



SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
SEZIONE REGIONE LOMBARDIA

**Vademecum per la gestione terapeutica e di supporto
per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19.**

Edizione 3.0, 25 marzo 2020

Edizione Modificata
Fondazione IRCCS San Matteo Pavia



SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali



Gruppo collaborativo – Terapia COVID-19 Lombardia

Coordinamento redazionale	
Emanuele Focà	Malattie Infettive, Brescia
Marco Rizzi	Malattie Infettive, Bergamo
Francesco Castelli	Malattie Infettive, Brescia
Nicola Latronico	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Redazione	
Susanna Capone	Malattie Infettive, Brescia
Sergio Cattaneo	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Antonella D'Arminio Monforte	Malattie Infettive, Milano
Matteo Filippini	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Alberto Matteelli	Malattie Infettive, Brescia
Stefano Rusconi	Malattie Infettive, Milano
Francesco Rasulo	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Liana Signorini	Malattie Infettive, Brescia
Gabriele Tomasoni	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Simone Piva	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Gruppo di lavoro	
Spinello Antinori	Malattie Infettive, Milano
Paolo Bonfanti	Malattie Infettive, Lecco
Raffaele Bruno	Malattie Infettive, Pavia
Silvio Caligaris	Malattie Tropicali, Brescia
Salvatore Casari	Malattie Infettive, Mantova
Antonella Castagna	Malattie Infettive, Milano
Fabio Franzetti	Malattie Infettive, Busto Arsizio
Massimo Galli	Malattie Infettive, Milano
Andrea Gori	Malattie Infettive, Milano
Paolo Grossi	Malattie Infettive, Varese
Adriano Lazzarin	Malattie Infettive, Milano
Guglielmo Marco Migliorino	Malattie Infettive, Monza
Angelo Pan	Malattie Infettive, Cremona
Massimo Puoti	Malattie Infettive, Milano
Luigi Pusterla	Malattie Infettive, Como
Angelo Regazzetti	Malattie Infettive, Lodi
Giuliano Rizzardini	Malattie Infettive, Milano
Paolo Viganò	Malattie Infettive, Legnano
Gruppo di lavoro "Tocilizumab ed altri farmaci biotecnologici"	
Laura Andreoli	Reumatologia, Brescia
Alessandra Bandera	Malattie Infettive, Milano
Antonella Castagna	Malattie Infettive, Milano
Franco Franceschini	Reumatologia, Brescia
Emirena Michela Garrafa	Biochimica Clinica, Brescia
Giulia Marchetti	Malattie Infettive, Milano
Viviana Ravagnani	Reumatologia, Mantova
Diego Ripamonti	Malattie Infettive, Bergamo
Agostino Riva	Malattie Infettive, Milano
Piercarlo Sarzi Puttini	Reumatologia, Milano
Paola Toniati	Reumatologia, Brescia



Introduzione

Nel febbraio 2020 l'emergere dell'epidemia da COVID-19 in Italia e, soprattutto, in Lombardia, con potenziale esito fatale in una proporzione di casi, ha determinato la necessità di mettere a punto un protocollo terapeutico per questa infezione sulla base dei dati disponibili in letteratura.

Non c'è nessuna molecola registrata per il trattamento di infezioni da COVID-19. Esistono tuttavia delle sperimentazioni in corso sull'utilizzo di alcuni antivirali che hanno mostrato efficacia su COVID-19 sia in vitro che su modelli animali nonché in sperimentazioni aneddotiche. Soprattutto, ci si può avvalere dell'esperienza derivante dall'uso di agenti virali su virus appartenenti alla medesima famiglia di Betacoronavirus, specificatamente i virus responsabili della SARS e della MERS.

L'emergenza nella quale si trova la comunità scientifica nell'affrontare l'epidemia da COVID-19 fornisce il razionale per l'utilizzo di antivirali nonostante le evidenze scientifiche siano ancora preliminari.

Letalità e comorbidità da COVID-19

Il centro per il controllo e la prevenzione delle malattie cinesi (China CDC) ha recentemente pubblicato la più ampia casistica di COVID-19, aggiornata all'11 febbraio 2020 (1), a complemento di altri report più limitati dalla città di Wuhan in Cina (2, 3). Da quanto riportato in quest'analisi descrittiva, sono stati 44672 i casi accertati, dei quali la maggior parte è compresa nella fascia di età tra i 30 e i 79 anni (87%), mentre solo una minoranza si colloca nelle fasce di età estreme (1% circa tra 1-9 anni e il 3% ≥ 80 anni).

