raccomandano di usare una delle seguenti opzioni per pazienti ospedalizzati che richiedono ossigeno ad alto flusso o NIV:
  - **Dexamethasone (AI)**
  - **Dexamethasone + remdesivir (BIII)**
- Per i pazienti che hanno un fabbisogno di ossigeno in rapido aumento e hanno aumentati marcatori di infiammazione, aggiungere baricitinib (BIIa) o tocilizumab (BIIa) a 1 delle 2 opzioni sopra.
- Se il desametasone non è disponibile, può essere utilizzata una dose equivalente di un altro corticosteroide come prednisone, metilprednisolone o idrocortisone (BIII).
- La terapia immunosoppressiva (ad es. desametasone con o senza baricitinib o tocilizumab) può aumentare il rischio di infezioni opportunistiche o la riattivazione di infezioni latenti.
- Casi di strongiloidosi grave e disseminata sono stati segnalati in pazienti con COVID-19 durante il trattamento con tocilizumab e corticosteroidi.
- Baricitinib o tocilizumab devono essere somministrati solo in associazione con desametasone o un altro corticosteroide.
- Non sono disponibili studi che confrontano direttamente baricitinib con tocilizumab, pertanto, non ci sono prove sufficienti per preferire 1 farmaco rispetto all'altro.
- Se baricitinib e tocilizumab IV non sono disponibili o non è possibile utilizzarli, è possibile utilizzare tofacitinib invece di baricitinib (BIIa) e sarilumab IV può essere utilizzato al posto di tocilizumab IV (BIIa).

- Sebbene circa un terzo dei pazienti negli studi REMAP-CAP e RECOVERY abbia ricevuto una seconda dose di tocilizumab a discrezione del proprio medico curante, non sono disponibili dati sugli esiti basati sulla ricezione di 1 o 2 dosi. Pertanto, non ci sono prove sufficienti per determinare quali pazienti, se del caso, trarrebbero beneficio da una dose aggiuntiva del farmaco.

## **Pazienti che richiedono ventilazione meccanica o ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation)**

### ***Raccomandazioni***

- Il gruppo di esperti scientifici raccomanda l'uso del desametasone per i pazienti ospedalizzati con COVID-19 che richiedono ventilazione meccanica o ECMO (AI).
- Il gruppo di esperti scientifici raccomanda l'uso di desametasone più tocilizumab per i pazienti con COVID-19 che si trovano entro 24 ore dal ricovero in terapia intensiva (BIIa).
- Se il desametasone non è disponibile, può essere utilizzata una dose equivalente di un corticosteroide alternativo (ad es. prednisone, metilprednisolone, idrocortisone) (BIII).
- Per i pazienti che hanno inizialmente ricevuto remdesivir in monoterapia e sono passati a richiedere ventilazione meccanica o ECMO, deve essere iniziato il desametasone e deve essere continuato remdesivir fino al completamento del ciclo di trattamento.
- Il gruppo di esperti scientifici raccomanda di non iniziare la monoterapia con remdesivir (AIIa) nei pazienti che necessitano di ventilazione meccanica o ECMO.
- Tocilizumab deve essere somministrato solo in associazione con desametasone (o un altro corticosteroide a dose equivalente).
- Sebbene alcuni pazienti negli studi REMAP-CAP e RECOVERY abbiano ricevuto una seconda dose di tocilizumab a discrezione del proprio medico curante, non ci sono prove sufficienti per determinare quali pazienti, se del caso, trarrebbero beneficio da una dose aggiuntiva del farmaco.
- La combinazione di desametasone e tocilizumab può aumentare il rischio di infezioni opportunistiche o la riattivazione di infezioni latenti.