Il tasso di letalità complessivo è stato del 2.3% (1023 morti su 44672 casi confermati). Tra i fattori determinanti del rischio di morte si segnala:

- **L'età:** il tasso di letalità sale all' 8% nei pazienti tra i 70-79 anni e può arrivare al 14.8% in quelli con età ≥ 80 anni.
- La presenza di **comorbidità:** la letalità sale al 10.5% nei pazienti con malattie cardiovascolari, 7.3% nei diabetici, 6.3% in soggetti con malattie respiratorie croniche, 6% negli ipertesi e infine 5.6% nei pazienti oncologici.
- La gravità della presentazione clinica: mortalità del 49% nei pazienti definiti critici.

Anche in uno studio descrittivo delle caratteristiche clinico-epidemiologiche di 41 pazienti con COVID-19, viene segnalata l'importanza prognostica della presenza di comorbidità associate (3). Sul totale dei pazienti (n=41), 8 (20%) erano diabetici, 6 (15%) erano ipertesi e 6 (15%) presentavano patologie cardiovascolari. Tra questi, 13 pazienti (32%) sono stati condotti in terapia intensiva per necessità di supporto ventilatorio per ipossiemia o insufficienza respiratoria.

Ad oggi, tuttavia, rimangono incertezze sul tasso di fatalità dell'infezione (4).

Nel complesso, le lezioni apprese dall'epidemia di SARS del 2003 sono apparse utilissime per affrontare l'epidemia in corso da COVID-19 (5).

Misure di supporto

In generale, la terapia steroidea non sembra aggiungere benefici in termini di outcome clinico nel trattamento dell'infezione da COVID-19. Al contrario, la terapia steroidea potrebbe rallentare la clearance del virus (6).

Tuttavia, in pazienti in **ARDS confermata**, ma NON con infezioni da COVID-19, è stato del tutto recentemente descritto un beneficio di desametasone a basso dosaggio e per un periodo limitato di tempo (10 giorni), nella riduzione significativa della mortalità (7). Nonostante si tratti di una evidenza indiretta, appare ragionevole considerare l'impiego di desametasone esclusivamente in pazienti con ARDS confermata e su indicazione intensivistica.



Esiste una forte evidenza che l'utilizzo di NIV nel trattamento della polmonite da COVID-19 sia associato ad un outcome peggiore. Su queste basi l'OMS raccomanda, ove possibile, di evitare l'utilizzo di NIV e adottare invece standard che prevedano l'intubazione precoce. In caso di necessità di utilizzo della NIV, questa deve essere impiegata all'interno di un reparto di terapia Intensiva (8).

In un contesto di risorse limitate è opportuno candidare il paziente alla ventilazione non invasiva anche al di fuori dei reparti di terapia intensiva.

L'impiego di steroide, nella fattispecie desametasone al cui riguardo sono stati pubblicati i dati più esaustivi, il gruppo di lavoro SIMIT Lombardia ne restringe l'impiego ai pazienti:

- Apiretici da >72h e/o trascorsi almeno 7 giorni dall'esordio dei sintomi)
- In cui si possa escludere clinicamente che sia in atto una superinfezione batterica
- Solo in corso di peggioramento degli scambi respiratori e/o peggioramento significativo della radiografia del torace (aumento in compattezza ed estensione degli infiltrati).

Trattamento farmacologico

Cloroquina

Studi clinici hanno dimostrato l'attività in vitro e nel modello animale della cloroquina fosfato come antivirale nei confronti del virus della SARS (9, 10) e dell'influenza aviaria (11). Sembra infatti che la cloroquina possa esplicare la sua efficacia antivirale incrementando il Ph endosomiale necessario per la fusione virus/cellula ospite. Inoltre la cloroquina appare interferire con la glicosilazione dei recettori cellulari di SARS COV 10.

La cloroquina ha inoltre attività immunomodulante, che potrebbe amplificare l'attività antivirale in vivo.

Il farmaco ha una buona penetrazione all'interno dei tessuti anche dopo somministrazione per via orale ad un dosaggio di 500 mg.

Nel febbraio 2020 un panel di esperti in Cina ha riassunto i risultati dell'impiego di cloroquina nel trattamento dell'infezione acuta da COVID-19, suggerendo che l'impiego del farmaco si associ al miglioramento del tasso di successo clinico, alla riduzione dell'ospedalizzazione e al miglioramento dell'outcome del paziente. Il panel raccomanda l'uso del farmaco al dosaggio di **500 mg BID per 10 giorni** (12). In alternativa è possibile utilizzare, se non fosse disponibile cloroquina, **idrossicloroquina 200 mg BID**.

L'impiego di cloroquina o idrossicloroquina in profilassi della malattia da COVID-19 non è raccomandata da indicazione regionale.

Remdesivir (GS-5734)

Remdesivir è un analogo nucleotidico che viene incorporato nella catena di RNA virale nascente risultando nella sua terminazione prematura. Tale meccanismo è alla base della sua possibile efficacia nei confronti dei coronavirus respiratori.

Remdesvir è attivo, in studi preclinici, su infezioni SARS-CoV e MERS-CoV agendo sulla polimerasi virale dei coronavirus (17). In modelli animali infetti con coronavirus MERS, Remdesivir sembra avere maggiore efficacia rispetto al trattamento con lopinavir/ritonavir + interferone beta 1/b.

Recentemente un gruppo di studio nordamericano ha dimostrato su un modello sperimentale di infezione da MERS nel topo che l'impiego profilattico di LPV/RTV-IFN β riduce il *viral load* ma ha scarso impatto su parametri di malattia; inoltre, l'uso terapeutico pur migliorando la funzionalità polmonare non riduceva la replicazione virale o lo sviluppo di patologia polmonare grave (18). Nello stesso studio l'impiego sia profilattico che terapeutico di remdesivir si dimostrava attivo sia nel ridurre la carica virale, sia nel migliorare i parametri di funzionalità polmonare (18). Un altro studio effettuato utilizzando un modello di infezione da MERS-Cov nel macaco ha confermato l'attività profilattica e terapeutica di RDV (19).



In un modello *in vitro* di cellule Vero infettate con il ceppo nCoV-2019BetaCoV/Wuhan/WIV/04/2019, sia RDV che la cloroquina hanno dimostrato di essere in grado di bloccare l'infezione a basse concentrazioni (20).

In Cina sono attualmente in corso due trial clinici di efficacia di remdesivir su COVID-19:

- per infezioni da COVID19 moderata (NCT04252664 – A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease.)
- per infezioni severe (NCT04257656 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe 2019-nCoVRespiratory Disease.)



PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Paziente positivo per COVID-19 **asintomatico o con sintomi lievi: (Febbre (>37,5°C), tosse, sintomi da raffreddamento senza dispnea), età < 70 anni e senza fattori di rischio (BPCO, diabete e cardiopatia) e RX torace negativo**

Osservazione clinica, terapia di supporto

Paziente positivo per COVID-19 **con sintomi respiratori lievi ma di età > 70 anni e/o con fattori di rischio (BPCO, diabete e cardiopatia) oppure sintomatico o con sintomi lievi (Febbre (>37,5°C), tosse, dispnea da lieve a moderata) e Rx torace con quadro di polmonite:**

Idrossiclorochina cp 200 mg 1 x 3/die per 7/10 giorni e Azitromacina 500 mg 1 volta al giorno per 7/10 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.

Fondamentale valutazione del QT prima di iniziare la terapia per allungamento dello stesso.

In caso di **necessità di ossigenoterapia o rapido peggioramento clinico (vedi paragrafo "misure di supporto")** richiedere Remdesivir ad uso compassionevole.

Remdesivir fiale 150 mg: 1 giorno 200 mg ev in 30 minuti poi 100 mg ev /die per altri 9 giorni (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica) in associazione con Idrossiclorochina cp 200 mg 1 x 3/die per 7/10 giorni e Azitromacina 500 mg 1 volta al giorno per 7/10 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.

Fondamentale valutazione del QT prima di iniziare la terapia per allungamento dello stesso.

Aggiungere: desametasone 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni e/o Tocilizumab (vedi paragrafo specifico pag 11).

Paziente positivo per COVID-19 con quadro di **polmonite grave, ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, necessità di ventilazione meccanica (o non invasiva):**

Remdesivir fiale 150 mg: 1 giorno 200 mg ev in 30 minuti poi 100 mg ev /die per altri 9 giorni (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica) in associazione con Idrossiclorochina cp 200 mg 1 x 3/die per 7/10 giorni e Azitromacina 500 mg 1 volta al giorno per 7/10 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.

Fondamentale valutazione del QT prima di iniziare la terapia per allungamento dello stesso.

Pazienti ARDS: dopo 24h dalla diagnosi di ARDS: desametasone 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni e/o Tocilizumab (vedi paragrafo specifico pag 11).



Interazioni farmacologiche e carenze di farmaci

In caso di concomitante assunzione di altri farmaci il gruppo di lavoro raccomanda di consultare il sito:
<http://www.covid19-druginteractions.org/>

Terapia antiinfettiva di supporto

La scelta di aggiungere una terapia antibiotica (empirica o mirata) e/o antivirale (oseltamivir) dovrebbe essere effettuata **solo** se vi fosse una ragionevole evidenza di superinfezione batterica o virale e secondo indicazioni cliniche, politiche sanitarie o protocolli in uso.

Accesso ai farmaci

Per la richiesta di uso fuori indicazione di farmaci registrati (cloroquina o idrossicloroquina) è sufficiente compilare il modulo di utilizzo off-label del farmaco e far firmare al paziente (tranne che in caso di stato di necessità) il consenso informato.

Per l'utilizzo di remdesivir, essendo il farmaco non registrato in Italia, è necessario chiedere l'uso compassionevole del farmaco, attraverso la compilazione di una apposita modulistica ad personam, all'azienda Gilead Sciences inc. e ottenere approvazione all'uso dal Comitato Etico.



SCHEMA TERAPEUTICO SEMPLIFICATO

Tipologia di paziente	Presentazione clinica	Trattamento di supporto	Trattamento antivirale	note
Paziente asintomatico		Nessuno sorveglianza	Nessuno	
Paziente con sintomi respiratori lievi	Febbre (>37,5°C), tosse, sintomi da raffreddamento senza dispnea	Trattamento sintomatico	Nessuno	
- Paziente con sintomi respiratori lievi ma età >70 anni e/o presenza di comorbidità o rischio di aumentata mortalità - Paziente con sintomi respiratori moderati e/o Rx torace con quadro di polmonite	Febbre (>37,5°C), tosse, dispnea da lieve a moderata	Trattamento sintomatico – O2 terapia desametasone 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni (e/o Tocilizumab (vedi paragrafo specifico pag 11)	Clorochina 500 mg BID per 20 giorni O Idrossiclorochina 200 mg BID (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica)	In caso di necessità di ossigenoterapia potrebbe essere ragionevole richiedere Remdesivir (vedi paziente con sintomi severi)
Paziente con sintomi severi	ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico,	Necessaria valutazione rianimatoria e trasferimento in terapia intensiva. Pazienti ARDS: dopo 24h dalla diagnosi di ARDS: desametasone 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni e/o Tocilizumab (vedi paragrafo specifico pag 11)	Remdesivir (disponibile attualmente come “uso terapeutico individuale”) dose da carico il primo giorno di 200 mg/ev seguito da una dose di mantenimento di 100 mg/ev/die da giorno 2 a giorno 10 + Clorochina o Idrossiclorochina (vedi sopra) O Clorochina o idrossiclorochina (vedi sopra)	



Utilizzo di tocilizumab in pazienti con infezione severa da COVID-19

Razionale

Nei pazienti con infezione da COVID 19 con andamento grave si manifesta un quadro di polmonite che può degenerare rapidamente in insufficienza respiratoria. I soggetti anziani e immunodepressi sono a maggior rischio di evolvere verso un quadro grave di ARDS. Uno studio recente ha 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-2, IL-7, IL-10 e TNF- α . Alterazioni simili si osservano nella sindrome da rilascio citochinico (CRS) associata alla terapia da CAR-T (chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy) e caratterizzata da febbre e da insufficienza multiorgano. Le citochine coinvolte nella patogenesi e nelle manifestazioni cliniche della CRS sono IL-6, interferon gamma (IFN-g), tumor necrosis factor alpha (TNF-a) e IL-10 (22). In particolare, il mediatore centrale nella tossicità da CRS è IL-6 (23).

Sebbene la terapia immuno-infiammatoria non sia raccomandata di routine nella polmonite da COVID 19, in considerazione del quadro di CRS e dei riscontri anatomopatologici di edema polmonare e di formazione di membrane ialine, un approccio terapeutico mirato temporalmente e accompagnato dall'adeguato sostegno ventilatorio potrebbe essere di beneficio nei pazienti con polmonite grave che sviluppano ARDS.

Tocilizumab è un farmaco che blocca il recettore della IL-6. La formulazione per via endovenosa ha ottenuto l'indicazione per la CRS che si manifesta in corso di terapia con Car-T; dato il quadro clinico e citochinico nei pazienti con polmonite grave da COVID 19, tocilizumab potrebbe avere un razionale per bloccare la SIRS provocata dal virus nei pazienti con elevati livelli di IL-6. In Cina, nell'Ospedale della provincia di Anhui, è in corso un trial per l'uso di Tocilizumab nella NCP (ChiCTR 2000029765), il dosaggio previsto è di 8 mg/Kg da ripetersi dopo 12 ore.

Il dosaggio utilizzato da Xiaoling Xu in uno studio pilota cinese (Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab, in press) è stato di 400 mg ev in singola dose con un'eventuale seconda dose se mancata risposta clinica; il lavoro mostra dei risultati promettenti in 21 pazienti trattati con significativa riduzione di IL-6 e della febbre con miglioramento della funzionalità polmonare.

La posologia raccomandata per il trattamento della CRS mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti è pari a 8 mg/kg nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o a 12 mg/kg nei pazienti di peso inferiore a 30 kg. In assenza di miglioramento clinico dei segni e dei sintomi di CRS dopo la prima dose, possono essere somministrate fino a 3 dosi supplementari di tocilizumab. L'intervallo tra dosi consecutive deve essere di almeno 8 ore.

Selezione del paziente

La selezione dei pazienti verrà effettuata in accordo agli infettivologi e i rianimatori/intensivisti secondo i seguenti parametri:

Criteri di inclusione

- Età >18 anni
- Documentata polmonite interstiziale con insufficienza respiratoria da moderata severa grave secondo i criteri di Berlino (vedi Tabella 1)
- Peggioramento rapido degli scambi respiratori senza possibilità immediata di ventilazione non invasiva (CPAP) o invasiva
- Peggioramento degli scambi respiratori tali da richiedere supporto non invasivo o invasivo alla ventilazione
- Elevati livelli di IL-6 (> 40 pg/ml)
e/o
- Aumento dei valori della PCR > 3,5 volte rispetto al valore iniziale o comunque a livelli maggiori di 18
- Firma di consenso informato qualora il paziente sia in grado d'intendere e di volere, altrimenti somministrazione in condizioni di urgenza.



Criteria di esclusione

- AST/ALT hanno valori superiori a 5 volte i livelli di normalità.
- Valore di neutrofilo inferiore a 500 cell/mmc.
- Valore di PLT inferiore a 50.000 cell/mmc.
- Documentata sepsi da altri patogeni che non siano COVID-19.
- Presenza di comorbilità correlate, secondo giudizio clinico, ad un outcome sfavorevole
- Diverticolite complicata o perforazione intestinale
- Infezione cutanea in atto (es. dermoipodermite non controllata da terapia antibiotica)
- Terapia immunosoppressiva anti-rigetto

Schema terapeutico proposto

- A. Massimo 3 infusioni al dosaggio di 8 mg/kg di peso corporeo (dosaggio massimo per infusione 800 mg)
- B. Seconda infusione a distanza di 8-12 ore dalla prima
- C. Se risposta clinica parziale o incompleta, EVENTUALE terza infusione a distanza di 16-24 ore dalla seconda infusione

Dopo 24 ore dalla ultima somministrazione ripetere il dosaggio plasmatico di IL-6 e/o D-dimero.

Il trattamento deve essere accompagnato da trattamento antivirale (remdesivir + cloroquina/idrossicloroquina) e/o steroideo (desametasone).

Dosaggi Tocilizumab in COVID-19 per peso corporeo

PESO PAZIENTE	DOSAGGIO TOCILIZUMAB	Range di dose mg/Kg
35-45 kg	320 mg (4 fl da 80 mg)	9,1-7,1
46-55 kg	400 mg (1 fl da 400 mg)	8,7- 7,3
56-65 kg	480 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 80 mg)	8,6-7,4
66-75 kg	560 mg (1 fl da 400 mg + 2 fl da 80 mg)	8,5-7,5
76-85 kg	600 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 200 mg)	7,9-7,0
>86 kg	800 mg (2 fl da 400 mg)	9,3

Disponibilità del farmaco

Il farmaco sarà distribuito gratuitamente dalla azienda produttrice (Roche) attraverso la rete di specialisti reumatologi che richiederanno il farmaco attraverso le farmacie aziendali, su consulenza infettivologica e/o intensivistica.

Effetti indesiderati

Benché le evidenze scientifiche non siano elevate in condizioni cliniche iperacute ed in particolare in corso di infezione da COVID-19, si rimanda alla scheda tecnica del farmaco per tutto ciò che non è compreso in queste raccomandazioni di utilizzo.

Gravidanza

Essendo Tocilizumab un anticorpo monoclonale, non è un farmaco teratogeno. Se ne può osservare un passaggio placentare a partire dalla 16 settimana di gestazione, come tutte le immunoglobuline IgG. Pertanto, la concentrazione del farmaco a livello della circolazione fetale risulta essere superiore a quella nella circolazione materna verso il termine della gravidanza.



Il gruppo di lavoro raccomanda quindi di considerare i rischi ed i benefici del trattamento, con la consapevolezza che il neonato esposto in utero nel terzo trimestre di gravidanza ha la possibilità di risultare temporaneamente immunodepresso in attesa che termini la clearance del farmaco materno.

Terapie antiinfettive di supporto e riattivazione di infezioni latenti

Il gruppo di lavoro raccomanda di valutare bene l'assenza di infezioni sistemiche concomitanti ed eventualmente impostare uno schema di terapia antibiotica preventiva ad ampio spettro secondo indicazioni cliniche, politiche sanitarie o protocolli in uso.

Il gruppo di lavoro, sebbene non ravveda un rischio aumentato di riattivazione tubercolare in soggetti affetti da infezione tubercolare latente, e considerata la necessità di iniziare il trattamento in tempi molto brevi, raccomanda di eseguire dosaggio di quantiferon e markers virali per la diagnosi di epatite occulta da HBV. Tuttavia non si ritiene necessario avere i risultati di questi esami prima dell'inizio del trattamento.

Stoccaggio campioni

Se possibile, in linea con le esigenze cliniche e con le autorizzazioni necessarie, sarebbe utile poter prelevare e conservare prima di ogni infusione e dopo 24 ore dall'ultima infusione 1 campione di plasma da conservare a -20°C (2-3 aliquote da 1 ml) per eventuali analisi post hoc (IL-10, TNC, ecc.)



Riferimenti bibliografici

1. (Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. China CDC Weekly. Accessed February 20, 2020. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>)
2. (Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China – Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020).
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al; Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
4. Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019–Novel coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate: a word of caution. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20203.
5. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus: old lessons and new lessons. Epidemiol Infect. 2020;148:e22.
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).
7. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al.; Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a 12 randomized, 12 randomized controlled trial. Lancet Respir Med. 2020 Feb 7.
8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).
9. Savarino A., Di Trani L., Donatelli I., Cauda R. Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. Lancet Infect. Dis. 2006; 6: 67–69.
10. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Virol. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread J. 2005; 2, 69.
11. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, Jin N, Jiang C. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. Cell Res. 2013 Feb;23(2):300-2.
12. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 20;43(0):E019
13. Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al.. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. J Med Virol. 2020 Feb 19.
14. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. mBio 2018;9:e00221-18
15. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Feb 13. Pii: 201922083.
16. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Feb 4.
17. Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. Biomark Res. 2018 Jan 22;6:4. Doi:10.1186/s40364-018-0116-0. eCollection 2018.
18. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014 Jul 10;124(2):188-95. Doi: 10.1182/blood-2014-05-552729. Epub 2014 May 29. Erratum in: Blood. 2015 Aug 20;126(8):1048. Dosage error in article text. Blood. 2016 Sep 15;128(11):1533.
19. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.



Tabella 1: Criteri di definizione dell'ARDS

Table 3. The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome	
Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities— not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ with PEEP or CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ^c
Moderate	$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Severe	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aChest radiograph or computed tomography scan.

^bIf altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{barometric pressure}/760)]$.

^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

Ref: ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.